

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

|  |  |            |
|--|--|------------|
| <b>Nombre del producto:</b>                                | NUWIQ 500 UI<br>Factor VIII humano recombinante (simoctocog alfa)  |            |
| <b>Forma farmacéutica:</b>                                 | Liofilizado para inyección IV  |            |
| <b>Fortaleza:</b>  | 500 UI   |            |
| <b>Presentación:</b>                                       | Estuche por 1 Vial de polvo liofilizado 1 jeringa precargada, 1 adaptador del vial, 1 equipo de infusión alada, 2 torundas con alcohol |            |
| <b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>       | OCTAPHARMA AG, Lachen, Suiza   |            |
| <b>Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):</b> | OCTAPHARMA AB, Estocolmo, Suecia   |            |
| <b>Número de Registro Sanitario:</b>                       | B-19-063-B02   |            |
| <b>Fecha de Inscripción:</b>                               | 9 septiembre de 2019   |            |
| <b>Composición:</b>  |  |            |
| Cada bulbo de 500 UI FVII contiene:                        |  |            |
| Factor VIII humano recombinante                            | 200  | Fabricante |
| <b>Plazo de validez:</b>                                   | 24 meses   |            |
| <b>Condiciones de almacenamiento:</b>                      | Almacenar a 5 °C ± 3 °C.. No congelar. Protéjase de la luz   |            |

### Indicaciones terapéuticas:

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

Nuwiq puede utilizarse en todos los grupos de edad.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

### Precauciones:

Eventos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular, la terapia de sustitución con FVIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, deben registrarse claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Hipersensibilidad

Como con cualquier producto proteico intravenoso, son posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Nuwiq contiene trazas de proteínas de células huésped humanas distintas del factor VIII. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y se pongan en contacto con su médico. Debe informarse a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, debe aplicarse el tratamiento médico estándar para el shock.

#### Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (BU) por mL de plasma mediante el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la gravedad de la enfermedad, así como con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo mayor en los primeros 50 días de exposición, pero continúa a lo largo de la vida, aunque el riesgo es infrecuente.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) después de cambiar de un producto de factor VIII a otro en pacientes previamente tratados con más de 100 días de exposición que tienen un historial previo de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente a todos los pacientes para detectar la aparición de inhibidores tras cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor, ya que los inhibidores de bajo título que estén presentes de forma transitoria o que permanezcan constantemente con un título bajo supondrán un riesgo menor de respuesta clínica insuficiente que los inhibidores de título alto.

En general, todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación deben ser cuidadosamente vigilados para detectar el desarrollo de inhibidores mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si la hemorragia no se controla con una dosis adecuada, se deben realizar pruebas para detectar la presencia de inhibidores del factor VIII. En pacientes con niveles elevados de inhibidor, el tratamiento con factor VIII puede no ser eficaz y deben considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

#### Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), debe tenerse en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis del sitio del catéter.

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

Este medicamento contiene 18.4 mg de sodio por vial, equivalente al 0.92 % de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS de 2 g de sodio para un adulto.

#### Población pediátrica

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

#### **Efectos indeseables:**

##### Resumen del perfil de seguridad

Raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad o alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de infusión, escalofríos, rubor, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, erupción cutánea, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, urticaria, incluida urticaria generalizada, vómitos, sibilancias) con los preparados de FVIII y, en algunos casos, pueden evolucionar a anafilaxia grave (incluido shock).

Puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) en pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Nuwiq. Si se producen tales inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda ponerse en contacto con un centro especializado en hemofilia.

#### Lista tabulada de reacciones adversas

La Tabla 1 que se presenta a continuación es según la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido). Las frecuencias se basan en informes de ensayos clínicos con un total de 355 sujetos únicos con hemofilia A grave, de los cuales 247 eran pacientes previamente tratados (PTP) y 108 eran pacientes no tratados previamente (PUP).

Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy rara ( $< 1/10.000$ ), desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

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

**Tabla 1. Frecuencia de las reacciones adversas en los estudios clínicos**

| Sistema estándar MedDRA de Clase de Órganos            | Reacciones adversas  | Frecuencia   |
|--|--|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático        | Anemia<br>Inhibición del Factor VIII<br><br>Anemia hemorrágica | Poco frecuente*<br>Poco frecuente (PTP) #<br>Muy frecuente (PUP)#<br>Poco frecuente* |
| Trastornos del sistema inmunitario                     | Hipersensibilidad  | Frecuente*   |
| Trastornos del sistema nervioso                        | Mareos<br>Dolor de cabeza<br>Parestesia                        | Poco frecuente*<br>Poco frecuente*<br>Poco frecuente*                                |
| Trastornos del oído y del laberinto                    | Vértigo  | Poco frecuente*  |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos    | Disnea   | Poco frecuente*  |
| Trastornos gastrointestinales                          | Boca seca  | Poco frecuente*  |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Dolor de espalda   | Poco frecuente*  |

|  |   |  |
|--|---|--|
| Trastornos generales y condiciones del lugar de administración | Pirexia<br>Dolor torácico<br>Inflamación en el punto de inyección<br>Dolor en el punto de inyección<br>Malestar | Frecuente*<br>Poco frecuente*<br>Poco frecuente*<br>Poco frecuente*<br>Poco frecuente* |
| Investigaciones  | Anticuerpo no neutralizante positivo (en PTP)   | Poco frecuente*  |

\* Calculado como pacientes con reacciones adversas por número total de 355 pacientes del estudio, de los cuales 247 pacientes previamente tratados (PTP) y 108 pacientes no tratados previamente (PUP).

# La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo anti-factor VIII no neutralizante en un paciente adulto (véase 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 fue muy bajo. En este paciente no se detectó actividad inhibitoria, medida mediante el ensayo Bethesda modificado. La eficacia clínica y la recuperación *in vivo* de Nuwiq no se vieron afectadas en este paciente.

#### Población pediátrica

Se supone que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños y adolescentes son los mismos que en adultos.

#### Notificación de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Ello permite un seguimiento continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa.

### **Posología y modo de administración:**

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

#### Seguimiento del tratamiento

Durante el curso del tratamiento, se aconseja una determinación adecuada de los niveles de factor VIII para orientar la dosis que debe administrarse y la frecuencia de las infusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor VIII, mostrando diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable un seguimiento preciso de la terapia de sustitución mediante análisis de coagulación (actividad del factor VIII en plasma).

Cuando se utiliza un ensayo de coagulación en una fase basado en el tiempo de tromboplastina *in vitro* (aPTT) para determinar la actividad del factor VIII en muestras de sangre de pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII en plasma pueden verse afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También puede haber discrepancias significativas entre los resultados obtenidos por el ensayo de coagulación de una etapa basado en aPTT y el ensayo cromogénico según la Ph. Eur. Esto es particularmente importante cuando se cambia el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

**Posología**

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del déficit de factor VIII, de la localización y la extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el estándar actual de concentrado de la OMS para productos de factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa en porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o preferiblemente en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente 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 eleva la actividad plasmática del factor VIII en aproximadamente un 2% de la actividad normal o 2 UI/dL. La dosis necesaria se determina mediante la siguiente fórmula:

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

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

La dosis a administrar y la frecuencia de administración deben orientarse siempre a la eficacia clínica en el caso individual.

En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad del factor VIII no debe descender por debajo del nivel de actividad plasmática dado (en % de lo normal o UI/dL) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede utilizarse para orientar la dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía.

| <b>Grado de hemorragia/ Tipo de intervención quirúrgica</b>                   | <b>Nivel de factor VIII requerido (%) (UI/dL)</b> | <b>Frecuencia de las dosis (horas)/ Duración de la terapia (días)</b>  |
|---|---|--|
| Hemorragia<br>Hemartrosis precoz,<br>hemorragia muscular o<br>hemorragia oral | 20 - 40   | Repetir cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que se resuelva el episodio hemorrágico indicado por el dolor o se logre la cicatrización. |

|   |                               |  |
|---|-------------------------------|--|
| Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma | 30 - 60                       | Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que se resuelvan el dolor y la incapacidad aguda.  |
| Hemorragias potencialmente mortales                     | 60 - 100                      | Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.  |
| Cirugía   |                               |  |
| Cirugía menor, incluida la extracción dental            | 30 - 60                       | Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la curación   |
| Cirugía mayor   | 80–100 (pre y postoperatorio) | Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después, tratamiento durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dL). |

#### Profilaxis

Para la profilaxis a largo plazo de hemorragias en pacientes con hemofilia A grave, las dosis habituales son de 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal a intervalos de 2 a 3 días. El régimen puede ajustarse en función de la respuesta del paciente.

En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas.

#### Población pediátrica

La posología es la misma en adultos y niños y adolescentes, sin embargo, pueden ser necesarios intervalos de dosis más cortos o dosis más altas para niños y adolescentes. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

#### Forma de administración

Nuwiq se administra por vía intravenosa.

Se recomienda no administrar más de 4 mL por minuto.

Para instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No se han realizado estudios de interacción con Nuwiq.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No se han realizado estudios de reproducción animal con el factor VIII.

Debido a la rara aparición de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia sobre el uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el factor VIII debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado. No se dispone de datos sobre fertilidad.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Nuwiq no influye en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **Sobredosis:**

No se han reportado.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: B02BD02.

Grupo farmacoterapéutico: B: Sangre y Órganos formadores de la sangre; B02: Antihemorrágicos; B02B: Vitamina k y otros hemostáticos; B02BD: factores de la coagulación sanguínea

El complejo factor VIII/factor von Willebrand está formado por dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con funciones fisiológicas diferentes. 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 cofactor del factor IX activado, acelerando la conversión del factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. A continuación, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y puede formarse un coágulo. La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo debido a la disminución de los niveles de factor VIII:C y provoca hemorragias profusas en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante el tratamiento sustitutivo se aumentan los niveles plasmáticos de factor VIII, lo que permite corregir temporalmente la deficiencia de factor VIII y las tendencias hemorrágicas.

Población adulta y adolescente de 12 a 65 años

**Profilaxis**

En un estudio clínico realizado en 32 pacientes adultos con hemofilia A grave, el consumo medio de Nuwiq para profilaxis fue de 468.7 UI/kg/mes.

**Tratamiento de las hemorragias**

La dosis mediana para tratar los episodios de hemorragia intercurrente fue de 33.0 UI/kg en estos pacientes que estaban en profilaxis. En otro estudio clínico, 22 pacientes adultos fueron tratados a demanda. En total, se trataron 986 episodios hemorrágicos con una dosis media de 30.9 UI/kg. En general, las hemorragias leves requirieron dosis medias ligeramente inferiores, y las hemorragias más graves requirieron dosis medias hasta tres veces superiores.

**Profilaxis individualizada**

Se evaluó la profilaxis individualizada basada en la PK en 66 adultos PTP con hemofilia A grave. Tras una fase de profilaxis estándar de 1 a 3 meses (dosificación en días alternos o 3 veces por semana), 44 (67%) pacientes fueron cambiados a un régimen de dosificación basado en su evaluación PK, y 40 completaron los 6 meses de profilaxis según el esquema de dosificación y tratamiento asignado. De estos pacientes, 34 (85%) recibieron tratamiento dos veces por semana o menos. 33 (82.5%) pacientes no experimentaron ninguna hemorragia y 36 (90.0%) pacientes no tuvieron hemorragias espontáneas. La media  $\pm$  SD de la tasa anualizada de hemorragias fue de  $1.2 \pm 3.9$  y la media  $\pm$  SD de la dosis fue de  $52.2 \pm 12.2$  UI/kg por inyección y  $99.7 \pm 25.6$  UI/kg por semana.

Cabe destacar que la tasa anualizada de hemorragias (TAC) no es comparable entre los distintos concentrados de factor ni entre los distintos estudios clínicos.

**Población pediátrica**

Se obtuvieron datos en 29 niños de entre 2 y 5 años tratados previamente, 31 niños de entre 6 y 12 años y un adolescente de 14 años. La dosis mediana por infusión profiláctica fue de 37.8 UI/kg. Veinte pacientes utilizaron dosis medias superiores a 45 UI/kg. La mediana de consumo de Nuwiq para profilaxis al mes fue de 521.9 UI/kg. Se necesitó una dosis media de Nuwiq más alta para tratar las hemorragias en niños (43.9 UI/kg) que en

adultos (33.0 UI/kg), y una dosis media más alta para tratar las hemorragias moderadas a graves que las leves (78.2 UI/kg frente a 41.7 UI/kg). En general, los niños más pequeños necesitaron dosis medias más altas (6-12 años: 43.9 UI/kg; 2-5 años: 52.6 UI/kg). Estos datos fueron corroborados por un seguimiento a largo plazo de 49 de estos niños que fueron tratados durante un periodo medio adicional de aproximadamente 30 meses (rango de 9.5 a 52 meses); durante este periodo, el 45% de los niños no presentaron hemorragias espontáneas.

En un estudio clínico prospectivo abierto se obtuvieron datos de 108 pacientes con hemofilia A grave (<1% FVIII:C) no tratados previamente. En la mayoría de los pacientes, el tratamiento profiláctico se inició tras la aparición del primer episodio hemorrágico que requirió tratamiento.

**Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Población adulta

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

| Parámetro PK          | Ensayo cromogénico |                     |
|-----------------------|--------------------|---------------------|
|                       | Media ± SD         | Mediana (intervalo) |
| AUC (hr*UI/mL)        | 22.6 ± 8.0         | 22.3 (8.4 – 38.1)   |
| T <sub>1/2</sub> (hr) | 14.7 ± 10.4        | 12.5 (5.4 – 55.6)   |
| IVR (%/UI/kg)         | 2.5 ± 0.4          | 2.5 (1.7 – 3.2)     |
| CL (mL/hr/kg)         | 3.0 ± 1.2          | 2.7 (1.5-6.4)       |

AUC = Área bajo la curva (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Semivida terminal,

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

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

| Parámetro PK          | Ensayo cromogénico |                     |
|-----------------------|--------------------|---------------------|
|                       | Media ± SD         | Mediana (intervalo) |
| AUC (hr*UI/mL)        | 13.2 ± 3.4         | 12.8 (7.8 – 19.1)   |
| T <sub>1/2</sub> (hr) | 10.0 ± 1.9         | 9.9 (7.6 – 14.1)    |
| IVR (%/UI/kg)         | 1.9 ± 0.4          | 1.9 (1.2 – 2.6)     |
| CL (mL/hr/kg)         | 4.3 ± 1.2          | 4.2 (2.8 - 6.9)     |

AUC = Área bajo la curva (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Semivida terminal,

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

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

| Parámetro PK          | Ensayo cromogénico |                     |
|-----------------------|--------------------|---------------------|
|                       | Media ± SD         | Mediana (intervalo) |
| AUC (hr*UI/mL)        | 11.7 ± 5.3         | 10.5 (4.9 – 23.8)   |
| T <sub>1/2</sub> (hr) | 9.5 ± 3.3          | 8.2 (4.3 – 17.3)    |
| IVR (%/UI/kg)         | 1.9 ± 0.3          | 1.8 (1.5 – 2.4)     |
| CL (mL/hr/kg)         | 5.4 ± 2.4          | 5.1 (2.3 – 10.9)    |

AUC = Área bajo la curva (FVIII:C), T<sub>1/2</sub> = Semivida terminal,

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

Población pediátrica

Como se sabe por la bibliografía, la recuperación y la semivida fueron menores en los niños pequeños que en los adultos, y el aclaramiento mayor, lo que puede deberse en parte al mayor volumen plasmático por kilogramo de peso corporal en los pacientes más jóvenes.

#### Subgrupos ajustados por peso

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

| Parámetro PK                                      | Todos (n=20)      | Peso normal (n=14) | Pre-adiposo (n=4)  | Adiposo (n=2)      |
|---|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>Media ± SD del Ensayo cromogénico</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>Mediana del Ensayo cromogénico (intervalo)</b> |                   |                    |                    |                    |
| AUC (hr*UI/mL)                                    | 22.3 (8.4 – 38.1) | 21.2 (8.4 – 32.6)  | 23.3 (17.4 – 35.5) | 33.5 (28.9 – 38.1) |
| T <sub>1/2</sub> (hr)                             | 12.5 (5.4 – 55.6) | 12.3 (5.4 – 55.6)  | 11.2 (9.3 – 22.0)  | 17.2 (13.8 – 20.6) |
| IVR (%/UI/kg)                                     | 2.5 (1.7 – 3.2)   | 2.4 (1.7 – 3.1)    | 2.8 (2.3 – 3.2)    | 2.8 (2.6 – 3.0)    |
| CL (mL/hr/kg)                                     | 2.7 (1.5 – 6.4)   | 2.8 (1.7 – 6.4)    | 2.5 (1.6 – 3.7)    | 1.8 (1.5 – 2.0)    |

Peso normal: BMI 18.5-25 kg/m<sup>2</sup>, Pre-adiposo: BMI 25-30 kg/m<sup>2</sup>, Adiposo: BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>, SD = Desviación estándar

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

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

No se realizaron con Nuwiq estudios específicos de administración repetida a largo plazo, como toxicidad para la reproducción, toxicidad crónica y carcinogenicidad, debido a la respuesta inmunitaria a proteínas heterólogas en todas las especies de mamíferos no humanos.

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico de Nuwiq. Las evaluaciones *ex vivo* realizadas con un dispositivo comercial para cuantificar la respuesta de las células T a las terapias proteicas indican un bajo riesgo de inmunogenicidad.

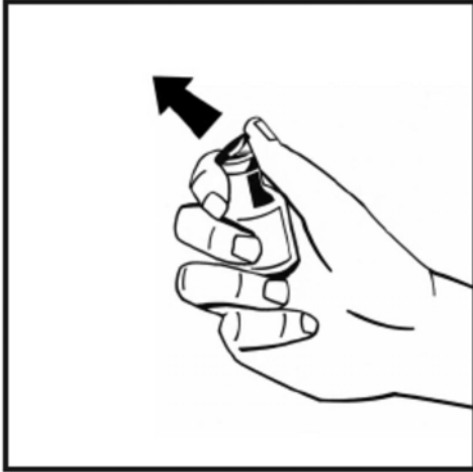
#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

El polvo sólo debe reconstituirse con el disolvente suministrado (2.5 ml de agua para inyecciones) usando el sistema de inyección suministrado. El vial debe girarse suavemente hasta que se disuelva todo el polvo. Tras la reconstitución, la solución debe introducirse de nuevo en la jeringa.

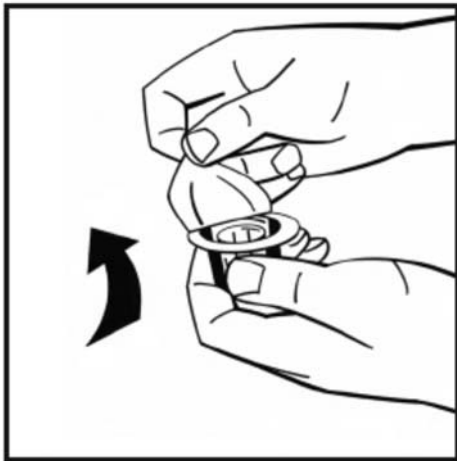
El medicamento reconstituido debe inspeccionarse visualmente antes de su administración para detectar la presencia de partículas y decoloración. El medicamento reconstituido es una solución transparente, incolora, libre de partículas extrañas y con un pH de 6.5 a 7.5. No utilizar soluciones turbias o con depósitos.

#### Instrucciones de preparación y administración

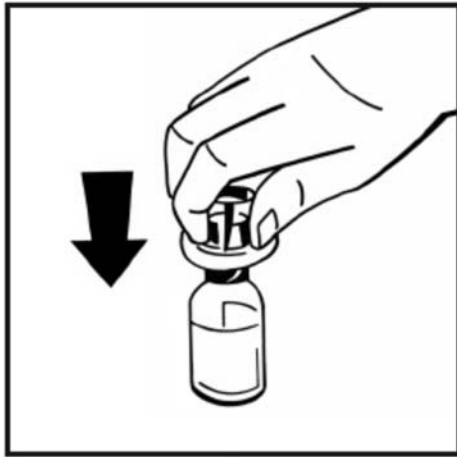
1. Deje que la jeringa de disolvente (agua para inyecciones) y el polvo del vial cerrado alcancen la temperatura ambiente. Para ello, sujételos con las manos hasta que estén tan calientes como las suyas. No utilice ningún otro método para calentar el vial y la jeringa precargada. Esta temperatura debe mantenerse durante la reconstitución.
2. Retire la tapa de plástico abatible del vial de polvo para exponer las partes centrales del tapón de goma. No retire el tapón gris ni el anillo metálico que rodea la parte superior del vial.



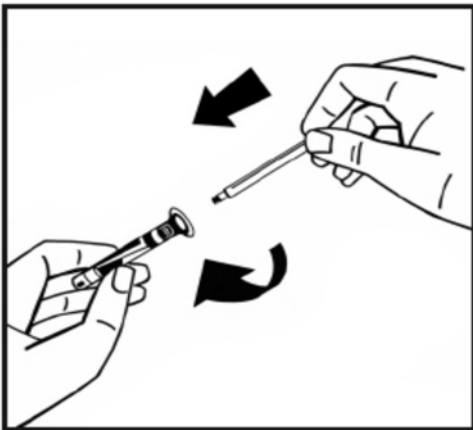
3. Limpie la parte superior del vial con una torunda con alcohol. Deje que el alcohol se seque.
4. Retire la cubierta de papel del paquete del adaptador de vial. No saque el adaptador del embalaje.



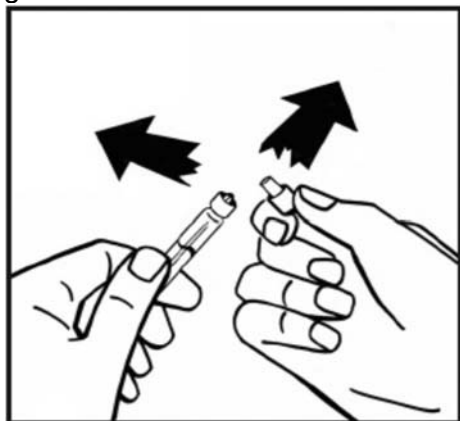
5. Coloque el vial de polvo sobre una superficie plana y sujételo. Tome el paquete adaptador y coloque el adaptador del vial sobre el centro del tapón de goma del vial de polvo. Presione firmemente el paquete adaptador hasta que la espiga del adaptador penetre en el tapón de goma. Una vez hecho esto, el adaptador encaja en el vial.



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

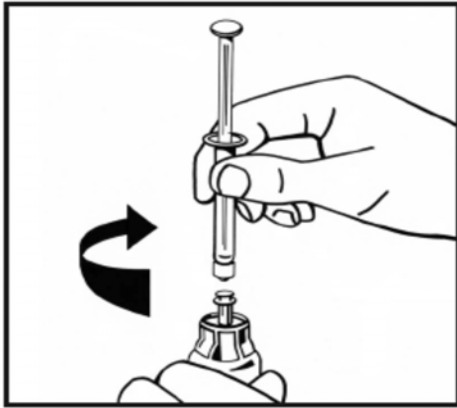


7. Rompa la punta de plástico a prueba de manipulaciones de la jeringa de disolvente rompiendo la perforación del tapón. No toque el interior del tapón ni la punta de la jeringa. En caso de que la solución no se utilice inmediatamente, cierre la jeringa llena con la punta de plástico a prueba de manipulaciones para guardarla.



8. Retire el embalaje del adaptador y deséchelo.

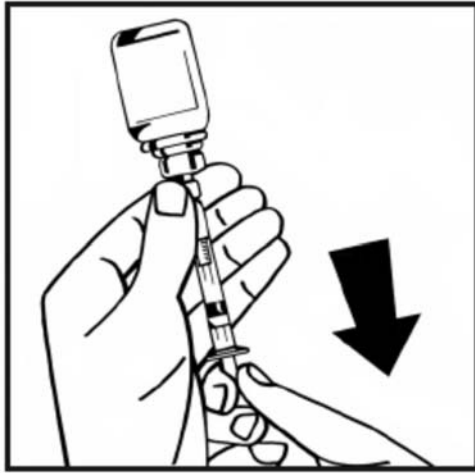
9. Conecte firmemente la jeringa de disolvente al adaptador del vial girándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que note resistencia.



10. Inyectar lentamente todo el disolvente en el vial de polvo presionando hacia abajo el vástago del émbolo



11. Sin retirar la jeringa, mueva o gire suavemente el vial en círculos unas cuantas veces para disolver el polvo. No agitar. Espere hasta que todo el polvo se disuelva completamente.
12. Inspeccionar visualmente la solución final en busca de partículas antes de su administración. La solución debe ser clara e incolora, prácticamente libre de partículas visibles. No utilizar soluciones turbias o con depósitos.
13. Dé la vuelta al vial acoplado a la jeringa e introduzca lentamente la solución final en 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 en sentido contrario a las agujas del reloj y deseche el vial vacío.
15. La solución ya está preparada para su uso inmediato. No refrigerar.
16. Limpie el punto de inyección elegido con una de las torundas con alcohol suministradas.
17. Conecte el equipo de infusión suministrado a la jeringa.  
Introduzca la aguja del equipo de infusión en la vena elegida. Si ha utilizado un torniquete para facilitar la visión de la vena, deberá soltarlo antes de empezar a inyectar la solución.  
No debe entrar sangre en la jeringa debido al riesgo de formación de coágulos de fibrina.
18. Inyectar la solución en la vena a una velocidad lenta, no superior a 4 ml por minuto.

Si utiliza más de un vial de polvo para un tratamiento, puede volver a utilizar la misma aguja de inyección. El adaptador del vial y la jeringa son de un solo uso.

Todo medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las disposiciones locales.

**Fecha de aprobación: 2026/04/16**