

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**Nuwiq® 250 UI**

SIMOCTOCOG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO RECOMBINANTE)
Liofilizado para solución inyectable con solvente

Nuwiq® 500 UI

SIMOCTOCOG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO RECOMBINANTE)
Liofilizado para solución inyectable con solvente

Nuwiq® 1000 UI

SIMOCTOCOG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO RECOMBINANTE)
Liofilizado para solución inyectable con solvente

Nuwiq® 2000 UI

SIMOCTOCOG ALFA (FACTOR VIII DE COAGULACIÓN HUMANO RECOMBINANTE)
Liofilizado para solución inyectable con solvente

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**Nuwiq®-250 UI**

Cada frasco ampolla con liofilizado contiene:

Simoctocog alfa (Factor VIII de coagulación humano recombinante (rDNA)) 250 UI

Nuwiq 250 UI contiene aproximadamente 100 UI/ml de factor VIII de coagulación humano recombinante (rDNA), simoctocog alfa, después de su reconstitución.

Nuwiq® 500 UI

Cada frasco ampolla con liofilizado contiene:

Simoctocog alfa (Factor VIII de coagulación humano recombinante (rDNA)) 500 UI

Nuwiq 500 UI contiene aproximadamente 200 UI/ml de factor VIII de coagulación humano recombinante (rDNA), simoctocog alfa, después de su reconstitución.

Nuwiq® 1000 UI

Cada frasco ampolla con liofilizado contiene:

Simoctocog alfa (Factor VIII de coagulación humano recombinante (rDNA)) 1000 UI

Nuwiq 1000 UI contiene aproximadamente 400 UI/ml de factor VIII de coagulación humano recombinante (rDNA), simoctocog alfa después de su reconstitución.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

Nuwiq® 2000 UI

Cada frasco ampolla con liofilizado contiene:

Simoctocog alfa (Factor VIII de coagulación humano recombinante (rDNA)) 2000 UI

Nuwiq 2000 UI contiene aproximadamente 800 UI/ml de factor VIII de coagulación humano recombinante (rDNA), simoctocog alfa después de su reconstitución.

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

Simoctocog alfa (factor VIII de coagulación, humano, recombinante (FVIII humano recombinante) (rDNA)) es una proteína purificada formada por 1440 aminoácidos. La secuencia de aminoácidos es comparable a la forma 90 + 80 kDa del factor VIII de plasma humano (es decir, la supresión del dominio B). Nuwiq se produce por tecnología del ADN recombinante en células renales embrionarias humanas (HEK) 293F genéticamente modificadas. No se añade ningún material de origen humano o animal durante el proceso de fabricación ni en el producto final.

Excipiente(s) con efectos conocidos:

Solución reconstituida con 7,35 mg de sodio por ml (18,4 mg de sodio por frasco ampolla).

Para la lista completa de excipientes, consulte la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado y disolvente para solución inyectable.

Liofilizado: Polvo blanco a blanquecino friable.

Disolvente: agua para inyección, un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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.

4.2 Posología y forma de administración

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 500 U.I. CON SOLVENTE**

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. Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (%) (UI/dl) x 0.5 (UI/kg por UI/dl)
- II. Aumento esperado del factor VIII (% del valor normal) = $\frac{2 \times \text{UI administradas}}{\text{peso corporal (kg)}}$

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

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

Grado de la hemorragia / Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (%) (UDL/dL)	Frecuencia de la dosis (horas) / Duración de la terapia (días)
<u>Hemorragias</u> 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, se resuelva o se logre la curación

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
 NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
 500 U.I. CON SOLVENTE**

Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30-60	Repetir la infusión cada 12 a 24 horas durante 3 a 4 días o más hasta que cesen el dolor y la incapacidad aguda
Hemorragias potencialmente mortales	60-100	Repetir la infusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca.
<u>Cirugías</u>		
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-operatorio)	Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta lograr una adecuada cicatrización de la herida, continuar con la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor VIII del 30% al 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. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

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

Forma administración

Uso intravenoso.

No se recomienda administrar más de 4 ml por minuto.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de la administración, vea la sección 6.6.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

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 a 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 pro-coagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma utilizando la modificación del ensayo. El riesgo de desarrollar inhibidores está relacionado con la exposición al factor VIII, siendo este riesgo mayor en los primeros 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidores recurrentes (títulos bajos) después de cambiar de un producto de factor VIII por otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollar inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente a los pacientes para detectar la presencia de inhibidores cada vez que se cambie de producto.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I. CON SOLVENTE

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 frasco ampolla. Sin embargo, dependiendo del peso corporal y la posología, el paciente puede recibir más de un frasco ampolla. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con una dieta controlada en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Nuwiq.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con Nuwiq. Debido a la rara ocurrencia de hemofilia A en mujeres, la experiencia sobre el uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia no está disponible. Por lo tanto, Nuwiq debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado. No hay datos de fertilidad disponibles.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Nuwiq no tiene ninguna influencia sobre la capacidad para la conducción y el uso de máquinas.

4.8 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,

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

sibilancias) con preparados del factor VIII y en algunos casos pueden progresar a una anafilaxia grave (incluyendo el shock).

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

Lista tabulada de reacciones adversas

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

A continuación se muestra la Tabla 1 con la Clasificación por Órganos y Sistemas MedDRA (SOC y Nivel de Términos Preferidos).

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

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

Tabla 1. Frecuencia de incidencia por paciente de las reacciones adversas al medicamento (RAM) en los estudios clínicos que incluyen 135 pacientes con hemofilia A severa tratados previamente

MedDRA Clasificación por Órganos y Sistemas Estándar	Reacciones adversas	Frecuencia*
Trastornos del sistema nervioso	Parestesia Dolor de cabeza	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Vértigo	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Sequedad en la boca	Poco frecuentes
Trastornos musculo esqueléticos 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Se detectó un anticuerpo no neutralizante anti-factor VIII en un paciente adulto (ver Tabla 1). La muestra fue analizada por el laboratorio central en ocho diluciones. El resultado fue positivo sólo en el factor de dilución 1 y el título de anticuerpos era muy bajo. La actividad inhibidora, medida por modificación del ensayo Bethesda, no se detectó en este paciente. La eficacia clínica y la recuperación in vivo de Nuwiq no se afectaron en este paciente.

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en los niños se asume que sean las mismas que en los adultos.

Informes de sospechas de reacciones adversas

Los informes de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento 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.

4.9 Sobredosis

No se han reportado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos: Factor VIII de la coagulación sanguínea, código ATC: B02BD02.

El complejo factor VIII/factor 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

hemorrágicos severos fue de 33.0 UI/kg, en pacientes que estaban en profilaxis. En otro ensayo clínico, 22 pacientes adultos fueron tratados a demanda. En total fueron tratados 986 episodios de sangrado con una mediana de la dosis de 30.9 UI/kg. En general, los sangrados leves necesitaron dosis más bajas, y los sangrados más severos necesitaron hasta tres veces más la mediana de las dosis

Población pediátrica

Los datos proceden de 29 niños tratados previamente con edades que oscilan entre 2 y 5 años, 31 niños entre 6 y 12 años de edad y un adolescente de 14 años. La mediana de la dosis por infusión profiláctica fue de 37.8 UI/kg. Veinte pacientes utilizaron dosis con medianas de más de 45 UI/kg. La mediana del consumo de 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) (ver la sección 4.2 Información para uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

AUC = Área bajo la curva (FVIII:C), T_{1/2} = 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 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE

T _{1/2} (hr)	10.0 ± 1.9	13.1 ± 2.6
IVR (%/UI/kg)	1.9 ± 0.4	1.6 ± 0.4
CL (ml/hr/kg)	4.3 ± 1.2	4.1 ± 0.9

AUC = Área bajo la curva (FVIII:C), T_{1/2} = Semivida terminal,
 IVR = Recuperación incremental in vivo, CL = Eliminación, SD = Desviación estándar

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de Nuwiq (Dosis: 50 UI/kg) en niños con hemofilia A severa tratados previamente y edades comprendidas entre 2 a 5 años (n = 13)

Parámetros farmacocinéticos	Ensayo cromogénico	Ensayo de coagulación de una etapa
	Media ± SD	Media ± SD
AUC (hr*UI/ml)	11.7 ± 5.3	10.1 ± 4.6
T _{1/2} (hr)	9.5 ± 3.3	11.9 ± 5.4
IVR (%/UI/kg)	1.9 ± 0.3	1.6 ± 0.2
CL (ml/hr/kg)	5.4 ± 2.4	5.4 ± 2.3

AUC = Área bajo la curva (FVIII: C), T_{1/2} = 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 5. Parámetros farmacocinéticos del peso ajustado para Nuwiq (Dosis: 50 UI/kg) en pacientes adultos tratados previamente (edad 18-65 años) con hemofilia A severa (n = 20)

Parámetros farmacocinéticos	Todos (n=20)	Peso normal (n=14)	Pre-adiposo (n=4)	Adiposo (n=2)
Ensayo cromogénico Media ± SD				
AUC (hr*UI/ml)	22.6 ± 8.0	20.4 ± 6.9	24.9 ± 8.9	33.5 ± 6.5
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
Ensayo de coagulación de una etapa Media ± SD				
AUC (hr*UI/ml)	18.0 ± 5.6	17.2 ± 5.4	19.0 ± 7.5	21.9 ± 3.0
T _{1/2} (hr)	17.0 ± 11.8	17.9 ± 13.8	14.6 ± 6.2	15.6 ± 5.6
IVR (%/UI/kg)	2.2 ± 0.3	2.2 ± 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

Peso normal: IMC 18.5-25 kg/m², Pre-adiposo: IMC 25-30 kg/ m², Adiposo: IMC> 30 kg/ m², SD = Desviación estándar

5.3 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Liofilizado:

Sacarosa
Cloruro de sodio
Cloruro de calcio dihidrato
Clorhidrato de arginina
Citrato de sodio dihidrato
Poloxámero 188

Disolvente:

Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 U.I. CON SOLVENTE

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.

6.3 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.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en refrigerador (entre 2°C – 8°C). No congelar.

Mantener el frasco ampolla en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Usar de inmediato o dentro de las 3 horas, para el producto reconstituido con agua para inyectables.

~~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.~~

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada caja de **Nuwiq 250 UI** contiene:

- Liofilizado 250 UI en un frasco ampolla de vidrio tipo I de 8 mL, cerrado con un tapón de bromobutilo y está recubierto y sellado por una tapón tipo flip-off de aluminio.
- Disolvente: 2.5 mL de agua para inyección en una jeringa de vidrio de borosilicato precargada
- Un adaptador para el frasco ampolla estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y 2 apósitos con alcohol

Cada caja de **Nuwiq 500 UI** contiene:

- Liofilizado 250 UI en un frasco ampolla de vidrio tipo I de 8 mL, cerrado con un tapón de bromobutilo y está recubierto y sellado por una tapón tipo flip-off de aluminio.
- Disolvente: 2.5 mL de agua para inyección en una jeringa de vidrio de borosilicato precargada
- Un adaptador para el frasco ampolla estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y 2 apósitos con alcohol.

Cada caja de **Nuwiq 1000 UI** contiene:

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

- Liofilizado 250 UI en un frasco ampolla de vidrio tipo I de 8 mL, cerrado con un tapón de bromobutilo y está recubierto y sellado por una tapón tipo flip-off de aluminio.
- Disolvente: 2.5 mL de agua para inyección en una jeringa de vidrio de borosilicato precargada
- Un adaptador para el frasco ampolla estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y 2 apósitos con alcohol

Cada caja de **Nuwiq 2000 UI** contiene:

- Liofilizado 250 UI en un frasco ampolla de vidrio tipo I de 8 mL, cerrado con un tapón de bromobutilo y está recubierto y sellado por una tapón tipo flip-off de aluminio.
- Disolvente: 2.5 mL de agua para inyección en una jeringa de vidrio de borosilicato precargada
- Un adaptador para el frasco ampolla estéril para la reconstitución con 1 equipo de infusión alado y 2 apósitos con alcohol

Unidades por envase: X.

No todas las presentaciones se comercializan.

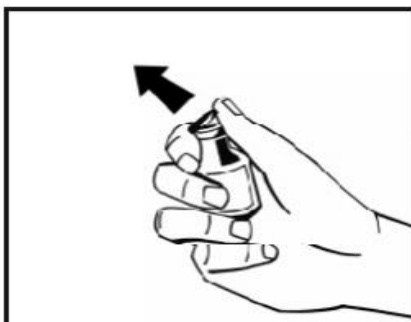
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

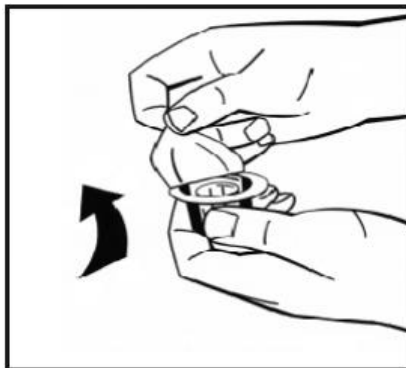
Instrucciones para la preparación y la administración

1. Deje que la jeringa del disolvente (agua para inyección) y el polvo del frasco ampolla cerrado alcancen la temperatura ambiente. Puede hacer esto sosteniendo los frasco ampolla entre sus manos hasta que se sientan tan calientes como sus manos. No utilice cualquier otra forma para calentar el frasco ampolla y la jeringa precargada. Debe mantenerse esta temperatura durante la reconstitución.
2. Retire la tapa superior de plástico del frasco ampolla 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 frasco ampolla.

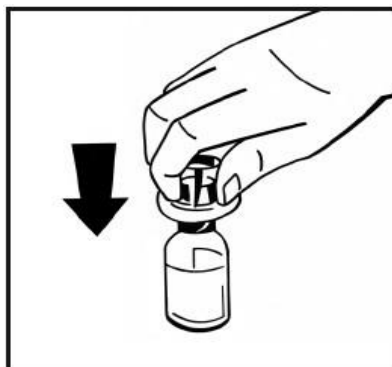


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

3. Limpie la parte superior del frasco ampolla con un algodón empapado en alcohol. Deje que el alcohol se seque.
4. Levante la cubierta de papel del paquete del adaptador del frasco ampolla. No quite el adaptador del envase.



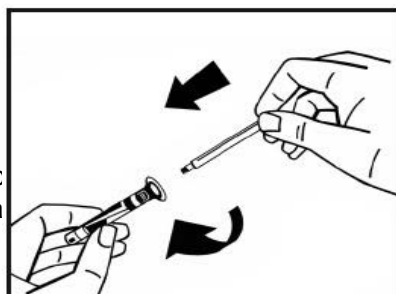
5. Coloque el frasco ampolla de polvo sobre una superficie plana y manténgalo en esa posición. Tome el paquete del adaptador y coloque el adaptador del frasco ampolla en el centro del tapón de goma del frasco ampolla de polvo. Presione hacia abajo con firmeza el paquete del adaptador hasta que la punta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



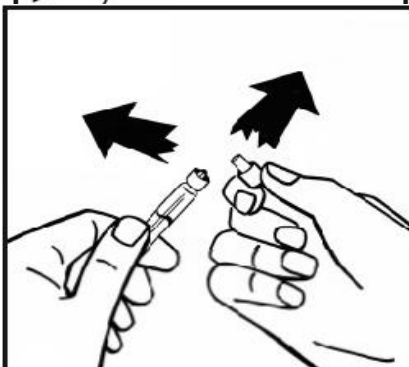
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

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

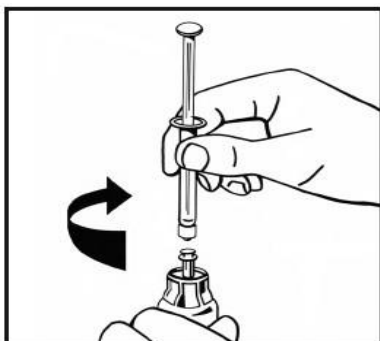
7. Rompa la punta de plástico. No toque el interior de la jeringa. Llena con la punta



a jeringa del diluyente por presión. No use la solución, cierre inmediatamente las tapas para su conservación.

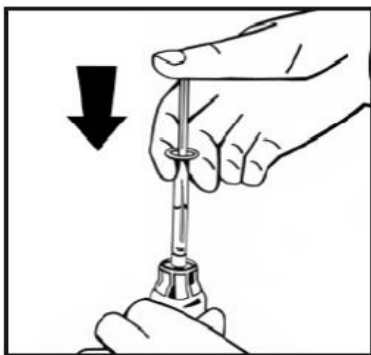


8. Retire el envase del adaptador y deséchelo
9. Coloque firmemente la jeringa del disolvente en el adaptador del frasco ampolla, girando hacia la derecha hasta que se sienta resistencia

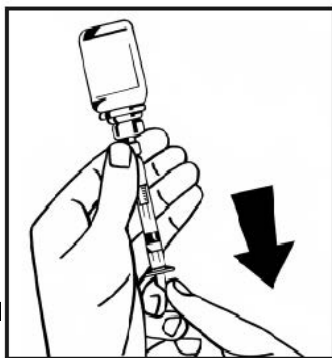


10. Inyecte lentamente todo el disolvente en el frasco ampolla de polvo presionando hacia abajo el émbolo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**



11. Sin retirar la jeringa, disuelva el polvo del frasco ampolla moviendo o agitando suavemente el frasco ampolla 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 frasco ampolla unido a la jeringa, y saque lentamente la solución final de la jeringa. Asegúrese de que todo el contenido del frasco ampolla se transfiera a la jeringa



14. Separe la jeringa llena del ampolla vacío. lla girando hacia la izquierda y deseche el frasco
15. La solución está ahora preparada para su uso inmediato. No refrigerar.
16. Limpie la zona de inyección elegida con una de las apósitos 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

Si utiliza más de un frasco ampolla de polvo para un tratamiento, usted puede usar de nuevo la misma aguja de inyección. El adaptador del frasco ampolla y la jeringa son para un solo uso.

Todo producto o material no utilizado debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

BIBLIOGRAFIA:

1. Marilyn J. Manco-Johnson;
GENA-01: Clinical Study To Investigate The Pharmacokinetics, Efficacy, Safety And Immunogenicity Of human-cl rhFVIII, A Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate In Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A.
2. Raina J Liesner
GENA-03: Prospective clinical study in children with severe haemophilia A to investigate clinical efficacy, immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of Human-cl rhFVIII.
3. Olga Plyushch
GENA-04: Clinical Study to Investigate The Long-Term Safety and Efficacy of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A .
4. Johannes Oldenburg,
GENA-08: Clinical Study To Investigate The Efficacy, Safety, And Immunogenicity Of human-cl rhFVIII In Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A
5. Olga Plyushch
GENA-09: Clinical Study To Investigate The Pharmacokinetics, Efficacy, Safety And Immunogenicity Of human-cl rhFVIII In Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A
6. Tuddenham EGD, Kannicht C, Agerkvist I, Sandberg H, Knaub S, Zozulya N. From human to humans - Introducing the first recombinant human FVIII product produced from a human cell line. *Thromb Haemost Suppl* 2010; 103:4-14.
7. Casademunt E, Martinelle K, Jernsberg M, Winge S, Tiemeyer M, Biesert L, et al. The first recombinant human coagulation factor VIII of human origin: Human cell line and manufacturing characteristics. *Eur J Haematol* 2012; 89:165-176.
8. Hedner U, Ginsburg D, Lusher JM, High KA. Congenital hemorrhagic disorders: new insights into the pathophysiology and treatment of hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2000; 241-265.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

9. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MND, Di Palo M, Marrone E, Ieranò P, et al. Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. *J Blood Med* 2010; 1: 183-195.
10. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias: progress and problems. *Semin Hematol* 1999; 36(4 Suppl. 7): 104-117.
11. White GC, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J, et al. Definitions in hemophilia. Recommendations of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Thromb Haemost* 2001; 85: 560.
12. Ikkala E, Helske G, Myllylä G, Nevanlinna HR, Pitkänen P, Rasi V. Changes in the life expectancy of patients with severe haemophilia A in Finland 1930–79. *Br J Haematol* 1982; 52: 7-12.
13. Triemstra M, Rosendaal FR, Smit C, Van der Ploeg HM, Briët E. Mortality in patients with hemophilia. Changes in a Dutch population from 1986 to 1992 and 1973 to 1986. *Ann Intern Med* 1995; 123: 823-827.
14. Brooker M. Registry of clotting factor concentrates, 8th ed, 2008. World federation of hemophilia. Available at www.wfh.org.
15. Lind P, Larsson K, Spira J, Sydow-Bäckman M, Almstedt A, Gray E, et al. Novel forms of B-domain-deleted recombinant factor VIII molecules. Construction and biochemical characterization. *Eur J Biochem* 1995; 232: 19-27
16. Sandberg H, Almstedt A, Brandt J, Gray E, Holmquist L, Oswaldsson U, et al. Structural and functional characteristics of the B-domain-deleted recombinant factor VIII protein, r-VIII SQ. *Thromb Haemost* 2001; 85: 93-100.
17. Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL. ReFacto Phase 3 Study Group. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003; 9: 38-49.
18. Leissingner CA. Prevention of bleeds in hemophilia patients with inhibitors: emerging data and clinical direction. *Am J Hematol* 2004; 77: 187-193.
Albert T, Lange S, Oldenburg J, Graw J, Schramm W, Hanfland P, et al. Characterization of factor VIII antibody epitopes from haemophilia A patients using cellulose bound FVIII peptide libraries. *Hamostaseologie* 2003; 23: 13-17.
19. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998; 4: 558-563.
20. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9: 418-435.
21. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81: 82-93.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

22. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, Escuriola C, Cid AR, Claeysens- Donadel S, et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368: 231-239.
23. Oldenburg J, El-Maarri O, Schwab R. Inhibitor development in correlation to factor VIII genotypes. *Haemophilia* 2002; 8 (Suppl. 2): 23-29.
24. Schwab R, Brackmann HH, Meyer C, Seehafer J, Kirchgesser M, Haack A, et al. Haemophilia A: mutation type determines risk of inhibitor formation. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1402-1406.
25. Pratt KP. Inhibitory antibodies in hemophilia A. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 399-405.
26. Astermark J. Prevention and prediction of inhibitor risk. *Haemophilia* 2012; 18 (Suppl. 4): 38-42.
27. Maclean PS, Richards M, Williams M, Collins P, Liesner R, Keeling DM, et al. Paediatric Working Party of UKHCDO. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17: 282-287.
28. Peerlinck K, Hermans C. Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. *Haemophilia* 2006; 12: 579-590.
29. Coppola A, Tagliaferri A, Franchini M. Searching for the role of primary prophylaxis in preventing inhibitor development in hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2012; 10: 1954-1960.
30. Brown TM, Lee WC, Joshi AV, Pashos CL. Health-related quality of life and productivity impact in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2009; 15: 911-917.
31. Darby SC, Keeling DM, Spooner RJ, et al. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 1047-1054.
32. Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 606-612.
33. Goudemand J. Hemophilia. Treatment of patients with inhibitors: cost issues. *Haemophilia* 1999; 5: 397-401.
34. Gringeri A, Mantovani L.G, Scalone L, Mannucci PM. Cost of care and quality of life for patients with hemophilia complicated by inhibitors: the COCIS Study Group. *Blood* 2003; 102: 2358-2363.
35. DiMichele D, Rivard G, Hay C, Antunes S. Inhibitors in haemophilia: clinical aspects. *Haemophilia* 2004; 10 (Suppl. 4): 140-145.
36. Boedeker BG. Production processes of licensed recombinant factor VIII preparations. *Semin Thromb Hemost* 2001;27: 385-94.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

37. Diaz SL, Padler-Karavani V, Ghaderi D, Hurtado-Ziola N, Yu H, Chen X, et al. Sensitive and specific detection of the non-human sialic acid N- glycolylneuraminic acid in human tissues and biotherapeutic products. PLoS One 2009; 4: e4241.
38. Hokke CH, Bergwerff AA, van Dedem GWK, et al. Sialylated carbohydrate chains of recombinant human glycoproteins expressed in Chinese hamster ovary cells contain traces of N-glycolylneuraminic acid. FEBS 1990; 275: 9-14.
39. Hironaka T, Furukawa K, Esmon PC, Fournel MA, Sawada S, Kato M, et al. Comparative study of the sugar chains of factor VIII purified from human plasma and from the culture media of recombinant baby hamster kidney cells. J Biol Chem 1992; 267: 8012-8020.
40. Kannicht C, Ramström M, Kohla G, Tiemeyer M, Casademunt E, Walter O, Sandberg H. Characterisation of the post-translational modifications of a novel, human cell line-derived recombinant human factor VIII. Thromb Res 2013;131: 78-88.
41. Sandberg H, Kannicht C, Stenlund P, Dadaian M, Oswaldsson U, Cordula C, Walter O. Functional characteristics of the novel, human-derived recombinant FVIII protein product, human-cl rhFVIII. Thromb Res 2012;130: 808-817.
42. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma- derived factor VIII products. EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009. 23-Jul-2009.
43. CPMP. Guideline on the clinical investigation of recombinant factor VIII and IX products. CPMP/BPWG/1561/99 - Rev. 1. CPMP/BPWG/1561/99 - Rev.1. 2007.
44. Core SPC for Human Plasma-Derived and Recombinant Coagulation Factors FVIII Products. CPMP/BPWG/1619/99.
45. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma- derived factor VIII products. EMEA/CHMP/BPWP/144533/2009. 21-Jul-2011.
46. Macher BA, Galili U. The Gal α 1,3Gal α 1,4GlcNAc-R (α -Gal) epitope: a carbohydrate of unique evolution and clinical relevance. Biochim Biophys Acta 2008; 1780: 75-88.
47. Chung CH, Mirakhur B, Chan M, Le QT, Berlin J, Morse M, et al.
48. Cetuximab-induced anaphylaxis and IgE specific for galactose- α -1,3- galactose. N Engl J Med 2008; 358: 1109-1117.
49. Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. Thromb Haemost 2000; 83: 5-9.
50. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, Bialonczyk C, Stain M, Schneider B, et al.
51. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2000; 343: 457-462.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

52. Bank I, Libourel EJ, Middeldorp S, Hamulyák K, van Pampus EC, Koopman MM, et al. Elevated levels of FVIII:C within families are associated with an increased risk for venous and arterial thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3:79-84.
53. Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 247-256.
54. Morfini M, Cinotti S, Bellatreccia A, Paladino E, Gringeri A, Mannucci PM; ReFacto-AICE Study Group. A multicenter pharmacokinetic study of the B- domain deleted recombinant factor VIII concentrate using different assays and standards. *J Thromb Haemost* 2003;1: 2283-9.
55. Lippi G, Franchini M, Favaloro EJ. One-stage clotting versus chromogenic assays for assessing recombinant factor VIII: two faces of a haemostasis coin. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2009;20: 1-3.
56. Brettler B, Levine H: Clinical manifestations and therapy of inherited coagulation factor deficiencies; in Colman RW (ed): *Hemostasis and thrombosis – basic principles and clinical practice*. Philadelphia, Pennsylvania, JB Lippincott Company, 1994, pp 169-183.
57. Longo G, Messori A, Morfini M, Baudo F, Ciavarella N, Cinotti S, et al.
58. Evaluation of factor VIII pharmacokinetics in hemophilia-A subjects undergoing surgery and description of a nomogram for dosing calculations. *Am J Hematol* 1989; 30: 140-149.
59. Baxter. *Advate Prescribing Information*, 2011.
60. Bayer HealthCare. *Kogenate FS Prescribing Information*, 2012.
61. Wyeth Pharma (Pfizer). *ReFacto Prescribing Information*, 2007.
62. Shapiro AD, Korth-Bradley J, Poon MC. Use of pharmacokinetics in the coagulation factor treatment of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2005; 11:571-582.
63. Björkman S, Blanchette VS, Fischer K, Oh M, Spotts G, Schroth P, et al.
64. ADVATE Clinical Program Group. Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 730-736.
65. Federici AB. The factor VIII/von Willebrand factor complex: basic and clinical issues. *Haematologica* 2003; 88: EREP02.
66. Collins PW, Björkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, et al.
67. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 269-275.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

68. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, et al. Clinical evaluation of an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with hemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10: 428-437.
69. Gringeri A, Tagliaferri A, Tagariello G, Morfini M, Santagostino E, Mannucci P; ReFacto-AICE Study Group. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with hemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII. *Br J Haematol* 2004; 126: 398-404.
70. Wyeth Pharmaceuticals. *Xyntha Prescribing Information*, 2012.
71. Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M, et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B- domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of hemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2009; 15:869-880.
72. Musso R, Santagostino E, Faradji A, Iorio A, van der Meer J, Ingerslev J, et al. Safety and efficacy of sucrose formulated full length recombinant factor VIII: experience in the standard clinical setting. *Thromb Haemost* 2008; 99:52-58.
73. Yoshioka A, Shima M, Fukutake K, Takamatsu J, Shirahata A, Kogenate FS Study Group. Safety and efficacy of a new recombinant FVIII formulated with sucrose (rFVIII-FS) in patients with hemophilia A: a long-term, multicentre clinical study in Japan. *Haemophilia* 2001; 7: 242-249.
74. Kessler CM, Windyga J, Schwartz BA, Knaub S. Use of objective efficacy criteria for evaluation of von Willebrand factor/factor VIII concentrates. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23: 262-267.
75. Kreuz W, Ettingshausen CE, Zyschka A, Oldenburg J, Saguer IM, Ehrenforth S, et al. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28: 285-290.
76. Scharrer I, Neutzling O. Incidence of inhibitors in hemophiliacs. A review of the literature. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4: 753-758.
77. Tuddenham EGD, McVey JH. The genetic basis of inhibitor development in hemophilia A. *Haemophilia* 1998; 4: 543-545.
78. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, Vinciguerrat C, Lambert T, Chambost H, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood* 2006; 107: 46-51.
79. Goudemand J. Inhibitor development in hemophilia A: the role of von
80. Willebrand factor/factor VIII concentrates. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl. 5):47-51.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUWIQ RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
500 U.I. CON SOLVENTE**

81. Dazzi F, Tison T, Vianello F, Radossi P, Zerbinati P, Carraro P, et al. High incidence of anti-FVIII antibodies against non-coagulant epitopes in haemophilia A patients: a possible role for the half-life of transfused FVIII. *Br J Haematol* 1996; 93:688-693.
82. Ling M, Duncan EM, Rodgers SE, Street AM, Lloyd JV. Low detection rate of antibodies to nonfunctional epitopes on factor VIII in patients with hemophilia and negative for inhibitors by Bethesda assay. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 2548-2553.
83. Lillicrap D, Tuttle A, Crawford E, Vincent A-M, Rivard GE, The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. The Prevalence of Non- Neutralizing Anti-FVIII Antibodies in the Canadian Hemophilia Population. 51st ASH Annual Meeting and Exposition 2009; Poster 1291.
84. Lebreton A, Lapalud P, Chambost H, Biron-Andréani C, Morange PE, Combescure C, et al. Prevalence and epitope specificity of non-neutralising antibodies in a large cohort of haemophilia A patients without inhibitors. *Thromb Haemost* 2011; 105: 954-961.
85. Gilles JG, Arnout J, Vermylen J, Saint-Remy JM. Anti-factor VIII antibodies of hemophiliac patients are frequently directed towards nonfunctional determinants and do not exhibit isotypic restriction. *Blood* 1993; 82: 2452-2461.
86. Kessler AK. An introduction to factor VIII inhibitors: the detection and quantitation. *Am J Med* 1991; 91(Suppl 5A): 1S-5S.
87. Brooks SA. Appropriate glycosylation of recombinant proteins for human use: implications of choice of expression system. *Mol Biotechnol* 2004; 28:241-255.