



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 5085

BUENOS AIRES, 17 MAYO 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-109-17-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos, prospectos y el agregado de información para el paciente, para la Especialidad Medicinal denominada NUWIQ/FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO RECOMBINANTE (Rdna)-SIMOCTOCOG ALFA, Forma farmacéutica: POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 58.257.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que a fs. 323-324 Y 327 obra el Informe Técnico de evaluación



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

# DISPOSICIÓN N° 5085

favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos

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

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., los nuevos rótulos, prospectos y el agregado de información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada: NUWIQ/ FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO RECOMBINANTE (rDNA)-SIMOCTOCOG ALFA, Forma farmacéutica: POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 58.257.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 58.257 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición y el Anexo,



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

DISPOSICIÓN N° **5085**

gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido,  
archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-1110-109-17-1

DISPOSICION N° **5085**

MJRL

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas,  
 Regulación e Institutos  
 ANMAT

**ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición **5085** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 58.257 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial/ Genérico/s: NUWIQ/ FACTOR VIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO RECOMBINANTE (rDNA)-SIMOCTOCOG ALFA.

Forma farmacéutica: POLVO Y DISOLVENTE PARA SOLUCIÓN INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0373/2017

Tramitado por expediente N° 1-47-1110-82-15-1

*Ce*

DATO CARACTERÍSTICOS:	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
RÓTULOS	Anexo Disposición N° 0373/17	Original fs 221 a 228 Duplicado fs 251 a 258 Triplicado fs 281 a 288 Se desglosan las fojas 221 a 228.
PROSPECTOS	Anexo Disposición N° 0373/17	Original fs 229 A 241 Duplicado fs 259 A 271 Triplicado fs 289 A 301 Se desglosan las fojas 229 A 241

*J*  
*1*



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE		Original fs 242 a 250 Duplicado fs 272 a 280 Triplicado fs 302 a 310 Se desglosan las fojas 242 a 250
------------------------------	--	--

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 58.257 en la Ciudad de Buenos Aires, a las .....del mes de 17 MAYO 2017

Expediente N° 1-47-1110-109-17-1

DISPOSICION N°

**5085**

*ll*

*J*

**Dr. ROBERTO LEBE**  
Subadministrador Nacional  
ANMAT

17 MAYO 2017

5085



**PROYECTO DE ROTULO**

**NUWIQ® 250 UI**

**Simoctocog alfa (factor VIII de coagulación, humano, recombinante)**

Polvo y disolvente para solución inyectable

Venta bajo Receta Archivada

Industria Sueca

**FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

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

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

**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

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

14

5085



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**

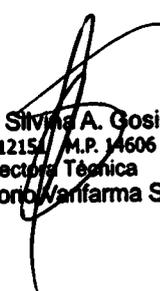
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 58.257

**Elaborado por:**  
**OCTAPHARMA**  
Octapharma AB  
112 75 Estocolmo  
Suecia

**Representante en Argentina:**  
**Laboratorio Varifarma S.A.**  
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.  
**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis - Farmacéutica

02

  
Farm. Silvina A. Gosis  
M.N. 12154 / M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.

5085



**PROYECTO DE ROTULO**

**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)	UI FVIII:C /ml

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

**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

Farm. Silvia A. Gosis  
 M.N. 127517 P.P. 14606  
 Directora Técnica  
 Laboratorio Varifarma S.A.

12

5085



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°: 58.257

Elaborado por:  
**OCTAPHARMA**  
Octapharma AB  
112 75 Estocolmo  
Suecia

Representante en Argentina:  
**Laboratorio Varifarma S.A.**  
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Farm. Silvina A. Gosis  
M.N. 12157 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.

5085



**PROYECTO DE ROTULO**

**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)	UI FVIII:C/ml

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

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



**5085**

**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°: 58.257

**Elaborado por:**  
**OCTAPHARMA**  
Octapharma AB  
112 75 Estocolmo  
Suecia

**Representante en Argentina:**  
**Laboratorio Varifarma S.A.**  
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.  
**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis - Farmacéutica

  
Farm. Silvina A. Gosis  
M.N. 12157 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.

5085



**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)	UI FVIII:C/ml

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

**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

  
 Farm. Silvana A. Gosis  
 M.N. 12751 - M.P. 24606  
 Directora Técnica  
 Laboratorio Varifarma S.A.

5085



- 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 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°: 58.257

**Elaborado por:**  
**OCTAPHARMA**  
Octapharma AB  
112 75 Estocolmo  
Suecia

**Representante en Argentina:**  
**Laboratorio Varifarma S.A.**  
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Farm. Silvina A. Gosis  
M.N. 12157 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.



5085

PROYECTO DE PROSPECTO

NUWIQ 250/500/1000/2000 UI

Simoctocog alfa (factor VIII de coagulación, humano, recombinante)

Polvo y disolvente para solución inyectable

Venta bajo Receta Archivada Industria Sueca

FÓRMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

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

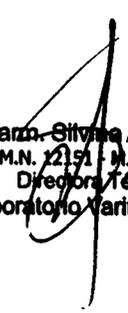
EXCIPIENTES	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Cloruro de sodio	18 (14.4 - 21.6)	mg/ml
Sucrosa	5.4 (4.3 - 6.5)	mg/ml
Hidrocloreuro de L-arginina	5.4 (4.3 - 6.5)	mg/ml
Cloruro de calcio dihidrato	0.3 (0.24 - 0.36)	mg/ml
Poloxámero 188	1.2 (1.0 - 1.4)	mg/ml
Citrato de sodio dihidrato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

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

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

EXCIPIENTES	Contenido por unidad de forma farmacéutica	UNIDAD DE MEDIDA
Cloruro de sodio	18 (14.4 - 21.6)	mg/ml

Farm. Silvia A. Gosis  
M.N. 22151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Farifarma S.A.



AL

5085



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

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

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

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

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

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

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

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

AL

5085



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

### ACCION TERAPEUTICA

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

### INDICACIONES

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

Nuwiq puede ser utilizado en todos los grupos de edad.

### ACCION FARMACOLOGICA

#### Propiedades farmacodinámicas:

El complejo factor VIII/factor de von Willebrand consta de dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con diferentes funciones fisiológicas. Cuando se infunde a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de von Willebrand en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un cofactor para el factor IX activado, acelerando la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, formándose el coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación de la sangre ligado al sexo, debido a la disminución de los niveles de factor VIII: C y provoca un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Con la terapia de reemplazo aumentan los niveles plasmáticos del factor VIII, permitiendo efectuar temporalmente una corrección del déficit de factor VIII y la corrección de las tendencias hemorrágicas.

La inmunogenicidad de Nuwiq fue evaluada en los ensayos clínicos realizados en 135 pacientes con hemofilia A grave tratados previamente (74 adultos y 61 pacientes pediátricos). Ningún paciente desarrolló inhibidores.

En un estudio clínico realizado en 32 pacientes adultos con hemofilia A grave, la mediana del consumo de Nuwiq para la profilaxis fue de 468.7 UI/kg/mes. La mediana de la dosis para el tratamiento de episodios hemorrágicos severos fue de 33.0 UI/kg, en pacientes que estaban en profilaxis. En otro ensayo clínico, 22 pacientes adultos fueron tratados a demanda. En total fueron tratados 986 episodios de sangrado con una mediana de la dosis de 30.9 UI/kg. En general, los sangrados leves necesitaron dosis más bajas, y los sangrados más severos necesitaron hasta tres veces más la mediana de las dosis.

#### Población pediátrica

Los datos proceden de 29 niños tratados previamente con edades que oscilan entre 2 y 5 años, 31 niños entre 6 y 12 años de edad y un adolescente de 14 años. La mediana de la dosis por infusión profiláctica fue de 37.8 UI/kg. Veinte pacientes

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



utilizaron dosis con medianas de más de 45 UI/kg. La mediana del consumo de Nuwiq para la profilaxis mensual fue de 521.9 UI/kg. Una mediana de la dosis más alta de Nuwiq fue requerida para el tratamiento del sangrado en niños (43.9 UI/kg) que en adultos (33.0 UI/kg), y una mediana de la dosis más alta fue necesaria para el tratamiento de los sangrados severos a moderados que en los sangrados leves (78.2 UI/kg vs. 41.7 IU/kg). Los niños más pequeños, en general, requieren una mediana de la dosis más alta (6-12 años: 43.9 UI/kg; 2-5 años: 52.6 UI/kg).

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

### Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

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

Parámetros farmacocinéticos	Ensayo cromogénico	Ensayo de coagulación de una etapa
	Media ± SD	Media ± SD
AUC (hr*UI/ml)	11.7 ± 5.3	10.1 ± 4.6
T <sub>1/2</sub> (hr)	9.5 ± 3.3	11.9 ± 5.3

Farm. Silvina A. Bosis  
M.N. 12151 - P.B. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Vianfarma S.A.

IVR (%UI/kg)	1.9 ± 0.3	1.6 ± 0.2
CL (ml/hr/kg)	5.4 ± 2.4	5.4 ± 2.3

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

### Población pediátrica

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

### Peso ajustado de los subgrupos

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

Parámetros farmacocinéticos	Todos (n=20)	Peso normal (n=14)	Pre-adiposo (n=4)	Adiposo (n=2)
<b>Ensayo cromogénico Media ± SD</b>				
AUC (hr*UI/ml)	22.6 ± 8.0	20.4 ± 6.9	24.9 ± 8.9	33.5 ± 6.5
T <sub>1/2</sub> (hr)	14.7 ± 10.4	14.7 ± 12.1	13.4 ± 5.9	17.2 ± 4.8
IVR (%UI/kg)	2.5 ± 0.4	2.4 ± 0.4	2.7 ± 0.4	2.8 ± 0.3
CL (ml/hr/kg)	3.0 ± 1.2	3.2 ± 1.3	2.6 ± 1.0	1.8 ± 0.4
<b>Ensayo de coagulación de una etapa Media ± SD</b>				
AUC (hr*UI/ml)	18.0 ± 5.6	17.2 ± 5.4	19.0 ± 7.5	21.9 ± 3.0
T <sub>1/2</sub> (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

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

### **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.

### **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Farm. Silvana A. Gosis  
M.N. 12151 - M.B. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Vianarma S.A.

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

#### Pacientes no tratados previamente

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

#### Posología

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

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

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

#### Tratamiento a demanda

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

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

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

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

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

Grado de la hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de la dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
<b>Hemorragias</b>		
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,	30-60	Repetir la infusión cada 12 horas.

Sangrado muscular o hematoma		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
<b>Cirugías</b>		
Cirugía menor incluyendo las extracciones dentales	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la curación
Cirugía mayor	80-100 ( pre y post quirúrgico)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta cicatrización adecuada de la herida, después continuar la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII de 30% a 60% ( UI/dl)

### Profilaxis

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

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

### Población pediátrica

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

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

### Forma de administración

Uso intravenoso.

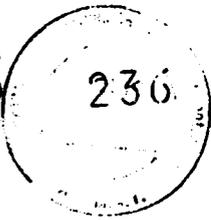
No se recomienda administrar más de 4 ml por minuto.

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

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

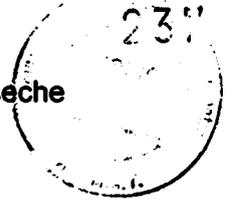
El medicamento reconstituido debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración. El producto reconstituido es una solución transparente e incolora, sin partículas extrañas y tiene un pH de 6.5 a 7.5. No utilice soluciones turbias o que contengan depósitos.

5085



**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.
- 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.

#### **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.

Dr. Silvana G. Gosis  
M.N. 12151 - M.P. 14/06  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.

alcanzan los niveles esperados de actividad plasmática del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis apropiada, deben realizarse análisis para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con altos niveles de inhibidores, es posible que el tratamiento con factor VIII no sea eficaz y deben considerarse otras opciones terapéuticas, como la inducción de la tolerancia inmune (ITI). El manejo de estos pacientes debe estar a cargo de médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia e inhibidores del factor VIII.

#### Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), debe ser considerado el riesgo de complicaciones relacionadas con DAVC que incluyen infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

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

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones son válidas para niños y adultos.

#### Consideraciones relacionadas con los excipientes (contenido de sodio)

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial.

Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente puede recibir más de un vial.

Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio.

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

No se han realizado estudios de interacciones con Nuwiq.

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

No se han realizado estudios sobre reproducción en animales con Nuwiq.

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

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### Resumen del perfil de seguridad

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

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

**Lista tabulada de reacciones adversas**

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

A continuación se muestra la Tabla 5 con la Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA (SOC y Nivel de Términos Preferidos).

Las frecuencias se han evaluado de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raros ( $< 1/10.000$ ), no conocidos (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

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

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

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

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

**Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**

Se detectó un anticuerpo no neutralizante anti-factor VIII en un paciente adulto (ver Tabla 5). La muestra fue analizada por el laboratorio central en ocho diluciones. El resultado fue positivo sólo en el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos era muy

MC

5085

240

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

#### **SOBREDOSIFICACION**

No se han reportado casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo 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.

#### **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 precargada, 1 adaptador para el vial estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y 2 torundas con alcohol

Tamaño del envase de 1.

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

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

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

No congelar.

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

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

Farm. Silvina A. Golis  
M.N. 12151 - P.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Vianfarma S.A.

5085

241

**PERIODO DE VALIDEZ: 2 años**

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

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

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

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

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado No: 58.257

**Elaborado por:**  
**OCTAPHARMA**  
Octapharma AB  
112 75 Estocolmo  
Suecia

**Representante en Argentina:**  
**Laboratorio Varifarma S.A.**  
Ernesto de las Carreras 2469 (B1643AVK) Béccar, Buenos Aires, Argentina.  
**Directora Técnica:** Silvina Gosis – Farmacéutica.

*ML*

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



5085



**Prospecto: Información para para el usuario**

**Nuwiq® 250/500/1000/2000 UI de polvo y disolvente para solución inyectable**  
**Simoctocog alfa (factor VIII de coagulación humano recombinante)**

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado sólo a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan sus mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico. Vea la sección 4.

**Contenido del prospecto**

1. **Qué es Nuwiq® y para qué se utiliza**
2. **Antes de usar Nuwiq®**
3. **Cómo usar Nuwiq®**
4. **Posibles efectos adversos**
5. **Cómo conservar Nuwiq®**
6. **Contenido del envase e información adicional**

**1. Qué es Nuwiq® y para qué se utiliza**

Nuwiq® contiene el principio activo del factor VIII de coagulación humano, recombinante (simoctocog alfa). El factor VIII es necesario en la sangre para la formación de los coágulos y detener el sangrado. En los pacientes con hemofilia A (déficit congénito de factor VIII), el factor VIII falta o no funciona correctamente.

Nuwiq® sustituye el factor VIII en falta y se utiliza para el tratamiento y prevención del sangrado en pacientes con hemofilia A y se puede utilizar para todos los grupos de edades.

**2. Antes de usar Nuwiq®**

**No use Nuwiq®:**

- Si es alérgico al principio activo de alfa simoctocog o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si no está seguro acerca de esto, pregunte a su médico.

**Advertencias y precauciones**

Consulte con su médico antes de usar Nuwiq®.

Existe una remota posibilidad de que pueda experimentar una reacción anafiláctica (reacción alérgica repentina grave) al Nuwiq®. Usted debe ser consciente de los signos iniciales de las reacciones alérgicas, que están incluidas en la sección 4 "Reacciones alérgicas". Si presenta cualquiera de estos síntomas, detenga la inyección de inmediato y contacte con su médico.

Farm. Silvina A. Bosis  
M.N. 12151 - M.B. 14506  
Directora Técnica  
Laboratorio Vanifarma S.A.

5085

243

Si la hemorragia no se controla con Nuwiiq®, informe a su médico de inmediato. Es posible que haya desarrollado 'inhibidores contra el factor VIII' y su médico puede realizarle pruebas para confirmarlo. Los inhibidores del factor VIII son anticuerpos que están presentes en la sangre y neutralizan la actividad del factor VIII que está utilizando. Esto hace que el factor VIII sea menos eficaz para controlar el sangrado. Usted debe informar a su médico si ha sido tratado previamente con productos del factor VIII, especialmente si ha desarrollado inhibidores, ya que puede haber un mayor riesgo de que vuelva a suceder.

#### Complicaciones relacionadas con el catéter

Si necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), debe ser considerado el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, que incluyen las infecciones locales, la presencia de bacterias en la sangre y trombosis en la zona del catéter.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que sea administrado Nuwiiq®, registre el nombre y el número de lote del producto, a fin de mantener un vínculo entre usted y el lote del medicamento.

#### **Otros medicamentos y Nuwiiq®**

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría usar cualquier otro medicamento.

#### **Embarazo y lactancia**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, si cree que podría estar embarazada o está planeando tener un bebé, pida consejo a su médico antes de utilizar este medicamento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Nuwiiq® no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

#### **Nuwiiq® contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial. Sin embargo, dependiendo de su peso corporal y su dosis de Nuwiiq®, podría recibir más de un vial. Esto debe tenerse en cuenta si usted tiene una dieta controlada en sodio.

### **3. Cómo usar Nuwiiq®**

El tratamiento con Nuwiiq® será iniciado por un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia A. Utilice siempre este medicamento exactamente como su médico le ha indicado. Consulte con su médico si no está seguro.

Nuwiiq® generalmente se inyecta en una vena (vía intravenosa) por su médico con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia A. Nuwiiq® también puede ser administrado como una inyección por usted u otra persona, pero sólo después de haber recibido una formación adecuada.

Su médico calculará su dosis de Nuwiiq® (en unidades internacionales = UI) dependiendo de su estado y peso corporal, y si ha sido utilizado para la prevención o tratamiento del sangrado. La frecuencia de la administración dependerá de la eficacia que ha tenido Nuwiiq® para usted. Por lo general, el tratamiento de la hemofilia A es un tratamiento de por vida.

#### Prevención del sangrado

Farm. Silvirta A. Gosis  
M.N. 12151 - M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Vanierilla S.A.



La dosis habitual de Nuwiq® es de 20 a 40 UI por kg de peso corporal, administrado cada 2 o 3 días. Sin embargo, en algunos casos, especialmente en los pacientes más jóvenes, pueden ser necesarias inyecciones más frecuentes o dosis más altas.

#### Tratamiento del sangrado

La dosis de Nuwiq® se calcula en función de su peso corporal y de los niveles de factor VIII a alcanzar. Los niveles del factor VIII dependerán de la intensidad y la localización del sangrado.

Si usted considera que el efecto de Nuwiq® es insuficiente, consulte con su médico. Su médico le realizará análisis de laboratorio apropiados para asegurarse que presenta los niveles adecuados de factor VIII. Esto es particularmente importante si va a ser sometido a una cirugía mayor.

#### Pacientes que desarrollan inhibidores del factor VIII

Si los niveles plasmáticos del factor VIII no alcanzan los niveles esperados con Nuwiq®, o si el sangrado no se controla adecuadamente, puede deberse al desarrollo de inhibidores del factor VIII. Esto será revisado por su médico. Es posible que necesite una dosis más alta de Nuwiq® o un producto diferente para controlar el sangrado. No aumente la dosis total de Nuwiq® para controlar su sangrado sin consultar a su médico.

#### Uso en niños

El modo de usar Nuwiq® en los niños no difiere del modo de usar en los adultos. Dado que los productos de factor VIII pueden tener que ser dados con mayor frecuencia en los niños, un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), un conector externo que permita el acceso a la corriente sanguínea a través de un catéter sin inyección en la piel puede ser necesario.

#### Si usa más Nuwiq® del que debiera

No se han reportado síntomas de sobredosis. Si se ha inyectado más Nuwiq® del que debiera, informe a su médico.

#### Si olvidó usar Nuwiq®

No se debe administrar una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Continúe de inmediato con la dosis siguiente y siga las indicaciones de su médico.

#### Si deja de usar Nuwiq®

No suspenda el uso de Nuwiq® sin consultar con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Nuwiq® puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

##### **Reacciones alérgicas**

Usted debe ser consciente de los signos iniciales de las reacciones alérgicas. Si se producen (muy raro, afectan a 1 de cada 10.000 pacientes) reacciones alérgicas repentinas graves (anafilácticas), la inyección debe ser detenida de inmediato. Debe contactar con su médico inmediatamente si nota alguno de los síntomas siguientes:

- erupción cutánea, urticaria, ronchas, prurito generalizado,

OK

5085

245

- inflamación de los labios y la lengua,
- dificultad para respirar, sibilancias, opresión en el pecho,
- sensación de malestar general,
- mareos y pérdida del conocimiento.

Estos pueden ser los primeros síntomas de un shock anafiláctico. Si presenta cualquiera de estos síntomas, interrumpa inmediatamente la inyección y contacte con su médico. Los síntomas graves requieren un rápido tratamiento de emergencia.

**Efectos adversos poco frecuentes pueden afectar a 1 de cada 100 pacientes**

Hormigueo o entumecimiento (parestesia), dolor de cabeza, inflamación y dolor en el lugar de la inyección, dolor en la espalda, vértigo, sequedad en la boca.

**Efectos secundarios relacionados con los dispositivos de acceso venoso central (DAVC):**

Infección relacionada con el catéter, infección sistémica general y coágulos de sangre locales en la zona del catéter.

**Informes de efectos secundarios**

Si experimenta efectos secundarios, consulte con su médico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso no mencionado en este prospecto. Al informar los efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

**5. Cómo conservar Nuwiq®**

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños. No use este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de EXP.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Guarde en una Heladera / Refrigerador (entre 2°C – 8°C).

No congelar.

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

Dentro de su vida útil, el producto puede conservarse por debajo de 25°C durante de 3 meses como máximo, sin ser refrigerado nuevamente durante este período, y debe desecharse si no lo utiliza después de esto.

Utilice la solución reconstituida inmediatamente o dentro de las 3 horas después de su reconstitución.

**Advertencias contra ciertos signos visibles de deterioro**

No utilice el producto si observa signos visibles de deterioro por la manipulación indebida del envase, en particular de la jeringa y/o del vial.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no usa. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

**6. Contenido del envase e información adicional Qué contiene Nuwiq®**

**Polvo:**

-El principio activo es el factor VIII de coagulación humano, recombinante (simoctocog alfa).

Cada vial de polvo contiene 250/500/1000/2000 UI de simoctocog alfa.

-Los demás ingredientes son sacarosa, cloruro de sodio, cloruro de calcio dihidrato, hidrocloreto de

Farm. Silyvia A. Gosis  
M.N. 12151 - M.P. 14506  
Directora Técnica  
Laboratorio Varifarma S.A.

5085

246

arginina, citrato de sodio dihidrato y poloxámero188

Disolvente: Agua para inyección

**Aspecto de Nuwiq® y contenido del envase**

Nuwiq® se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable y es un polvo friable de color blanco o blanquecino en un vial de vidrio. El disolvente es agua para inyección y se presenta en una jeringa de vidrio precargada.

Después de la reconstitución, la solución es clara, incolora y está libre de partículas extrañas.

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

- 1 vial de polvo con 250/500/1000/2000 UI de simoctocog alfa
- 1 jeringa precargada con 2.5 ml de agua para inyección
- 1 adaptador para el vial
- 1 juego de infusión alado
- 2 torundas con alcohol

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.257

**Representante en Argentina:**

**LABORATORIO VARIFARMA S.A.**

E.de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

**Directora Técnica:** Silvina A. Gosis – Farmacéutica

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT Responde 0800-333-123

**Titular de la Autorización del Fabricante**

Octapharma AB, 112 75 Estocolmo, Suecia

**Este prospecto ha sido revisado en Julio de 2014**

---

La siguiente información está destinada sólo a profesionales del sector sanitario:

Tratamiento a demanda

La cantidad y la frecuencia a administrar siempre deben estar dirigidas a lograr la eficacia clínica en cada caso individual.

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe situarse por debajo del nivel de actividad plasmática dada (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 cirugía

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

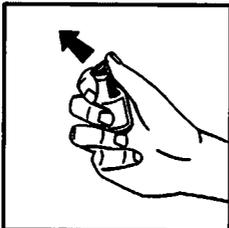


Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UI/dL)	Frecuencia de la dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)
<b>Hemorragias</b>		
Hemartrosis incipiente o sangrado muscular u oral	20-40	Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día hasta que el episodio hemorrágico, según indique, el dolor se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis 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 el dolor y la incapacidad aguda se resuelvan.
Hemorragias con riesgo para la vida	60-100	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
<b>Cirugías</b>		
Cirugía menor, incluyendo extracciones dentales	30-60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la curación.
Cirugía mayor	80-100	Repetir la perfusión cada  (pre y post- operatorio) 8-24 horas hasta lograr la cicatrización adecuada de la herida, continuar la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad de Factor VIII del 30% al 60% (UI/dL)

## INSTRUCCIONES PARA LA PREPARACIÓN Y 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.

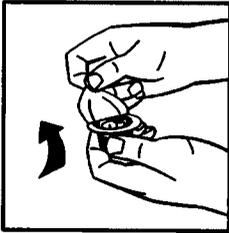
2. Retire la tapa superior de plástico del vial de polvo para dejar visible la parte central del tapón de goma. No quite el tapón gris o anillo de metal que se encuentra en la parte superior del vial.



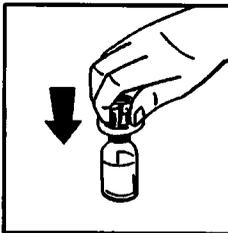
3. Limpie la parte superior del vial con un algodón empapado en alcohol. Deje que el alcohol se seque.



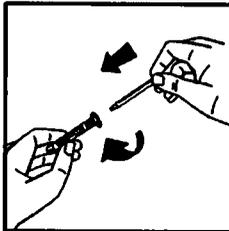
4. Retire la cubierta de papel del paquete del adaptador del frasco. No quite el adaptador del envase



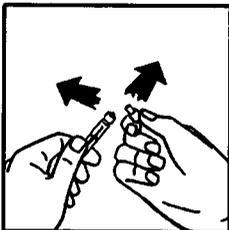
5. Coloque el vial de polvo sobre una superficie plana y manténgalo en esa posición. Tome el paquete del adaptador y coloque el adaptador del vial en el centro del tapón de goma del vial de polvo. Presione hacia abajo con firmeza el paquete del adaptador hasta que la punta del adaptador penetre en el tapón de goma. El adaptador se ajusta al vial cuando haya terminado.



6. Retire la cubierta de papel del paquete de la jeringa precargada. Mantenga 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.



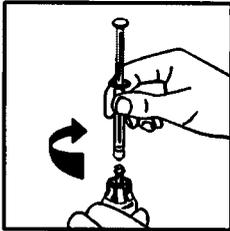
7. Rompa la punta de plástico a prueba de manipulaciones de la jeringa del disolvente mediante presión. No toque el interior de la tapa o la punta de la jeringa. Si no usa la solución, cierre inmediatamente la jeringa llena con la punta de plástico a prueba de manipulaciones para su conservación.



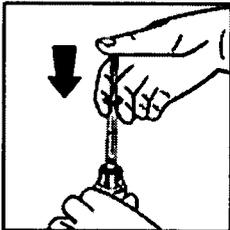
ML

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.



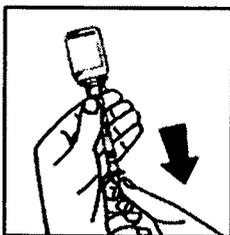
10. Inyecte lentamente todo el disolvente en el vial de polvo presionando hacia abajo el émbolo.



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 uno de los algodones con alcohol previstos.

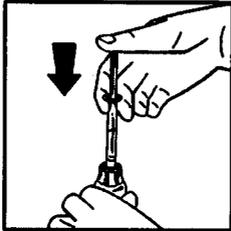
17. Fije el equipo de infusión proporcionado a la jeringa. Inserte la aguja del equipo de infusión en la vena elegida. Si ha utilizado un torniquete para que la vena sea más fácil de ver, este torniquete debe ser liberado antes de comenzar a inyectar la solución. La sangre no debe fluir dentro de la jeringa, debido al riesgo de formación de coágulos

5085250

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.



MR

Farm. Silvina A. Gosis  
M.N. 221527 M.P. 14606  
Directora Técnica  
Laboratorio Vanifarma S.A