



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Factor IX recombinante de coagulación
Fecha de CDS reemplazado: 20 de Mayo de 2015
Fecha Efectiva: 04 de Noviembre de 2016
Versión CDS: 15.0

1 NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL.

BeneFIX®.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Principio Activo.

Nonacog Alfa (Denominación Común Internacional) (Factor IX recombinante de coagulación).

Características Físicas.

BeneFIX® es un polvo liofilizado estéril y apirógeno para la preparación. Después de su reconstitución se convierte en una solución transparente e incolora.

Cada vial de un solo uso presenta un contenido nominal de 250, 500, 1000, 2000, y 3000 Unidades Internacionales (UI).

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Polvo para reconstitución e inyección intravenosa (IV).

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

BeneFIX® está indicado para la prevención y control de los episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina o quirúrgica en pacientes con hemofilia B (Deficiencia congénita del factor IX o la enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de la hemorragia en ambientes quirúrgicos.

4.2 Posología y método de administración.

Dosis.

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con cualquier producto de factor IX, incluyendo BeneFIX[®], requiere un ajuste individualizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento, para todos los productos del factor IX, dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la extensión del sangrado y la condición clínica del paciente. La dosificación de BeneFIX[®] puede diferir de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse que el nivel de actividad del factor IX deseado ha sido alcanzado, se recomienda la monitorización precisa empleando el análisis de la actividad del factor IX, en particular para intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar la dosis más apropiada, las dosis deben ser tituladas teniendo en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como la vida media y recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades del factor IX administradas está expresado en UI, las cuales se relacionan con los estándares actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos del factor IX. La actividad del factor IX en el plasma está expresada bien como porcentaje (relacionado al plasma normal humano) o en UI (relacionadas al estándar internacional para el factor IX en plasma). Una UI de actividad del factor IX equivale a aquella cantidad de factor IX en un mL de plasma normal humano. En cada paciente se debe evaluar regularmente la farmacocinética y ajustar la dosis de conformidad.

La información para calcular la posología es la siguiente:

Pacientes ≥ 15 años de edad.

En pacientes ≥ 15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX[®] por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,8 ± 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dL. El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,8 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,2 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

* Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL).

Pacientes <15 años de edad.

En pacientes <15 años de edad, en promedio, una UI de BeneFIX[®] por kilogramo de peso corporal incrementó la actividad circulante de factor IX en 0,7 ± 0,3 (rango 0,2 a 2,1, mediana de 0,6 UI/dL por UI/kg). El método para estimación de la dosis se muestra en el ejemplo siguiente. Si se utiliza un aumento promedio de factor IX de 0,7 UI/dL por UI/kg de peso corporal administrado, entonces:

número de UI de factor IX requeridas	=	Peso corporal (kg)	X	incremento deseado de factor IX (% o UI/dL)	X	1,4 (UI/kg por UI/dL)*
--------------------------------------	---	--------------------	---	---	---	------------------------

* Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL).

Dosis para los episodios de sangrado y cirugía.

En caso de que se presenten eventos hemorrágicos como los mencionados en la tabla 1 a continuación, la actividad del factor IX no debe estar por debajo del nivel de actividad plasmática dada (en % de lo normal o UI/dL) durante el período correspondiente.

Tabla 1: Guía de Dosificación para el Control y la Prevención de los Episodios de Sangrado y Cirugía.

Tipo de Hemorragia	Actividad requerida de factor IX circulante (% o UI/dL)	Frecuencia de las dosis (horas)	Duración del tratamiento (días)
Menor Hemartrosis no complicada, músculo superficial o tejido blando	20 – 30	12 - 24	1 - 2
Moderada Intramuscular o de tejidos blandos con disección de las membranas mucosas, extracciones dentales, o hematuria	25 – 50	12 - 24	Tratar hasta que se detenga el sangrado y se inicie la cicatrización; aprox. 2 a 7 días
Severa Faringe, retrofaringe, retroperitoneo, SNC, cirugía.	50 – 100	12 - 24	7 – 10

Adaptado de Roberts y Eberst.

Dosis para Profilaxis.

En un estudio clínico para la profilaxis secundaria de rutina, la dosis promedio para pacientes adultos previamente tratados (PPT) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) en intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes pueden ser necesarios intervalos más cortos o dosis más altas.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En otros estudios clínicos en PPT con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX:C \leq 2%), se administró BeneFIX en un régimen de 100 UI/kg una vez por semana (ver la sección 5.1)

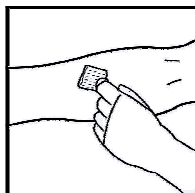
Población anciana.

Los estudios clínicos de BeneFIX[®] no incluyeron un número suficientes de sujetos de 65 años de edad y mayores como para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. Como con cualquier paciente recibiendo BeneFIX[®], la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser individualizada.

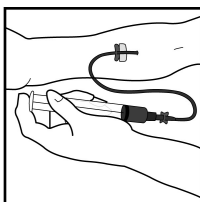
Administración.

BeneFix[®] se administra intravenosamente después de reconstituir el polvo liofilizado para solución inyectable con el diluyente suministrado. Debe ser inyectado durante varios minutos. La velocidad de administración debe ser determinada por el nivel de comodidad del paciente.

1. Conecte la jeringa al extremo ahusado del tubo del juego de infusión suministrado.
2. Coloque un torniquete y prepare el sitio de inyección limpiando bien la piel con una de las torundas humedecidas con alcohol suministradas con el kit.



3. Realice la venopunción. Inserte en la vena la aguja del tubo del juego de infusión y retire el torniquete. BeneFIX[®] reconstituido se debe inyectar vía intravenosa durante varios minutos. La tasa de administración se debe establecer tomando en cuenta el grado de comodidad del paciente.



BeneFIX[®] reconstituido no debe administrarse por la misma vía con otros productos medicinales.

Luego de finalizar el tratamiento con BeneFIX[®], retire el juego de infusión y deséchelo.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración mediante infusión continua. Ver también secciones 4.4 y 4.8.

BeneFIX[®] se debe administrar utilizando el juego de infusión suministrado en el kit y la jeringa prellenada con diluyente o una jeringa plástica desechable estéril. Además, la solución se debe extraer del vial utilizando el adaptador del vial.

La solución reconstituida antes de administrarla se puede almacenar a temperatura ambiente. Sin embargo, BeneFIX[®] se debe administrar dentro de las tres horas después de la reconstitución.

NOTA: Se ha reportado aglutinación de glóbulos rojos en el catéter /jeringa con la administración de BeneFIX[®]. No se han reportado eventos adversos relacionados con esta observación. Para minimizar la posibilidad de aglutinación, es importante limitar la cantidad

de sangre que entra al catéter. No debe entrar sangre a la jeringa. Si se observa aglutinación de glóbulos rojos en el catéter o en la jeringa, descarte todo el material (catéter, jeringa y solución de BeneFIX®) y reinicie la administración con una nueva caja.

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se piensa está relacionada con la administración de BeneFIX®, la tasa de infusión debería ser disminuida o debe detenerse la infusión (ver secciones 4.4 y 4.8).

Reconstitución.

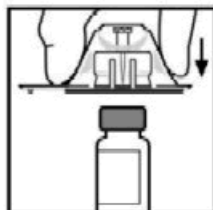
Siempre lave sus manos antes de realizar el siguiente procedimiento. Se deben utilizar técnicas de asepsia (es decir limpieza y ausencia de gérmenes) durante el procedimiento de reconstitución. Todos los componentes utilizados en la reconstitución y administración de este producto se deben utilizar tan pronto como sea posible después de abrir los contenedores estériles para minimizar la exposición innecesaria a la atmósfera.

BeneFIX® se administra mediante infusión IV después de la reconstitución con el diluyente (diluyente cloruro de sodio al 0,234%) suministrado en la jeringa prellenada.

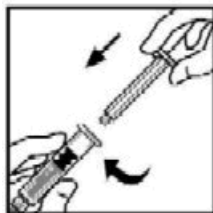
1. Permita que el vial del liofilizado de BeneFIX® y la jeringa prellenada de diluyente alcancen la temperatura ambiente.
2. Retire la tapa plástica del vial de BeneFIX® para exponer la porción central del tapón de goma.



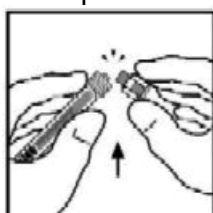
3. Limpie la tapa del vial con la torunda de alcohol suministrada, o utilice otra solución antiséptica y espere que seque. Después de limpiado, no toque el tapón de goma con sus manos ni permita que éste toque alguna superficie.
4. Desprenda la cubierta del empaque que contiene el adaptador del vial plástico transparente. **No retire el adaptador de su empaque.**
5. Coloque el vial sobre una superficie plana. Manteniendo el adaptador en el empaque, coloque el adaptador del vial sobre el vial. Presione el empaque firmemente hacia abajo hasta que el adaptador chasquee dentro de la tapa del vial en el momento en que la punta del adaptador penetra el tapón del vial. Deje el empaque del adaptador en su lugar.



6. Tome el émbolo como se muestra en el diagrama. Evite el contacto con el eje del émbolo. Ensamble el extremo roscado del émbolo al émbolo de la jeringa con diluyente empujándolo y girándolo firmemente.



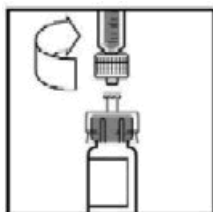
7. Retire la tapa plástica de seguridad de la punta de la jeringa de diluyente doblando hacia arriba y hacia abajo la tapa hasta romper la perforación. No toque el interior de la tapa ni la punta de la jeringa. Coloque la tapa sobre su costado en una superficie limpia en un sitio donde tenga la menor probabilidad para recibir contaminación ambiental.



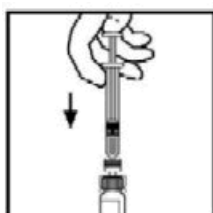
8. Retire el paquete del adaptador y deséchelo.



9. Coloque el vial sobre una superficie plana. Conecte la jeringa con el diluyente al adaptador del vial insertando la punta de la jeringa dentro de la abertura del adaptador mientras empuja firmemente y gira la jeringa en dirección de las manecillas del reloj hasta que se asegure la conexión.



10. Lentamente empuje el émbolo para inyectar todo el diluyente dentro del vial de BeneFIX®.

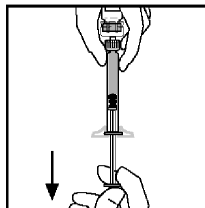


11. Sin retirar la jeringa, rote **suavemente** el contenido del vial hasta que se disuelva el polvo.
12. Antes de la administración inspeccione la solución final para determinar la presencia de manchitas. La solución debe ser transparente e incolora.

Nota: Si utiliza más de un vial de BeneFIX[®] por infusión, reconstituya cada vial siguiendo las instrucciones anteriores.

13. Asegúrese de que el émbolo de la jeringa está completamente hundido, invierta el vial. Extraiga lentamente la solución hacia la jeringa.

Nota: Si preparó más de un vial de BeneFIX[®], retire la jeringa del diluyente del adaptador del vial, dejando el adaptador del vial puesto en el vial. Rápidamente coloque una jeringa luer lock grande separada y extraiga el contenido reconstituido como se indicó anteriormente. Repita este procedimiento con cada vial. No desensamble las jeringas con diluyente o la jeringa luer lock grande hasta que se esté listo para colocar la jeringa luer lock grande al siguiente adaptador de vial.



14. Retire la jeringa del adaptador vial jalándola y girándola suavemente en el sentido contrario a las manecillas del reloj. Descarte el vial con el adaptador puesto.

Nota: Si la solución no se va a utilizar inmediatamente, coloque cuidadosamente de nuevo la tapa de la jeringa. No toque la punta de la jeringa o el interior de la tapa.

BeneFIX[®] se debe administrar dentro de las 3 horas después de reconstituido. La solución reconstituida se puede almacenar a temperatura ambiente antes de su administración.

4.3 Contraindicaciones.

BeneFIX[®] está contraindicado en pacientes con una historia conocida de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación o en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

4.4 Advertencias especiales y precauciones para el uso.

Hipersensibilidad.

Para todos los productos de factor IX, incluyendo a BeneFIX[®], se han reportado reacciones de hipersensibilidad, de tipo alérgico incluyendo anafilaxis. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en cercana asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (rigidez), ruborización, angioedema, presión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, desmayo, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas se debe suspender inmediatamente la administración de BeneFIX[®] y se debe proporcionar tratamiento médico adecuado, que puede incluir tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurren, se debe aconsejar a los pacientes discontinuar la utilización del producto y contactar a su médico y/o buscar inmediatamente cuidado de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmune con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B, que desarrollaron inhibidores del factor

IX y con antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se ha establecido la seguridad y eficacia de la utilización de BeneFix® para la inducción de tolerancia inmune.

En caso de reacciones alérgicas severas, se deberían considerar medidas hemostáticas alternativas.

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores).

Los inhibidores han sido detectados en pacientes con el uso de productos que contienen el factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, pacientes en tratamiento con BeneFix® deben ser monitorizados para el desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden encontrarse en un riesgo aumentado de anafilaxis en la medida en que se pongan en contacto con el factor IX. Los pacientes que presenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para la presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere que puede existir una relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección en el gen del factor IX del paciente y un riesgo aumentado para la formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Los pacientes a los que se les conoce que tienen una mutación importante de delección en el gen del factor IX, deben ser supervisados estrictamente para signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las fases tempranas de exposición al producto. En vista del potencial para reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (aproximadamente 10-20) del factor IX deben ser llevadas a cabo bajo estricta supervisión médica y en donde exista una atención médica adecuada que pueda manejar casos de reacción alérgica.

Trombosis.

Históricamente la administración de concentrados del complejo de factor IX derivado del plasma humano, que contienen los factores II, VII, IX y X ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX® solo contiene el factor IX, se debe reconocer el riesgo potencial de trombosis y de coagulación intravascular diseminada (CID) observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener mucha precaución cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, en el postoperatorio, neonatos, o a pacientes en riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada (CID).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX® mediante infusión continua. Ver Secciones 4.2 y 4.8. Se han presentado reportes postcomercialización de eventos trombóticos incluyendo síndrome de vena cava superior (SVC) potencialmente mortal en neonatos críticamente enfermos, que estaban recibiendo BeneFIX® mediante infusión continua a través de un catéter venoso central.

En cada uno de estos casos se debe evaluar el beneficio del tratamiento con BeneFIX® frente al riesgo de estas complicaciones.

Este producto no está indicado para el tratamiento de deficiencias de otros factores (por ejemplo II, VII, X) ni para el de pacientes con hemofilia A con inhibidores al factor VIII, ni para revertir la anticoagulación inducida por la cumarina, ni para el tratamiento de hemorragias

debidas a concentraciones bajas de factores de coagulación dependientes del hígado. Este producto puede ser potencialmente peligroso en pacientes con signos de fibrinólisis o coagulación intravascular diseminada.

Acontecimientos cardiovasculares:

En los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento sustitutivo con BeneFIX puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Síndrome nefrótico:

Se han notificado casos de síndrome nefrótico después de intentar la inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de BeneFIX para la inducción de inmunotolerancia.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

No se conocen interacciones de productos del factor IX recombinante de coagulación con otros medicamentos.

Se observó una corrección temporal del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) anormal y ningún efecto en el TPT normal.

4.6 Embarazo y Lactancia.

Embarazo.

No se han llevado a cabo estudios de reproducción animal o durante la lactancia con el uso de BeneFIX[®]. No hay suficiente experiencia con el uso de productos factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX debe ser administrado en mujeres embarazadas solo si está indicado claramente.

Lactancia.

No hay suficiente experiencia con el uso de los productos del factor IX en mujeres en periodo de lactancia, por lo tanto BeneFIX[®] debe administrarse a mujeres lactantes solo si está indicado claramente.

4.7 Efectos sobre la habilidad para conducir y utilizar maquinarias.

De acuerdo con el perfil farmacodinámico y farmacocinético y las reacciones adversas informadas, BeneFIX[®] no tiene o tiene influencia insignificante sobre la habilidad para conducir o utilizar maquinarias.

4.8 Reacciones adversas.

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos con pacientes previamente tratados, pacientes no previamente tratados y aquellos identificados durante su uso postcomercialización. Las frecuencias se basan en los efectos adversos relacionados con el tratamiento para estudios clínicos combinados con 287 pacientes.

Tabla 2: Tabla de Reacciones Adversas.

Grupo de Órganos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de inyección ^k	
Sistemas linfático y sanguíneo		Inhibición del Factor IX ^c		
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad ^d		Reacción anafiláctica ^o
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^a	Mareos; Disgeusia	Somnolencia; temblor	
Trastornos oculares			Deterioro visual ^l	
Trastornos cardíacos			Taquicardia ^m	
Trastornos vasculares		Flebitis; hipotensión ^e ; rubefacción ^f		Síndrome de la vena cava superior ^{o,p} ; trombosis venosa profunda ^o ; trombosis ^o ; tromboflebitis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos ^b		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómitos	Náusea		
Trastornos de la piel y subcutáneos		Erupción ^g ; urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ⁿ	
Trastornos generales y en el sitio de administración	Pirexia	Molestia en el pecho ^h ; reacción en el sitio de infusión ^j ; dolor en el sitio de infusión ⁱ	Escalofríos	Respuesta terapéutica inadecuada ^o

Tabla 2: Tabla de Reacciones Adversas.

Grupo de Órganos y Sistemas	Muy común ≥1/10	Común ≥1/100 a <1/10	Poco Común ≥1/1 000 a <1/100	Frecuencia Desconocida (no puede estimarse con los datos disponibles)
Pruebas auxiliares				Recuperación inadecuada de factor IX ^{o,q}

^a incluyendo migraña, dolor de cabeza por sinusitis
^b incluyendo tos productiva
^c formación transitoria del inhibidor de baja titulación y formación de inhibidor de alta titulación
^d incluyendo hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancia, disnea, y laringoespasmo
^e incluyendo disminución de la presión arterial
^f incluyendo sofoco, sensación de calor, piel tibia
^g incluyendo erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular
^h incluyendo dolor en el pecho, rigidez en el pecho
ⁱ incluyendo prurito en el sitio de infusión, eritema en el sitio de infusión
^j incluyendo dolor en el sitio de infusión, molestia en el sitio de infusión
^k incluyendo celulitis
^l incluyendo escotoma centelleante y visión borrosa
^m incluyendo aumento del ritmo cardíaco, taquicardia sinusal
ⁿ se desarrolló en un paciente positivo para el anticuerpo de la hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFix[®] para tratar un episodio hemorrágico.
^o RAM identificado en postcomercialización
^p síndrome de la vena cava superior (SVC) en neonatos críticamente enfermos, mientras recibían BeneFIX[®] por infusión continua a través de un catéter venoso central
^q Este es un término literal. No se recuperó ningún término preferido de MedDRA versión 17.1.

Si se sospecha que ocurrió alguna reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de BeneFIX[®], ver secciones 4.2 y 4.4

Desarrollo de inhibidores.

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

Uno de 65 pacientes de BeneFix[®] (incluyendo 9 pacientes que participaban solo en un estudio de cirugía) que previamente habían recibido productos derivados del plasma (PTP), presentó un inhibidor transitorio de baja respuesta (titulación máxima 1,5 UB) clínicamente relevante. Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix[®] sin presentar aumento del inhibidor ni anafilaxis.

De los resultados del estudio en pacientes previamente no tratados (PUP), 2 de 63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos tuvieron alta titulación de inhibidores. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de inhibidores.

4.9 Sobredosis.

No se han reportado síntomas de sobredosis con los productos de factor IX recombinante de coagulación.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades farmacodinámicas.

Factor IX de coagulación sanguínea, antihemorrágico.

Código ATC: B02BD09.

Mecanismo de acción.

BeneFIX[®] contiene factor IX de coagulación recombinante (nonacog alfa). El factor IX de coagulación recombinante es una cadena simple de glicoproteínas, con una masa molecular aproximadamente de 55.000 Daltons, la cual es un miembro de la familia de proteasas de la serina de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. El factor IX de coagulación recombinante es una proteína terapéutica basada en el ADN recombinante, que tiene una estructura y unas características funcionales comparables al factor IX endógeno. El factor IX es activado por el complejo factor VII/factor tisular en la vía extrínseca, así como por el factor XIa en la vía intrínseca de coagulación. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa el factor X. Esto ocasiona como resultado final la conversión de protrombina a trombina. La trombina entonces convierte el fibrinógeno en fibrina y de esta manera se puede formar el coágulo. En los pacientes con hemofilia B, la actividad del factor IX está ausente o muy reducida y se necesita de una terapia de sustitución.

La hemofilia B es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo, ocasionado por la disminución de los niveles de factor IX y que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos y órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Con la terapia de reemplazo, aumentan los niveles plasmáticos de factor IX, lo que permite una corrección temporal de la deficiencia del factor y de la tendencia al sangrado.

Datos de ensayos clínicos sobre eficacia.

El texto siguiente corresponde a estudios donde se utilizó la formulación anterior de BeneFIX[®] y también se aplica a BeneFIX[®] reformulado.

En 4 estudios clínicos de BeneFIX[®], un total de 128 sujetos (56 pacientes tratados previamente [PTP], 9 sujetos que participaron únicamente en el estudio quirúrgico y 63 pacientes no tratados previamente [PUP]) recibieron más de 28 millones de UI administradas durante un periodo de hasta 64 meses. Los estudios incluyeron 121 sujetos VIH negativos y 7 VIH positivos.

Cincuenta y seis PTP recibieron aproximadamente 20,9 millones de UI de BeneFIX[®] en dos estudios clínicos. La mediana de días de exposición fue 83,5. Estos PTP que fueron tratados por episodios hemorrágicos a demanda o para prevenir hemorragias se sometieron a

seguimiento durante una mediana de intervalo de 24 meses (rango 1 a 29 meses; media $23,4 \pm 5,34$ meses). Cincuenta y cinco de estos PTP recibieron una dosis mediana de 42,8 UI/kg (rango 6,5 a 224,6 UI/kg; media $46,6 \pm 23,5$ UI/kg) por infusión para los episodios hemorrágicos. Todos los sujetos fueron evaluados para establecer la eficacia. Un sujeto se retiró del estudio después de un mes de tratamiento debido a episodios hemorrágicos que fueron difíciles de controlar; este sujeto no tenía un inhibidor detectable. La dosis del sujeto no se había titulado adecuadamente. Los 55 sujetos restantes fueron tratados exitosamente. Los episodios hemorrágicos que fueron manejados exitosamente incluyeron hemartrosis y hemorragia en tejido blando y músculo. No fueron reportados los datos relacionados con la severidad de los episodios hemorrágicos. Ochenta y ocho por ciento del total de infusiones administradas por episodios hemorrágicos se calificaron como que proporcionaban una respuesta “excelente” o “buena”. Ochenta y uno por ciento del total de episodios hemorrágicos fueron manejados con una única infusión de BeneFIX[®]. Un sujeto desarrolló un bajo título de inhibidor transitorio (título máximo 1,5 UB). Este sujeto había recibido previamente productos derivados de plasma sin antecedentes de desarrollo de inhibidores. Pudo continuar el tratamiento con BeneFIX[®] sin ningún aumento anamnésico en el inhibidor o anafilaxis; sin embargo, fue necesario aumentar la frecuencia de administración de BeneFIX[®]; posteriormente, se resolvió el inhibidor del factor IX del sujeto y su efecto sobre la vida media de BeneFIX[®].

A cuarenta y uno de los sujetos se les realizó mediciones de fibrinopéptido A y del fragmento 1+2 de la protrombina antes de la infusión, 4 a 8 horas y 24 horas después de la infusión. Veintinueve de los sujetos presentaron elevaciones en el fibrinopéptido A con un valor máximo de 35,3 nmol/L (22 de los 29 sujetos presentaron valores elevados al inicio del estudio). Diez de los sujetos presentaron elevación del fragmento 1+2 de la protrombina con un valor máximo de 1,82 nmol/L (3 de los 10 sujetos presentaron valores elevados al inicio del estudio).

Profilaxis.

Un total de 20 PTP fueron tratados con BeneFIX[®] para profilaxis secundaria (administración regular de terapia de reemplazo FIX para prevenir la hemorragia en pacientes que pueden tener evidencia clínica ya demostrada de artropatía hemofílica o enfermedad de las articulaciones) a algún intervalo regular durante el estudio con una media de 2,0 infusiones por semana. Se le administró BeneFIX[®] a 19 sujetos para profilaxis secundaria rutinaria (al menos dos veces a la semana) para un total de 345 pacientes-mes con una mediana de seguimiento promedio de 24 meses por sujeto. La dosis promedio utilizada por estos 19 sujetos fue 40,3 UI/kg, con un rango entre 13 y 78 UI/kg. Un sujeto adicional fue tratado semanalmente, utilizando una dosis promedio de 33,3 UI/kg, durante un periodo de 21 meses. Noventa y tres por ciento de las respuestas fueron calificadas como “excelente” o “efectiva”. Estos 20 PTP recibieron un total de 2985 infusiones de BeneFIX[®] para profilaxis de rutina. Siete de estos PTP experimentaron un total de 26 episodios hemorrágicos espontáneos dentro de las 48 horas después de la infusión.

Régimen de dosificación de 100 UI/kg una vez por semana.

En un estudio abierto de 25 pacientes (rango de 15 a 54 años) que comparaba el tratamiento a demanda frente a la profilaxis, cuando se administró en una dosis de 100 UI/kg una vez por semana durante alrededor de 52 semanas, la tasa de sangrado anualizada (ABR) para el

periodo profiláctico fue considerablemente menor ($p < 0,0001$) que el ABR para el periodo a solicitud (media: $3,6 \pm 4,6$, mediana: 2,0, mín-máx: 0,0–13,8 frente a media: $32,9 \pm 17,4$, mediana: 33,6, mín-máx: 6,1-69,0, respectivamente). En un estudio abierto y cruzado, en pacientes de entre 6 y 64 años, de 100 UI/kg una vez por semana (44 pacientes) y 50 UI/kg (43 pacientes) con periodos de tratamiento profiláctico de 4 meses, el ABR para el periodo profiláctico de 100 UI/kg fue una media de $4,4 \pm 10,0$ (mediana 0,0) y para el periodo profiláctico de 50 UI/kg dos veces a la semana fue una media de $2,8 \pm 5,70$ (mediana 0,0).

Se evaluó el manejo de la hemostasis en el ambiente quirúrgico. Treinta y seis procedimientos quirúrgicos se realizaron en 28 sujetos. Trece (13) procedimientos quirúrgicos menores se realizaron en 12 sujetos, que incluyeron 7 procedimientos dentales, 1 biopsia de la piel con sacabocados, 1 remoción de quiste, 1 esterilización masculina, 1 ablación de nevus y 2 remociones de uñas encarnadas. Veintitrés (23) procedimientos quirúrgicos mayores fueron realizados en 19 sujetos, que incluyeron un trasplante de hígado, esplenectomía, 3 reparaciones de hernia inguinal, 11 procedimientos ortopédicos, un desbridamiento de la pantorrilla y 6 extracciones dentales con complicaciones.

Veintitrés (23) sujetos se sometieron a 27 procedimientos quirúrgicos con régimen de reemplazo de pulso. La dosis perioperatoria (preoperatoria e intraoperatoria) media para estos procedimientos fue $85 \pm 32,8$ UI/kg (rango 25-154,9 UI/kg). La dosis postoperatoria (pacientes hospitalizados y de consulta externa) total media fue $63,1 \pm 22,0$ UI/kg (rango 28,6-129,0).

La cobertura total de BeneFIX[®] durante el periodo quirúrgico para los procedimientos mayores estuvo dentro del rango de 4230 a 385.800 UI. La dosis preoperatoria para los procedimientos mayores estuvo dentro del rango de 75 a 155 UI/kg. Nueve de los procedimientos quirúrgicos mayores fueron realizados en 8 sujetos utilizando un régimen continuo de infusión. Después de la dosis de bolo preoperatoria ($94,1 - 144,5$ UI/kg), se administró infusión continua de BeneFIX[®] a una tasa media de $6,7$ UI/kg/h (rango de tasas promedio: $4,3-8,6$ UI/kg/h; media $6,4 \pm 1,5$ UI/kg/h) con una duración mediana de 5 días (rango 1-11 días; media $4,9 \pm 3,1$). Seis de los 8 sujetos que habían recibido infusión continua de BeneFIX[®] con las cirugías mayores fueron cambiados a regímenes de pulso intermitente con una dosis mediana de $56,3$ UI/kg (rango 33,6-89,1 UI/kg; media $57,8 \pm 18,1$ UI/kg DE) con una mediana de 3,5 días de exposición (rango 1-5 días, media $3,3 \pm 1,4$ DE) durante el periodo postoperatorio. Aunque los niveles circulantes de factor IX buscados para mantener la hemostasis fueron alcanzados con los regímenes de reemplazo de pulso y de infusión continua, la experiencia en los estudios clínicos con la infusión continua de BeneFIX[®] para profilaxis quirúrgica en hemofilia B es demasiado limitada para establecer la seguridad y eficacia clínica de la administración del producto por infusión continua. A los sujetos que se les administró BeneFIX[®] mediante infusión continua para profilaxis quirúrgica recibieron también infusiones intermitentes en bolo del producto.

Entre los sujetos sometidos a cirugía, el aumento en la mediana de la actividad del factor IX circulante fue $0,7$ UI/dL por UI/kg aplicada por infusión (rango 0,3-1,2 UI/dL; media $0,8 \pm 0,2$ UI/dL por UI/kg). La mediana de la vida media de eliminación para los sujetos sometidos a cirugía fue 19,4 horas (rango 10-37 horas; media $21,3 \pm 8,1$ horas).

La hemostasis fue mantenida durante el periodo quirúrgico; sin embargo, un sujeto requirió de drenaje de un hematoma en el sitio de la herida quirúrgica y otro sujeto que recibió

BeneFIX[®] después de una extracción dental requirió intervención quirúrgica adicional debido a exudación en el sitio de extracción. No existió evidencia clínica de complicaciones trombóticas en ninguno de los sujetos. En siete sujetos para los que el fibrinopéptido A y el fragmento 1+2 de la protrombina se midieron antes de la infusión, a las 4 a 8 horas y posteriormente a diario hasta las 96 horas, no existió evidencia de aumento significativo en la activación de la coagulación. Los datos de los otros dos sujetos se consideraron no evaluables.

En un estudio de seguridad y eficacia de etiqueta abierta durante una mediana de 89 días de exposición, 63 pacientes previamente no tratados (PUP) recibieron aproximadamente 6,2 millones de UI de BeneFIX[®]. A estos PUP se les realizó seguimiento durante una mediana de intervalo de 37 meses (rango 4 a 64 meses; media 38,1 ± 16,4 meses). Cincuenta y cuatro de estos PUP recibieron una dosis mediana de 62,7 UI/kg (intervalo 8,2 a 292,0 UI/kg; media 75,6 ± 42,5 UI/kg) por infusión para los episodios hemorrágicos. Los datos relacionados con la severidad de los episodios hemorrágicos no fueron reportados. Noventa y cuatro por ciento de las infusiones administradas al inicio del tratamiento de la hemorragia se calificaron como que proporcionaban una respuesta “excelente” o “buena”.

Setenta y cinco por ciento de todos los episodios hemorrágicos fueron manejados con una única infusión de BeneFIX[®]. Tres de estos 54 sujetos no fueron tratados exitosamente, incluyendo un episodio en un sujeto debido al tiempo de demora para la infusión y a la dosis insuficiente, y en 2 sujetos debido a la formación de inhibidor. Un sujeto desarrolló un inhibidor de alta titulación (titulación máxima 42 UB) el día 7 de la exposición. Un segundo sujeto desarrolló un inhibidor de alta titulación (titulación máxima 18 UB) después de 15 días de exposición. Ambos sujetos experimentaron manifestaciones alérgicas asociadas al tiempo de desarrollo de su inhibidor.

A treinta y dos PUP se les administró BeneFIX[®] para profilaxis de rutina. A 24 PUP se administró BeneFIX[®] por lo menos dos veces a la semana para un total de 2587 infusiones. La dosis media por infusión fue 72,5 ± 37,1 UI/kg, y la duración media de la profilaxis fue 13,4 ± 8,2 meses. A 8 PUP se les administró BeneFIX[®] una vez a la semana para un total de 571 infusiones. La dosis media por infusión fue 75,9 ± 17,9 UI/kg, y la duración media de la profilaxis fue 17,6 ± 7,4 meses. Cinco PUP experimentaron un total de 6 episodios hemorrágicos espontáneos dentro de las 48 horas después de la infusión.

Veintitrés PUP recibieron BeneFIX[®] para profilaxis quirúrgica en 30 procedimientos quirúrgicos. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron menores, excepto 2 reparaciones de hernia. La dosis preoperatoria de bolo estuvo dentro del rango de 32,3 UI/kg y 247,2 UI/kg. La dosis perioperatoria total estuvo dentro del rango de 385 a 23.280 UI. Cinco de los procedimientos quirúrgicos fueron realizados utilizando un régimen de infusión continua durante 3 a 5 días. La experiencia en estudios clínicos con la infusión continua de BeneFIX[®] para profilaxis quirúrgica de la hemofilia B es muy limitada para establecer la seguridad y eficacia clínica de la administración del producto mediante infusión continua

Población pediátrica.

La seguridad y eficacia han sido demostradas en pacientes pediátricos previamente tratados y no tratados. (Ver también sección 4.2).

Para la información de dosificación con relación al uso en niños, ver sección 4.2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas.

Una única infusión de BeneFIX® en pacientes (datos del punto basal) con hemofilia B demostró valores medios de recuperación + DE, determinados por edad, de $0,78 \pm 0,23$ UI/dL/kg (rango 0,4 a 1,4 UI/dL por UI/kg) para aquellos ≥ 15 años de edad (n= 37), y $0,68 \pm 0,30$ UI/dL por UI/kg (rango 0,18 a 2,08 UI/dL por UI/kg) para aquellos < 15 años de edad (n= 56)

En un estudio farmacocinético aleatorio transversal, BeneFIX® reconstituido en un diluyente de cloruro de sodio al 0,234% demostró su equivalencia farmacocinética con respecto al BeneFIX® comercializado previamente (reconstituido con Agua Estéril para Inyección) en 24 pacientes tratados previamente (≥ 12 años) a una dosis de 75 UI/kg. Adicionalmente, los parámetros farmacocinéticos tuvieron un seguimiento en 23 de los mismos PPT luego de la administración repetida de BeneFIX® por seis meses y se encontró que no hubo cambios en comparación con lo obtenido en la evaluación inicial. La Tabla 3 muestra un resumen de los datos farmacocinéticos:

Tabla 3: Parámetros Farmacocinéticos Estimados para BeneFIX® (75 UI/kg) al inicio y el mes 6 en Pacientes Previamente Tratados con Hemofilia B		
Parámetro	Valor inicial n = 24 Media \pm DE	Mes 6 n = 23 Media \pm DE
C _{máx} (IU/dL)	54,5 \pm 15,0	57,3 \pm 13,2
AUC _∞ (UI·h/dL)	940 \pm 237	923 \pm 205
t _{1/2} (h)	22,4 \pm 5,3	23, 8 \pm 6,5
CL (mL/h/kg)	8,47 \pm 2,12	8,54 \pm 2,04
Recuperación (UI/dL/UI/kg)	0,73 \pm 0,20	0,76 \pm 0,18

Abreviaturas: AUC_∞= área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde tiempo cero hasta infinito; C_{máx}= concentración máxima; t_{1/2}= vida media de eliminación plasmática; CL= eliminación; DE= desviación estándar.

En un estudio farmacocinético de dosis única se reportó una estimación más extensa de la t_{1/2}, cuando la recolección de muestra para medir la actividad del factor IX (FIX) se prolongó a 96 horas. En la Tabla 4 se presenta un resumen de los datos farmacocinéticos.

Tabla 4. Estimación de los parámetros farmacocinéticos para BeneFIX (50UI/kg) en pacientes previamente tratados con hemofilia B de 6 a < 12 años y ≥ 18 años		
Parámetros	6 - < 12 años n = 4 Media \pm DE	≥ 18 años n = 8 Media \pm DE
C _{max} (IU/dL)	39.8 \pm 9.93	42.8 \pm 7.52
ABC _∞ (IU·hr/dL)	791 \pm 118	1178 \pm 181
t _{1/2} (hr)	27.9 \pm 4.49	39.6 \pm 7.38
CL (mL/hr/kg)	6.44 \pm 1.03	4.34 \pm 0.655
Recuperación (IU/dL por IU/kg)	0.80 \pm 0.20	0.83 \pm 0.15

Abreviaciones: ABC_∞ = área bajo la curva de concentración plasmática de tiempo 0 a infinito;

C_{\max} = concentración máxima; $t_{1/2}$ = eliminación de vida media plasmática; CL = eliminación; DE = desviación estándar.
--

5.3 Datos de seguridad preclínica.

BeneFIX[®] ha demostrado en el test de Ames que no es mutagénico y en el ensayo de aberraciones cromosómicas que no es clastogénico. No se han llevado a cabo investigaciones sobre la carcinogénesis o el deterioro de la fertilidad.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS.

6.1 Incompatibilidades.

A falta de estudios de incompatibilidad, no debe administrarse BeneFIX[®] reconstituido en el mismo tubo o envase con otros medicamentos. Solo debe administrarse el juego de infusión que se provee. El fracaso del tratamiento puede producirse como consecuencia de la absorción del factor IX de coagulación humana en las superficies internas de algún equipo de infusión.

6.2 Periodo de validez.

Debe evitarse el congelamiento a fin de prevenir que se dañe la jeringa de diluyente prellenada. BeneFIX[®], cuando está reconstituido, contiene polisorbato 80, que se sabe aumenta la tasa de extracción de di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Este hecho debería tenerse en cuenta durante la preparación y administración de BeneFIX, incluido el tiempo de almacenamiento transcurrido en un envase de PVC después de la reconstitución. Es importante que se sigan con cuidado las recomendaciones en la sección 4.2.

6.3 Precauciones especiales para el desecho y otra manipulación.

Reconstituya el polvo liofilizado de BeneFIX[®] para inyección con el diluyente que se provee (solución de cloruro de sodio 0,234%) de la jeringa prellenada. Una vez que se ha inyectado el diluyente en el vial, rótelo con delicadeza hasta que todo el polvo se disuelva. Después de la reconstitución, se vuelve a trasladar la solución a la jeringa y se la infunde.

La solución debería ser transparente e incolora. Se la debe desechar si se observa material particulado visible o decoloración. El producto no contiene preservante, y la solución reconstituida debe usarse en el plazo de 3 horas después de su reconstitución.

Se deben desechar toda solución sin usar, viales vacíos y jeringas y agujas usadas según los requisitos locales.