

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nuwiq 250 UI pó e solvente para solução injetável
Nuwiq 500 UI pó e solvente para solução injetável
Nuwiq 1000 UI pó e solvente para solução injetável
Nuwiq 2000 UI pó e solvente para solução injetável
Nuwiq 2500 UI pó e solvente para solução injetável
Nuwiq 3000 UI pó e solvente para solução injetável
Nuwiq 4000 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Nuwiq 250 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 250 UI de fator VIII da coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa.

Nuwiq 250 UI contém aproximadamente 100 UI/mL do fator VIII de coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa após reconstituição.

Nuwiq 500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 500 UI de fator VIII da coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa.

Nuwiq 500 UI contém aproximadamente 200 UI/mL do fator VIII de coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa após reconstituição.

Nuwiq 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 1000 UI de fator VIII da coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa.

Nuwiq 1000 UI contém aproximadamente 400 UI/mL do fator VIII de coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa após reconstituição.

Nuwiq 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 2000 UI de fator VIII da coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa.

Nuwiq 2000 UI contém aproximadamente 800 UI/mL do fator VIII de coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa após reconstituição.

Nuwiq 2500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 2500 UI de fator VIII da coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa.

Nuwiq 2500 UI contém aproximadamente 1000 UI/mL do fator VIII de coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa após reconstituição.

Nuwiq 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 3000 UI de fator VIII da coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa.

Nuwiq 3000 UI contém aproximadamente 1200 UI/mL do fator VIII de coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa após reconstituição.

Nuwiq 4000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 4000 UI de fator VIII da coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa.

Nuwiq 4000 UI contém aproximadamente 1600 UI/mL do fator VIII de coagulação humana (ADN recombinante), simoctocog alfa após reconstituição.

A potência (UI) é determinada pelo ensaio cromogénico descrito na Farmacopeia Europeia. A atividade específica do Nuwiq é aproximadamente 9500 UI/mg de proteína.

O Simoctocog alfa (fator VIII da coagulação humana (ADN recombinante)) é uma proteína purificada que contém 1440 aminoácidos. A sequência de aminoácidos é comparável à forma 90 + 80 kDa do fator VIII do plasma humano (ou seja, o domínio B foi eliminado). O Nuwiq é produzido por tecnologia do ADN recombinante em células de rim embrionário humano geneticamente modificadas (293F HEK). Não são acrescentados quaisquer materiais de origem animal ou humana durante o processo de fabrico do medicamento ou na sua formulação final.

Excipiente com efeito conhecido

1 mL de solução reconstituída contém 7,35 mg de sódio (18,4 mg de sódio por frasco para injetáveis). Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó: pó branco a esbranquiçado friável.

Solvente: líquido límpido e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e profilaxia da hemorragia em doentes com hemofilia A (deficiência de fator VIII congénita).

Nuwiq pode ser usado em todos os grupos etários.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob vigilância de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

Monitorização do tratamento

No decurso do tratamento, recomenda-se a determinação adequada dos níveis de fator VIII para orientação da dose a administrar e da frequência das sucessivas perfusões. A resposta dos doentes ao fator VIII pode variar individualmente, apresentando semividas diferentes e diferentes níveis de recuperação. A dose calculada com base no peso corporal pode requerer ajuste nos doentes com peso insuficiente ou com peso em excesso. No caso específico das grandes cirurgias, é indispensável a realização de uma monitorização precisa da terapêutica de substituição através da análise da coagulação (atividade do fator VIII plasmático).

Quando se utiliza um ensaio de coagulação de um passo com base no tempo de tromboplastina *in vitro* (aPTT) para determinar a atividade do fator VIII em amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do fator VIII plasmático podem ser significativamente afetados tanto pelo tipo de reagente de aPTT, como pelo padrão de referência utilizado no ensaio. Além disso, podem existir discrepâncias significativas entre resultados obtidos com um ensaio de coagulação de um passo com base no aPTT e com o ensaio cromogénico segundo a Ph. Eur. Isto é de particular importância quando se muda de laboratório e/ou de reagentes utilizados no ensaio.

Posologia

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência do fator VIII, da localização e da extensão da hemorragia, bem como do estado clínico do doente.

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais estão de acordo com o padrão concentrado atual da OMS para os produtos de fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa em percentagem (em relação ao plasma humano normal) ou, de preferência, em Unidades Internacionais (em relação ao Padrão Internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade do fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII em um mL de plasma humano normal.

Tratamento de hemorragia específica

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se no dado empírico de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator VIII no plasma em aproximadamente 2% da atividade normal ou 2 UI/dL. A dose necessária é determinada utilizando a seguinte fórmula:

$$\text{Unidades necessárias} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento desejado do fator VIII (\%)} \text{ (UI/dL)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

$$\text{Aumento esperado do fator VIII (\% do normal)} = \frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$$

A quantidade a administrar e a frequência de administração devem ser sempre orientadas para a eficácia clínica em cada caso individual.

Nas seguintes situações hemorrágicas, a atividade do fator VIII não deve diminuir para um valor inferior ao nível plasmático definido (em % relativamente ao normal ou em UI/dL) no período correspondente. A tabela seguinte pode ser utilizada para servir de orientação para a dose a administrar em episódios hemorrágicos e durante a cirurgia.

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII necessário (%) (UI/dL)	Frequência das doses (horas)/ Duração da terapêutica (dias)
<u>Hemorragia</u>		
Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20–40	Repetir a cada 12 a 24 horas. Pelo menos 1 dia, até resolução do episódio hemorrágico, indicada pelo desaparecimento da dor ou adequada cicatrização.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30–60	Repetir a perfusão a cada 12 a 24 horas, durante 3 a 4 dias ou mais até desaparecimento da dor e resolução da incapacidade aguda.
Hemorragias que coloquem a vida em perigo	60– 100	Repetir a perfusão a cada 8 a 24 horas, até o risco de vida estar ultrapassado.
<u>Cirurgia</u>		
Pequena cirurgia incluindo extração dentária	30–60	A cada 24 horas, durante pelo menos 1 dia, até à cicatrização.

Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico	Nível de fator VIII necessário (%) (UI/dL)	Frequência das doses (horas)/ Duração da terapêutica (dias)
Grandes Cirurgias	80–100 (pré- e pós operatório)	Repetir a infusão a cada 8 a 24 horas até adequada cicatrização da ferida, seguidos de pelo menos outros 7 dias de tratamento para a manter a atividade do fator VIII entre 30% e 60% (UI/dL).

Profilaxia

Para uma profilaxia a longo prazo da hemorragia em doentes com hemofilia A grave, as doses habituais são de 20 a 40 UI de fator VIII por kg de peso corporal, com intervalos de 2 a 3 dias. O regime pode ser ajustado com base na resposta do doente.

Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, poderão ser necessários intervalos mais curtos entre as doses ou doses mais elevadas.

População pediátrica

A posologia é a mesma em adultos, crianças e adolescentes, contudo, no caso das crianças e adolescentes, poderão ser necessários intervalos menores entre doses ou doses mais elevadas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 4.8, 5.1 e 5.2.

Modo de administração

O Nuwiq é para utilizar por via intravenosa.

Recomenda-se que não sejam administrados mais do que 4 mL por minuto.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hipersensibilidade

Tal como acontece com qualquer outro medicamento proteico por via intravenosa, podem surgir reações de hipersensibilidade do tipo alérgico. O Nuwiq contém vestígios de proteínas de células humanas para além do fator VIII. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a descontinuar de imediato a utilização do medicamento e a contactar o seu médico. Os doentes devem ser informados dos sinais iniciais de reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, urticária generalizada, aperto torácico, respiração ruidosa, hipotensão e anafilaxia.

Em caso de choque, devem instituir-se os procedimentos médicos padrão para o tratamento do choque.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento dos indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma usando o doseamento modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a gravidade da doença e com a exposição ao fator VIII, sendo este

risco mais elevado nos primeiros 50 dias de exposição, mas continua durante toda a vida embora o risco seja pouco frequente.

Foram observados casos de inibidores recorrentes (título baixo), após a transição de um medicamento com fator VIII para outro, em doentes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição com historial prévio de desenvolvimento de inibidores. Assim, recomenda-se a monitorização cuidada de todos os doentes quanto à ocorrência de inibidores após uma alteração de medicamento.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores depende do título do inibidor, representando os inibidores de título baixo, quer estejam presentes de forma transitória ou permanente, um menor risco de resposta clínica insuficiente, em comparação com inibidores de título elevado.

De uma forma geral, os doentes tratados com medicamentos com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores, através da observação clínica adequada e dos testes laboratoriais apropriados. Se os níveis de atividade de fator VIII plasmático esperados não forem obtidos ou se não for conseguido o controlo da hemorragia com uma dose adequada, deve ser realizado um doseamento para determinar se o inibidor do fator VIII está presente. Nos doentes com níveis elevados de inibidores, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas. A monitorização destes doentes deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento de hemofilia e inibidores do fator VIII.

Acontecimentos cardiovasculares

Nos doentes com fatores de risco cardiovascular existentes, a terapêutica de substituição com FVIII pode aumentar o risco cardiovascular.

Complicações relacionadas com o cateter

Se for necessário um dispositivo de acesso venoso central (CVAD), deve ser considerado o risco de complicações relacionadas com o CVAD, incluindo infeções locais, bacteriemia e trombose no local do cateter.

É fortemente recomendado que sempre que seja administrado o Nuwiq a um doente seja realizado um registo do nome e número de lote do medicamento de modo a manter a ligação entre o doente e o lote do medicamento.

População pediátrica

Os avisos e precauções apresentados aplicam-se a adultos, crianças e adolescentes.

Informações relativas aos excipientes (contendo sódio)

Este medicamento contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Contudo, dependendo do peso corporal e da posologia, pode ser fornecido mais de um frasco para injetáveis (ver secção 2 para informações sobre o conteúdo do frasco para injetáveis).

É necessário ter este aspeto em consideração caso o doente esteja submetido a uma dieta com redução de sódio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com o Nuwiq.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não foram realizados estudos de reprodução em animais com o Nuwiq.

Devido à ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, não existe experiência relativa à utilização de fator VIII durante a gravidez e amamentação. Assim, o Nuwiq só deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação se claramente indicado. Não existem dados disponíveis sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O Nuwiq não tem influência na capacidade de condução e utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Foram raramente observadas, com as preparações de FVIII, reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, ardor e picadas no local de perfusão, arrepios, afrontamentos, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, erupção cutânea, inquietação, taquicardia, aperto torácico, formigueiro, urticária, incluindo urticária generalizada, vômitos, respiração ruidosa) que podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) pode ocorrer em doentes com hemofilia A tratados com fator VIII, incluindo Nuwiq. Se ocorrerem tais inibidores, a condição irá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

Lista tabelada das reações adversas

Durante os ensaios clínicos com o Nuwiq em doentes previamente tratados, pediátricos (2 a 11 anos, n = 58), adolescentes (12 a 17 anos, n = 3) e doentes adultos (n = 129) com hemofilia A grave, foi observado um total de 12 reações adversas ao medicamento (RAM) (8 em adultos, 4 em crianças) em 8 doentes (4 adultos, 4 crianças).

A Tabela 1 abaixo apresentada está em conformidade com a classificação MedDRA do Grupo Sistémico (SOC e Nível de Termos Preferidos).

As frequências foram avaliadas de acordo com as seguintes categorias muito frequente ($\geq 1/10$); frequente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequente ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); muito rara ($< 1/10,000$), desconhecida (não podem ser calculadas com os dados disponíveis).

Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1. Frequência de reações adversas a medicamentos (RAM) em ensaios clínicos

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Reações adversas	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia hemorrágica Inibição do fator VIII	Pouco frequentes* Pouco frequentes (PTPs)# Muito frequentes (PUPs)#
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Frequentes*
Doenças do sistema nervoso	Parestesia Cefaleias Tonturas	Pouco frequentes* Pouco frequentes* Pouco frequentes*
Afeções do ouvido e do labirinto	Vertigens	Pouco frequentes*
Doenças gastrointestinais	Boca seca	Pouco frequentes*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dores nas costas	Pouco frequentes*
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia Inflamação no local da injeção Dor no local da injeção Mal estar geral	Frequentes* Pouco frequentes* Pouco frequentes* Pouco frequentes*
Exames complementares de diagnóstico	Anticorpo não neutralizante positivo (em PTPs)	Pouco frequentes*
Doenças respiratórias, torácicas e	Dispneia	Pouco frequentes*

do mediastino		
---------------	--	--

* Calculada em doentes com RAM por número total de 280 doentes do ensaio, dos quais 190 eram doentes tratados previamente (PTPs) e 90 eram doentes não tratados previamente (PUPs).

A frequência é baseada em estudos com todos os medicamentos com FVIII que incluíram doentes com hemofilia A grave. PTPs = doentes tratados previamente, PUPs = doentes não tratados previamente

Descrição de reações adversas selecionadas

Foi detetado um anticorpo não neutralizante contra o fator VIII num doente adulto (ver Tabela 1). A amostra foi testada em laboratório em oito diluições. O resultado foi positivo apenas na diluição de fator 1 e o título de anticorpos foi muito baixo. A presença de inibidores não foi detetada neste doente, segundo medição pelo ensaio Bethesda modificado. Neste doente, a eficácia clínica e a recuperação *in vivo* do Nuwiq não foram afetadas.

População pediátrica

Nas crianças e adolescentes e nos adultos a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas são habitualmente idênticos aos dos adultos.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação.

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram descritos quaisquer casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, fator VIII de coagulação do sangue, código ATC: B02BD02.

O complexo de fator VIII/Fator von Willebrand consiste em duas moléculas (fator VIII e fator von Willebrand) com funções fisiológicas diferentes. Quando administradas a um doente hemofílico o fator VIII liga-se ao fator de von Willebrand em circulação no doente. O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X a fator X ativado. Este fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte depois o fibrinogénio em fibrina, formando-se um coágulo. A hemofilia A é uma doença da coagulação sanguínea, hereditária, ligada ao sexo, causada por níveis de fator VIII:C reduzidos o que provoca hemorragias profusas nas articulações, músculos ou órgãos internos, as quais podem ser espontâneas ou resultantes de um traumatismo acidental ou cirúrgico. Através da terapêutica de substituição, os níveis plasmáticos de

fator VIII são aumentados, permitindo assim uma correção temporária da deficiência em fator VIII e uma correção da tendência hemorrágica.

A imunogenicidade do Nuwiq foi avaliada em ensaios clínicos em 190 doentes previamente tratados com hemofilia A grave (129 adultos e 61 doentes pediátricos). Nenhum dos doentes desenvolveu inibidores.

População de adultos e adolescentes com idade entre 12 – 65 anos

Profilaxia: Num estudo clínico realizado a 32 doentes adultos com hemofilia A grave, a mediana de consumo de Nuwiq em profilaxia foi de 468,7 UI/kg/mês.

Tratamento de hemorragias: A dose média para tratamento de episódios hemorrágicos intensos foi de 33,0 UI/kg neste doentes em regime profilático. Num outro estudo clínico, 22 doentes adultos receberam tratamento específico. No total, foram tratados 986 episódios hemorrágicos com uma dose média de 30,9 UI/kg. Em geral, para as hemorragias ligeiras as doses são menores enquanto as hemorragias mais graves requerem doses médias três vezes maiores.

Profilaxia individualizada: A profilaxia individualizada com base na farmacocinética (PK) foi avaliada em 66 doentes adultos tratados previamente (PTPs) com hemofilia A grave. Após uma fase de profilaxia padrão de 1-3 meses (em dias alternados ou com uma dose 3 vezes por semana), 44 (67%) dos doentes foram alternados para um regime posológico baseado na avaliação da sua PK e 40 concluíram os 6 meses de profilaxia de acordo com o esquema posológico e de tratamento atribuído. Destes doentes, 34 (85%) foram tratadas duas vezes por semana ou menos. 33 (82,5%) doentes não apresentaram nenhuma hemorragia e 36 (90,0%) doentes não apresentaram nenhuma hemorragia espontânea. A taxa de hemorragia anualizada média \pm DP foi de $1,2 \pm 3,9$ e a dose média \pm DP foi de $52,2 \pm 12,2$ UI/kg por injeção e de $99,7 \pm 25,6$ UI/kg por semana.

Salienta-se que a taxa de hemorragia anualizada (ABR) não é comparável entre diferentes concentrados de fator e entre diferentes estudos clínicos.

População pediátrica

Foram observados os dados de 29 crianças previamente tratadas entre os 2 e os 5 anos, de 31 crianças entre os 6 e os 12 anos e um adolescente de 14 anos. A dose média por cada infusão em profilaxia foi de 37,8 UI/kg. Vinte doentes usaram doses médias superiores a 45 UI/kg. O consumo médio mensal de Nuwiq em profilaxia foi de 521,9 UI/kg. Comparativamente à dosagem dos adultos (33,0 UI/kg) foi necessária uma dose média de Nuwiq superior para tratar as hemorragias pediátricas (43,9 UI/kg), e foi necessária uma dose média superior para tratar os episódios hemorrágicos moderados a graves comparativamente aos episódios hemorrágicos ligeiros (78,2 UI/kg contra 41,7 UI/kg). Em geral, as crianças mais novas necessitam de doses médias mais elevadas (6-12 anos: 43,9 UI/kg; 2-5 anos: 52,6 UI/kg). Estes dados foram corroborados por um seguimento a longo prazo de 49 destas crianças que foram tratadas durante um período mediano adicional de aproximadamente 30 meses (intervalo entre 9,5 e 52 meses). Durante este período, 45% das crianças não apresentaram hemorragias espontâneas.

Está a decorrer um estudo clínico prospetivo aberto em doentes com hemofilia A grave (<1% FVIII:C).

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Nuwiq em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da hemofilia A (deficiência de fator VIII congénita) (ver secção 4.2 para mais informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

População adulta

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos (PK) para o Nuwiq (Dose: 50 UI/kg) em doentes adultos previamente tratados (18-65 anos) com hemofilia A grave (n = 20)

Parâmetro farmacocinético	Ensaio cromogénico	
	Média ± DP	Mediana (intervalo)
AUC (h*UI/mL)	22,6 ± 8,0	22,3 (8,4 – 38,1)
T _{1/2} (h)	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/h/kg)	3,0 ± 1,2	2,7 (1,5 – 6,4)

AUC = Área sob a curva de concentração (FVIII:C), T_{1/2} = Tempo de semivida, IVR = Recuperação incremental *in vivo*, CL = Depuração, DP = Desvio Padrão

Tabela 3. Parâmetros PK para o Nuwiq (Dose: 50 UI/kg) em doentes pediátricos previamente tratados com idade entre os 6 e os 12 anos com hemofilia A grave (n = 12)

Parâmetro farmacocinético	Ensaio cromogénico	
	Média ± DP	Mediana (intervalo)
AUC (hr*UI/mL)	13,2 ± 3,4	12,8 (7,8 – 19,1)
T _{1/2} (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 sob a curva (FVIII:C), T_{1/2} = Tempo de semivida, IVR = Recuperação incremental *in vivo*, CL = Depuração, DP = Desvio Padrão

Tabela 4. Parâmetros PK para o Nuwiq (Dose: 50 UI/kg) em doentes pediátricos previamente tratados com idade entre os 2 e os 5 anos com hemofilia A grave (n = 13)

Parâmetro farmacocinético	Ensaio cromogénico	
	Média ± DP	Mediana (intervalo)
AUC (hr*UI/mL)	11,7 ± 5,3	10,5 (4,9 – 23,8)
T _{1/2} (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 sob a curva (FVIII:C), T_{1/2} = Tempo de semivida, IVR = Recuperação incremental *in vivo*, CL = Depuração, DP = Desvio Padrão

População pediátrica

Dados resultantes dos estudos revelaram que a recuperação e a semivida foram inferiores em crianças mais novas do que em adultos, e com uma depuração mais elevada, o que se pode dever, em parte, ao conhecido maior volume de plasma por kg de peso corporal em doentes mais jovens.

Subgrupos com ajuste de peso

Tabela 5. Parâmetros PK de ajuste de peso para o Nuwiq (Dose: 50 UI/kg) em doentes adultos previamente tratados (18-65 anos) com hemofilia A grave (n = 20)

Parâmetro PK	Total (n=20)	Peso normal (n=14)	Pré-adipose (n=4)	Adipose (n=2)
Média do ensaio cromogénico ± (DP)				
AUC (hr*UI/mL)	22,6 ± 8,0	20,4 ± 6,9	24,9 ± 8,9	33,5 ± 6,5
T _{1/2} (hr)	14,7 ± 10,4	14,7 ± 12,1	13,4 ± 5,9	17,2 ± 4,8
IVR (%/UI/kg)	2,5 ± 0,4	2,4 ± 0,4	2,7 ± 0,4	2,8 ± 0,3
CL (mL/hr/kg)	3,0 ± 1,2	3,2 ± 1,3	2,6 ± 1,0	1,8 ± 0,4
Mediana do ensaio cromogénico (intervalo)				
AUC (h*UI/mL)	22,3 (8,4 – 38,1)	21,2 (8,4 – 32,6)	23,3 (17,4 – 35,5)	33,5 (28,9 – 38,1)
T _{1/2} (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: IMC 18,5-25 kg/m², Pré-adipose: IMC 25-30 kg/m², Adipose: IMC > 30 kg/m², DP = Desvio Padrão

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Nos dados pré-clínicos o Nuwiq foi utilizado para repor de forma segura e eficaz a hemostase em cães com hemofilia. Os estudos toxicológicos demonstraram que a administração por via intravenosa local e a exposição sistêmica foram bem toleradas em animais de laboratório (hamsters e Macaca fascicularis).

Estudos mais específicos com administração de longo prazo como toxicidade reprodutiva, toxicidade crônica e potencial carcinogênico não foram realizados com o Nuwiq devido à resposta imunitária a proteínas heterólogas em todas as espécies de mamíferos não-humanos.

Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagênico do Nuwiq.

As avaliações *ex vivo* com utilização de um *kit* de ensaio comercial para quantificação da resposta das células T às proteínas terapêuticas indicam um baixo risco de imunogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó

Sacarose

Cloreto de sódio

Cloreto de cálcio di-hidratado

Cloridrato de arginina

Citrato de sódio di-hidratado

Poloxamero 188

Solvente

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

Apenas devem ser utilizados os conjuntos de perfusão fornecidos, uma vez que pode ocorrer insucesso do tratamento em consequência da adsorção do fator VIII da coagulação humana pelas superfícies internas de certos equipamentos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis fechado

2 anos.

Durante o prazo de validade, o medicamento pode ser mantido à temperatura ambiente (até 25°C) por um único período de tempo que não exceda 1 mês. Uma vez retirado do frigorífico, o medicamento não deve voltar a ser colocado no frigorífico. O início do período de conservação à temperatura ambiente deve ser registado na embalagem do medicamento.

Após a reconstituição

Após reconstituição, a estabilidade química e física foi demonstrada durante 24 horas quando conservado à temperatura ambiente.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato após a reconstituição. Caso não seja utilizado de imediato, os períodos e condições de armazenamento durante a utilização são da responsabilidade do utilizador.

Manter a solução reconstituída à temperatura ambiente. Não refrigerar após reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar.

Conservar o frasco para injetáveis na embalagem de origem para proteger da luz.

Conservação à temperatura ambiente e condições de conservação após reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém:

- 1 frasco para injetáveis com pó contendo 250, 500, 1000, 2000, 2500, 3000 ou 4000 UI de simoctog alfa em frasco para injetáveis de vidro tipo 1, fechado com uma rolha de borracha revestida a bromobutil e selado com uma cápsula de fecho em alumínio
- Solvente: 1 seringa pré-cheia em vidro borossilicato, contendo 2,5 mL de água para preparações injetáveis
- 1 adaptador estéril para o frasco para injetáveis para a reconstituição, 1 sistema de perfusão e 2 compressas embebidas em álcool

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

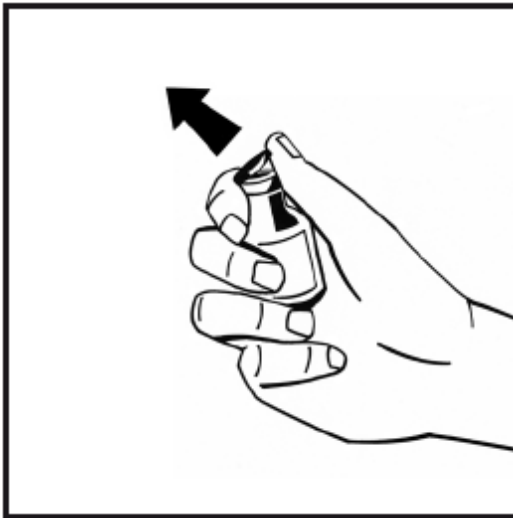
O pó deve ser reconstituído apenas com o solvente fornecido (2,5 mL de água para preparações injetáveis) utilizando para tal o *kit* de perfusão indicado. O frasco para injetáveis deve ser rodado suavemente até que todo o pó esteja dissolvido. Após a reconstituição, a solução deve ser retirada para dentro da seringa.

Antes da administração, o medicamento reconstituído deve ser inspecionado quanto à presença de partículas e descoloração. O medicamento reconstituído é uma solução límpida e incolor, livre de partículas estranhas e com um pH entre 6,5 e 7,5. Não utilizar soluções turvas ou com depósitos.

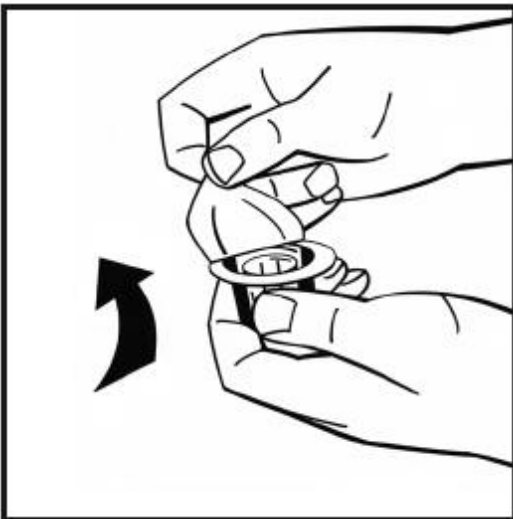
Instruções de preparação e administração

1. Permitir que a seringa com o solvente (água para preparações injetáveis) e o frasco para injetáveis fechado com pó atinjam a temperatura ambiente. Para tal, segurar ambos entre as mãos até ficarem aquecidos. Não usar qualquer outra fonte de calor para aquecer o frasco para injetáveis e a seringa pré-cheia. Esta temperatura deve ser mantida durante a reconstituição.

2. Retirar a cápsula de fecho de plástico “flip-off” do frasco para injetáveis a fim de expor a parte central da rolha de borracha. Não remover a rolha cinzenta nem o anel metálico em volta da zona superior do frasco para injetáveis.



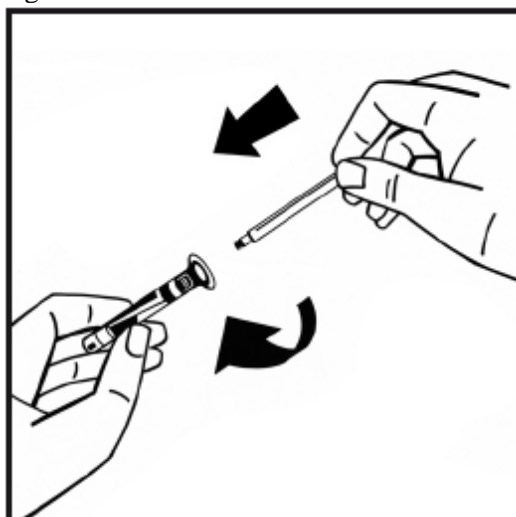
3. Limpar o topo do frasco para injetáveis com uma compressa embebida em álcool. Deixar o álcool secar.
4. Remover a cobertura da embalagem em papel que contém o adaptador para o frasco para injetáveis. Não retirar o adaptador da embalagem.



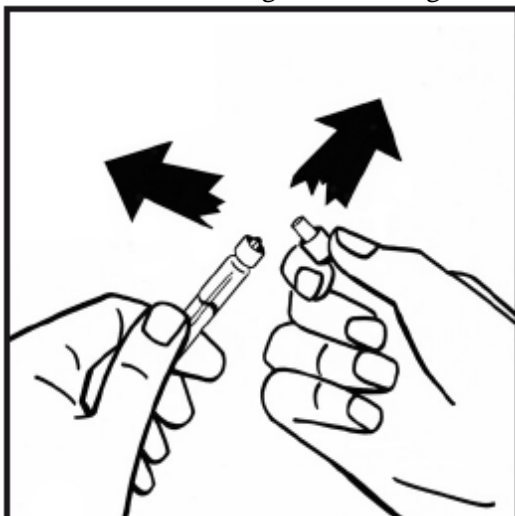
5. Colocar o frasco para injetáveis com o pó sobre uma superfície plana e segurar. Segurar a embalagem com o adaptador para frasco para injetáveis e posicionar o adaptador sobre a parte central da rolha de borracha do frasco para injetáveis com o pó. Pressionar firmemente a embalagem até que o perfurador do adaptador penetre na rolha de borracha. O adaptador fica encaixado no frasco para injetáveis com um estalido.



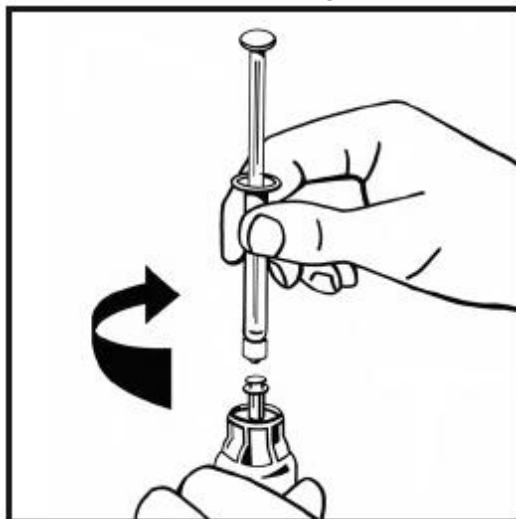
6. Remover a cobertura da embalagem em papel que contém a seringa pré-cheia. Segurar o êmbolo pela extremidade e não tocar no eixo. Adaptar a extremidade roscada do êmbolo à seringa com o solvente. Rodar o êmbolo no sentido dos ponteiros do relógio até a ligação estar segura.



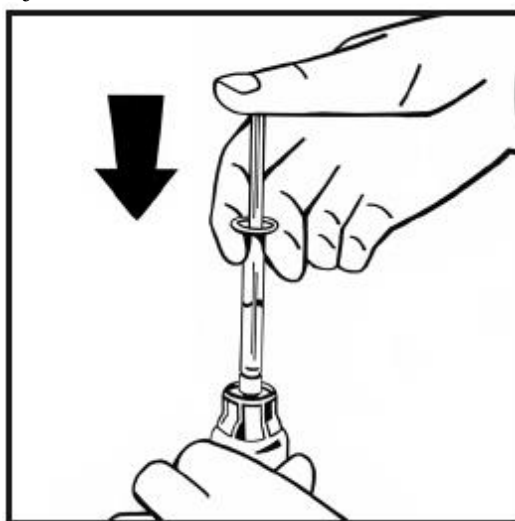
7. Quebrar a tampa de plástico à prova de violação da seringa com o solvente pelo picotado da tampa. Não tocar no interior da tampa nem na extremidade da seringa. Se a solução não for utilizada de imediato, guarde a seringa cheia fechada com a tampa protetora.



8. Remover a embalagem do adaptador e rejeitar.
9. Adaptar firmemente a seringa com o solvente ao adaptador para o frasco para injetáveis rodando firmemente a seringa no sentido dos ponteiros do relógio até a ligação ficar segura.

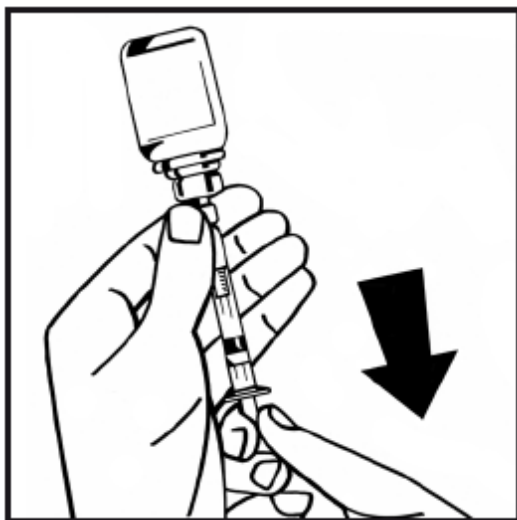


10. Carregar lentamente no êmbolo para injetar a totalidade do solvente para dentro do frasco para injetáveis.



11. Sem remover a seringa, rodar suavemente o frasco para injetáveis para dissolver o pó. Não agitar. Aguardar até que o pó dissolva por completo.

12. Antes da administração, inspecionar a solução final para detetar a existência de partículas. A solução deve ter um aspeto límpido a ligeiramente opalescente e incolor. Não utilizar soluções turvas ou com depósitos.
13. Inverter o frasco para injetáveis fixo à seringa e retirar lentamente a totalidade da solução para dentro da seringa. Certifique-se de que a totalidade da solução do frasco para injetáveis é transferida para a seringa.



14. Remover a seringa do adaptador para o frasco para injetáveis rodando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio e eliminar o frasco para injetáveis vazio.
15. A solução está pronta para utilização imediata. Não refrigerar.
16. Limpar o local da perfusão com uma das compressas fornecidas embebida em álcool.
17. Fixar o sistema de perfusão fornecido à seringa.
Inserir a agulha do sistema de perfusão na veia indicada. Se foi utilizado um torniquete para identificar melhor a veia, o mesmo torniquete deve ser retirado antes de iniciar a perfusão da solução.
O sangue não deve fluir para a seringa devido ao risco de formação de coágulos.
18. Injetar de imediato a solução por via intravenosa a uma velocidade de administração não superior a 4 mL por minuto.

No caso de utilizar mais de um frasco de pó para injetáveis, pode usar a mesma agulha de perfusão. O adaptador do frasco para injetáveis e a seringa só podem ser usados uma vez.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Octapharma AB
Lars Forssells gata 23
112 75 Estocolmo
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/14/936/001
EU/1/14/936/002
EU/1/14/936/003
EU/1/14/936/004
EU/1/14/936/005
EU/1/14/936/006

EU/1/14/936/007

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de julho de 2014

Data da última renovação: 26. de abril de 2019

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.