

Nuwiq
(ALFASIMOCTOCOGUE)

Octapharma Brasil Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável + solução diluente
250/ 500/ 1000/ 2000 UI

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (atop), 805
Bloco 1A – Sala 1118 –
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

MODELO DE DIZERES DE BULA

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NUWIQ

alfasimocotocogúe
fator VIII de coagulação (rDNA)

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado e diluente para solução injetável

Nuwiq 250 UI: 1 frasco contendo 250 UI de fator VIII de coagulação (rDNA) liofilizado, alfasimocotocogúe, 1 seringa preenchida com 2,5 ml de água para injeção, 1 adaptador de frasco estéril para reconstituição, 1 conjunto de infusão e 2 swabs com álcool.

Nuwiq 500 UI: 1 frasco contendo 500 UI de fator VIII de coagulação (rDNA) liofilizado, alfasimocotocogúe, 1 seringa preenchida com 2,5 ml de água para injeção, 1 adaptador de frasco estéril para reconstituição, 1 conjunto de infusão e 2 swabs com álcool.

Nuwiq 1000 UI: 1 frasco contendo 1000 UI de fator VIII de coagulação (rDNA) liofilizado, alfasimocotocogúe, 1 seringa preenchida com 2,5 ml de água para injeção, 1 adaptador de frasco estéril para reconstituição, 1 conjunto de infusão e 2 swabs com álcool.

Nuwiq 2000 UI: 1 frasco contendo 2000 UI de fator VIII de coagulação (rDNA) liofilizado, alfasimocotocogúe, 1 seringa preenchida com 2,5 ml de água para injeção, 1 adaptador de frasco estéril para reconstituição, 1 conjunto de infusão e 2 swabs com álcool.

ADMINISTRAÇÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco contém nominalmente 250/ 500/ 1000/ 2000 UI de fator VIII de coagulação (rDNA), alfasimocotocogúe.

Nuwiq contém aproximadamente 100/ 200/ 400/ 800 UI/ml de fator VIII de coagulação (rDNA), alfasimocotocogúe, após a reconstituição. A potência é determinada pelo ensaio cromogênico descrito na Farmacopeia Europeia. A atividade específica do Nuwiq é aproximadamente 9.500 UI/mg de proteína. O alfasimocotocogúe (fator VIII de coagulação humana (rDNA)) é uma proteína purificada que possui 1440 aminoácidos. A sequência de aminoácidos é comparável à forma 90 + 80kDa do fator VIII do plasma humano (com eliminação do domínio B). O Nuwiq é produzido pela tecnologia de DNA recombinante em células embrionárias humanas do rim geneticamente modificadas (HEK) 293F. Nenhum material derivado humano ou animal é adicionado durante o processo de fabricação ou ao produto final.

Excipientes: sacarose, cloreto de sódio, cloreto de cálcio dihidratado, cloridrato de arginina, citrato de sódio dihidratado, poloxâmer 188.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento e profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII). Nuwiq pode ser utilizado para todos os grupos etários.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (ator), 805
Bloco 1A – Sala 1118 –
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A imunogenicidade de Nuwiq foi avaliada em ensaios clínicos em 135 pacientes com hemofilia A grave previamente tratados (74 adultos e 61 pacientes pediátricos). Nenhum dos pacientes desenvolveu inibidores.

Em um estudo clínico em 32 pacientes adultos com hemofilia A grave, o consumo médio de Nuwiq para a profilaxia foi de 468,7 UI / kg / mês. A dose média para o tratamento de episódios de sangramento foi 33,0 UI / kg nestes pacientes que estavam em profilaxia. Em outro estudo clínico, 22 pacientes adultos foram tratados sob demanda. No total, 986 episódios de sangramento foram tratados com uma dose média de 30,9 UI / kg. Em geral, as hemorragias requereram doses um pouco menores, e hemorragias mais graves requereram doses até três vezes mais elevadas que as doses médias.

População pediátrica

Os dados foram obtidos de 29 crianças entre 2 e 5 anos de idade tratadas previamente, 31 crianças entre 6 e 12 anos de idade e um adolescente de 14 anos. A dose média por infusão profilática foi de 37,8 UI / kg. Vinte pacientes utilizaram doses médias de mais de 45 UI / kg. O consumo médio de Nuwiq para profilaxia por mês foi de 521,9 UI / kg. Foi necessária uma dose média maior de Nuwiq para tratar hemorragias em crianças (43,9 UI / kg) do que em adultos (33,0 UI / kg), e uma dose média mais elevada foi necessária para tratar sangramentos moderados a graves do que sangramentos menores (78,2 UI / kg versus 41,7 UI / kg).

Crianças mais jovens, em geral, necessitam de doses médias maiores (6-12 anos: 43,9 UI / kg, 2-5 anos: 52,6 UI / kg).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

3.1. Propriedades farmacodinâmicas

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

O complexo fator VIII / fator de von Willebrand consiste em duas moléculas (fator VIII e Fator de Von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas. Quando injetado em um paciente hemofílico, o fator VIII se liga ao fator de von Willebrand na circulação do paciente. O fator VIII ativado atua como um cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão do fator X em fator X ativado.

O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogênio em fibrina e um coágulo pode ser formado. A hemofilia A é uma doença hereditária de coagulação do sangue ligada ao sexo devido à diminuição dos níveis de fator VIII: C e resulta em hemorragias nas articulações, músculos ou órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de trauma acidental ou cirúrgico.

Por terapia de substituição, os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados, permitindo assim, temporariamente, uma correção da deficiência do fator VIII e correção das tendências hemorrágicas.

3.2. Propriedades farmacocinéticas

Tabela 1. parâmetros farmacocinéticos para Nuwiq (Dose: 50 UI / kg) em pacientes adultos previamente tratados (idade 18-65 anos) com hemofilia A grave (n = 20):

Parâmetros farmacocinéticos	Ensaio cromogênico	Ensaio de coagulação em etapa única
	Média ± DP	Média ± DP
ASC (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

ASC = área sob a curva (FVIII:C), $T_{1/2}$ = meia vida terminal, IVR = recuperação incremental *in vivo*, CL = clearance, DP = desvio padrão

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos para Nuwiq (Dose: 50 UI / kg) em crianças previamente tratadas com idade entre 6 e 12 anos com hemofilia A grave (n = 12):

Parâmetros farmacocinéticos	Ensaio cromogênico	Ensaio de coagulação em etapa única
	Média ± DP	Média ± DP
ASC (hr*UI/ml)	13,2 ± 3,4	11,8 ± 2,7
$T_{1/2}$ (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

ASC = área sob a curva (FVIII:C), $T_{1/2}$ = meia vida terminal, IVR = recuperação incremental *in vivo*, CL = clearance, DP = desvio padrão

Tabela 3. Parâmetros farmacocinéticos para Nuwiq (Dose: 50 UI / kg) em crianças previamente tratadas com idade entre 2 e 5 anos com hemofilia A grave (n = 13)

Parâmetros farmacocinéticos	Ensaio cromogênico	Ensaio de coagulação em etapa única
	Média ± DP	Média ± DP
ASC (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

ASC = área sob a curva (FVIII:C), $T_{1/2}$ = meia vida terminal, IVR = recuperação incremental *in vivo*, CL = clearance, DP = desvio padrão

População pediátrica

Como é conhecido a partir da literatura, a recuperação e meia vida foi inferior em crianças do que em adultos e o clearance maior, o que pode ser devido, em parte, ao volume de plasma mais elevado por quilograma de peso corporal em pacientes mais jovens.

Subgrupos com peso ajustado

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos ajustados ao peso para Nuwiq (Dose: 50 UI / kg) em pacientes adultos previamente tratados (idade 18-65 anos) com hemofilia A grave (n = 20)

Parâmetros farmacocinéticos	Todos (n = 20)	Peso normal (n = 14)	Sobrepeso (n = 4)	Obeso (n = 2)
	Ensaio cromogênico, Média ± DP			
ASC (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
	Ensaio de coagulação em etapa única, Média ± DP			
ASC (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

Peso normal: IMC 18,5 – 25 Kg/m², Sobrepeso: IMC 25 – 30 Kg/m², Obeso: IMC > 30Kg/m², DP = desvio padrão

3.3. Dados de segurança pré-clínicos

Em estudos pré-clínicos, Nuwiq foi utilizado para restaurar com segurança e eficácia a hemostasia em cães com hemofilia. Os estudos toxicológicos mostraram que a administração intravenosa local e exposição sistêmica foram bem toleradas em animais de laboratório (ratos e macacos cinomolgos).

Estudos específicos com a administração repetida de longo prazo, tais como toxicidade reprodutiva, toxicidade crônica e carcinogenicidade não foram realizados com Nuwiq devido à resposta imunitária às proteínas heterólogas em todas as espécies de mamíferos não humanos.

Não foram realizados estudos sobre o potencial mutagênico de Nuwiq.

Avaliações ex vivo com um kit de ensaio comercial para quantificar a resposta de células T a proteínas terapêuticas indicam um baixo risco de imunogenicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes do Nuwiq.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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 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) contra o fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento de pacientes com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma, utilizando o ensaio modificado. O risco de desenvolver inibidores está correlacionado com a exposição ao fator VIII e é maior nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente, pode ocorrer desenvolvimento de inibidores após os primeiros 100 dias de exposição.

Foram observados casos de recorrência de inibidores (título baixo), após mudança de um produto de fator VIII para outro, em doentes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição e com história de desenvolvimento de inibidor. Assim, recomenda-se uma monitorização cuidada da ocorrência de inibidores em todos os doentes após qualquer mudança de medicamento.

Em geral, todos os doentes tratados com produtos de fator VIII da coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados para o desenvolvimento de inibidores através de observações clínicas adequadas e análises laboratoriais. Se os níveis de atividade do fator VIII esperados no plasma não forem alcançados, ou se não for possível controlar a hemorragia com uma dose adequada, devem ser efetuados testes para detectar a presença de inibidores ao fator VIII. Em doentes com altos níveis de inibidores, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz e devem ser consideradas outras opções terapêuticas, tais como a indução de imunotolerância (ITI). A análise destes pacientes deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento da hemofilia e inibidores contra o fator VIII.

Complicações relacionadas com o cateter

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

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

População pediátrica

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

Informações relativas aos excipientes (contendo sódio)

Este medicamento contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Dependendo do seu peso e da sua dose de Nuwiq, você pode receber mais de um frasco. Isto deve ser levado em consideração, caso tenha uma dieta de sódio controlada.

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.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação com o Nuwiq.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar no refrigerador (2°C - 8°C). Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

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 dentro de 3 horas 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.

Dentro do prazo de validade, o medicamento poderá ser armazenado até a temperatura de 25°C por até 3 meses, não devendo ser refrigerado novamente. Após esse período, deverá ser descartado, caso não seja utilizado.

Aspecto do Nuwiq: pó liofilizado branco. Solução reconstituída: límpida e incolor, praticamente livre de partículas visíveis.

Este medicamento possui prazo de validade de 24 (vinte e quatro) meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (atop), 805
Bloco 1A – Sala 1118 –
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1881
Fax: (+55) 21 2421 1891

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Doentes previamente não tratados: a segurança e eficácia do Nuwiq em doentes previamente não tratados não foi ainda estabelecida.

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 paciente.

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), as quais estão de acordo com o padrão 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 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 sob demanda

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:

I. Unidades necessárias = peso corporal (kg) x aumento desejado do fator VIII (%) (UI/dl) x 0,5 (UI/kg por UI/dl)

II. 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)
Hemorragia		
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.

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (ator), 805
Bloco 1A – Sala 1118 –
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30–60	Repetir a infusão 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 infusão a cada 8 a 24 horas, até o risco de vida estar ultrapassado.
Cirurgia		
Pequena cirurgia incluindo extração dentária	30–60	A cada 24 horas, durante pelo menos 1 dia, até a cicatrização.
Grandes Cirurgias	80–100 (pré- e pós-operatória)	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 pacientes 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. Em alguns casos, especialmente em doentes mais jovens, poderão ser necessários intervalos mais curtos entre as doses ou doses mais elevadas.

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 infusões. No caso específico das grandes cirurgias, é indispensável a realização de uma monitorização precisa da terapêutica de substituição através da análise de coagulação (atividade do fator VIII plasmático). A resposta dos pacientes ao fator VIII pode variar individualmente, apresentando meias-vidas diferentes e diferentes níveis de recuperação.

População pediátrica

A posologia é a mesma em adultos e crianças, contudo, no caso das crianças, poderão ser necessários intervalos menores entre doses ou doses mais elevadas.

Não existem dados disponíveis para crianças com idade inferior a 2 anos.

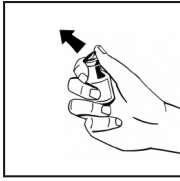
Modo de administração

Via intravenosa.

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

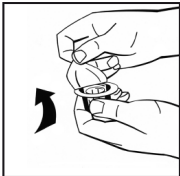
Instruções de preparação e administração

1. Permitir que a seringa com o solvente (água para 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 preenchida. Esta temperatura deve ser mantida durante a reconstituição.
2. Retirar a cápsula de fecho de plástico “flip-top” 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.

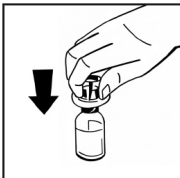


3. Limpar o topo do frasco para injetáveis com uma compressa embebida em álcool. Deixar o álcool secar.

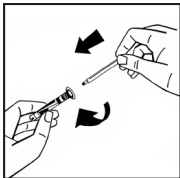
4. Remover a cobertura da embalagem em papel que contém o adaptador para o frasco para injetáveis. Não retirar o adaptador da embalagem.



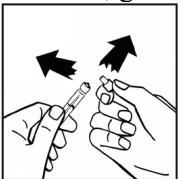
5. Colocar o frasco para injetáveis com o pó sobre uma superfície plana e segurar. Segurar a embalagem com o adaptador para frasco para injetáveis e posicionar o adaptador sobre a parte central da rolha de borracha do frasco para injetáveis com o pó. Pressionar firmemente a embalagem até que o perfurador 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 preenchida. 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.

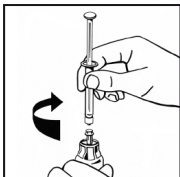


7. Quebrar a tampa de plástico à prova de violação da seringa com o solvente pelo picotado da tampa. Não tocar no interior da tampa nem na extremidade da seringa. Se a solução não for utilizada de imediato, guarde a seringa cheia fechada com a tampa protetora.

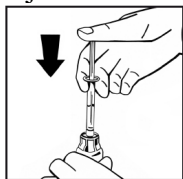


8. Retirar e descartar a embalagem do adaptador.

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.



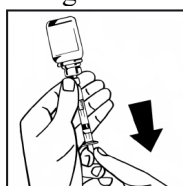
10. Pressionar lentamente no êmbolo para injetar a totalidade do solvente para dentro do frasco para injetáveis.



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 detectar a existência de partículas. A solução deve ter um aspeto límpido a ligeiramente 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 infusão fornecido à seringa. Inserir a agulha do sistema de infusão 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

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 infusão, arrepios, rubor, urticária generalizada, cefaleia, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, inquietação, taquicardia, aperto torácico, formigueiro, vômitos, respiração ruidosa) que podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

Os doentes com hemofilia A podem desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator VIII. Se ocorrerem estes inibidores, o problema pode manifestar-se por uma resposta clínica insuficiente. Nesses casos recomenda-se o contato com um centro especializado em hemofilia.

Lista tabelada das reações adversas

Durante os ensaios clínicos com o Nuwiq em pacientes previamente tratados, pediátricos (2 a 11 anos, n = 58), adolescentes (12 a 17 anos, n = 3) e pacientes adultos (n = 74) com hemofilia A grave, foi observado um total de 8 reações adversas ao medicamento (RAM) (6 em adultos, 2 em crianças) em 5 pacientes (3 adultos, 2 crianças).

A Tabela 5 abaixo apresentada está em conformidade com a classificação MedDRA do Grupo Sistêmico (SOC e Nível de Termos Preferidos).

As frequências foram avaliadas de acordo com as seguintes categorias: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ 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 5. Frequência de ocorrência de reações adversas a medicamentos (RAM) por paciente nos ensaios clínicos em 135 pacientes previamente tratados com hemofilia A grave

Classes de Sistemas de Órgãos MedDRA estandardizadas	Reações adversas	Frequência*
Doenças do sistema nervoso	Parestesia Cefaleias	Incomum
Afecções do ouvido e do labirinto	Vertigens	Incomum
Doenças gastrointestinais	Boca seca	Incomum
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dores nas costas	Incomum
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Inflamação no local da injeção Dor no local da injeção	Incomum
Exames complementares de diagnóstico	Identificação de um anticorpo não neutralizante contra o Fator VIII	Incomum

* Todas estas RAM ocorreram uma única vez. Considerando que o número total de pacientes observados foi de 135, e cada RAM tenha ocorrido uma vez, a frequência não pode ser menor que “incomum”.

Descrição de reações adversas selecionadas

Foi detectado um anticorpo não neutralizante contra o Fator VIII num doente adulto (ver Tabela 5). 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 detectada 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 nos adultos a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas são habitualmente idênticos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed – NOTIVISA, disponível no Portal da Anvisa.

10. Superdose

Não foram descritos quaisquer casos de superdosagem.

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS: 1.3971.0015

Farmacêutico responsável: Pablo Fecher dos Santos – CRF/RJ 11.160

Venda sob prescrição

Venda proibida ao comércio



Importado por:

Octapharma Brasil Ltda.

Av. José Wilker (Ator), 605 / bloco 1A

Sala 1118 - Jacarepaguá

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 02.552.927/0001-60

SAC: 0800 941 8090

sac@octapharma.com

Fabricado por:

Octapharma AB

Lars Forssells Gata 23, SE - 112 75 Estocolmo -Suécia

Embalado por:

Octapharma Dessau GmbH

Otto-Reuter-Straße 3, 06847 Dessau-Roßlau

Alemanha

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em: **22/08/2023**

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (ator), 605
Bloco 1A – Sala 1118 –
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CEP 22 775-024

Telefone: (+55) 21 2421 1681
Fax: (+55) 21 2421 1691

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula			Dados das alterações de bulas			
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/04/2023	0348349/23-8	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/12/2014	1146449/14-6	1528 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	02/01/2017	Inclusão Inicial	VP/VPS	250/ 500/ 1000/ 2000 UI PO LIOF SOL INJ IV FA VD TRANS + DIL SER PREEN VD TRANS X 2,5ML + 1 CONJ INFUS
22/08/2023		10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/05/2022	2665428/22-9	70798 - AFE - ALTERAÇÃO – Medicamentos e/ou insumos farmacêuticos – endereço matriz	30/05/2022	Responsável técnico; Informações do SAC; Endereço; Posicionamento GTIN; Alteração da frase do VIGIMED - item 8 (VPS). Inclusão do local de embalagem secundária.	VP/VPS	250/ 500/ 1000/ 2000 UI PO LIOF SOL INJ IV FA VD TRANS + DIL SER PREEN VD TRANS X 2,5ML + 1 CONJ INFUS