

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

Este producto medicinal está sujeto a monitoreo adicional. Esto permitirá una rápida identificación de nueva información de seguridad. Se les pide a los profesionales del cuidado de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa. Ver la Sección 4.8 sobre cómo reportar reacciones adversas.

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

RIXUBIS 1000 UI, **liofilizado** y solvente para solución para inyección.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene nominalmente 1000 UI de nonacog gamma, factor IX de coagulación humana recombinante (rADN), correspondiente a una concentración de 200 UI/ml después de reconstitución con 5 ml de solvente.

La potencia (UI) se determina usando el análisis de coagulación de una etapa de la Farmacopea Europea. La actividad específica de RIXUBIS es aproximadamente 200-390 UI/mg de proteína.

Nonacog gamma (factor IX de coagulación recombinante) es una glicoproteína purificada de una sola cadena que tiene 415 aminoácidos. Se produce por medio de tecnología de ADN recombinante en una línea de célula de ovario de hámster chino (CHO).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Un vial contiene 19 mg de sodio.

Para la lista completa de excipientes, ver la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado y solvente para solución para inyección.

El polvo es de blanco a blancuzco. El solvente es claro e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

.Rixubis está indicado en adultos y niños con hemofilia B: para el control y prevención de episodios de sangrado, el manejo perioperatorio y la profilaxis de rutina

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

4.2. Posología y método de administración

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

Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la severidad de la deficiencia de factor IX, de la ubicación y grado del sangrado, y de la condición clínica del paciente, edad, y parámetros farmacocinéticos del factor IX del paciente, tales como recuperación incremental y vida media.

Durante el curso del tratamiento, se recomienda una determinación apropiada de niveles de factor IX para guiar la dosis a ser administrada y la frecuencia de infusiones repetidas. Pacientes individuales pueden variar en su respuesta al factor IX, demostrando vidas medias y recuperaciones diferentes. Una dosis basada en el peso corporal puede requerir ajuste en pacientes con sobrepeso o con bajo peso. En el caso de intervenciones quirúrgicas mayores en particular, es indispensable el monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio del análisis de coagulación (actividad en plasma de factor IX).

Para asegurar que se haya alcanzado el nivel deseado de actividad en plasma de factor IX, se recomienda un cuidadoso monitoreo usando un análisis apropiado de actividad de factor IX y, si es necesario, se deben realizar ajustes apropiados a la dosis y frecuencia de infusiones repetidas. Cuando se esté usando un análisis de coagulación de una etapa in vitro de tiempo de tromboplastina (aPTT) para determinar la actividad de factor IX en muestras de sangre de pacientes, los resultados de actividad en plasma de factor IX pueden ser afectados significativamente tanto por el tipo de reactivo aPTT como por el estándar de referencia usado en el análisis. Esto es de importancia particularmente cuando se cambie el laboratorio y/o reactivos usados en el análisis.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad del factor IX en plasma se expresa bien sea como un porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (relativas a un Estándar Internacional para factor IX en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a esa cantidad de factor IX en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal sube la actividad en plasma de factor IX 0.9 UI/dL (rango de 0.5 a 1.4 UI/dL) o 0.9% de la actividad normal en pacientes de 12 años de edad y mayores (para información adicional véase la Sección 5.2)

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Pacientes de 12 años de edad y mayores

$$\text{Unidades Requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor IX (\% o (UI/dL))} \times \text{recíproco de recuperación observada (dL/kg)}$$

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

Para una recuperación incremental de 0.9 UI/dL por UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Unidades Requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor IX (\% o (UI/dL))} \times 1.1 \text{ dL/kg}$$

La cantidad a ser administrada y la frecuencia de administración debe estar siempre orientada hacia la efectividad clínica del uso individual.

En el caso de los siguientes eventos hemorrágicos, la actividad de factor IX no debe caer por debajo del nivel dado de actividad en plasma (en % del normal o UI/dL) en el período correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía:

Grado de Hemorragia / Tipo de Procedimiento Quirúrgico	Nivel Requerido de Factor IX (%) o (UI/dL)	Frecuencia de Dosis (horas) / Duración de Terapia (días)
<u>Hemorragia</u> Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 – 40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio de sangrado según sea indicado por el dolor sea resuelto o se logre la curación.
Hemartrosis más severa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repita la infusión cada 24 horas por 3-4 días o más hasta que se resuelvan el dolor agudo y la incapacidad
Hemorragias que amenacen la vida.	60 – 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza
<u>Cirugía</u> Cirugía menor que incluye extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
<u>Cirugía Mayor</u>	80 – 100 (Pre y Post Operación)	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta una adecuada curación de la herida, y después terapia por al menos otros 7 días para mantener una actividad de factor IX de 30% a 60% (UI/dL).

Un monitoreo cuidadoso de terapia de reemplazo es especialmente importante en casos de cirugía mayor o hemorragias que amenacen la vida.

Profilaxis

Para profilaxis a largo plazo contra el sangrado en pacientes con hemofilia B severa, las dosis usuales son 40 a 60 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días para pacientes de 12 años de edad y mayores. En algunos casos, dependiendo de la fármaco cinética

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

individual del paciente, la edad, fenotipo de sangrado y actividad física, pueden ser necesarios intervalos más cortos de dosificación o dosis más altas.

Infusión continua

No administre RIXUBIS en infusión continua.

Población pediátrica

Tratamiento a demanda:

El cálculo de la dosis requerida de factor IX se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal eleva la actividad en plasma de factor IX 0.7 UI/dL (rango de 0.31 a 1.0 UI/dL) o 0.7% de actividad normal en pacientes menores a 12 años de edad (para información adicional véase la Sección 5.2).

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Pacientes menores a 12 años de edad:

$$\text{Unidades Requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor IX (\% o (UI/dL))} \times \text{recíproco de recuperación observada (dL/kg)}$$

Para una recuperación incrementada de 0.7 UI/dL por UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Unidades Requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor IX (\% o (UI/dL))} \times 1.4 \text{ dL/kg}$$

Se puede usar la misma tabla para adultos para guiar la dosificación en episodios de sangrado y cirugía (véase arriba).

Profilaxis:

El rango de dosis recomendado para pacientes pediátricos menores a 12 años de edad es 40 a 80 UI/kg a intervalos de 3 a 4 días. En algunos casos, dependiendo de la farmacocinética individual del paciente, la edad, fenotipo de sangrado y actividad física, pueden ser necesarios intervalos más cortos de dosificación o dosis más altas.

Métodos de administración

Uso intravenoso.

En caso de auto-administración o administración por parte de un proveedor de cuidado de la salud se necesita entrenamiento apropiado. RIXUBIS debe ser administrado usando una tasa que asegure la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es clara, incolora, libre de partículas extrañas y tiene un pH de 6.8 a 7.2. La osmolalidad es mayor de 240 mosmol/kg.

Para instrucciones sobre reconstitución del producto medicinal antes de la administración, véase la Sección 6.6. Se deben usar sólo jeringas plásticas luer-lock con este producto.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

4.3. **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes detallados en la Sección 6.1. Reacción alérgica conocida a proteína de hámster.

4.4. **Advertencias y preocupaciones especiales para el uso**

Hipersensibilidad:

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con RIXUBIS. El producto contiene trazas de proteínas de hámster. Si ocurren síntomas de hipersensibilidad, se les debe recomendar a los pacientes o a sus proveedores del cuidado de la salud discontinuar el uso del producto medicinal inmediatamente y contactar a su médico. Se les debe informar a los pacientes sobre las señales tempranas de reacciones de hipersensibilidad incluyendo comezón, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión, y anafilaxis.

El riesgo es más alto durante las fases tempranas de exposición inicial a concentrados de factor IX en pacientes no tratados previamente (PUPs), en particular en pacientes con mutaciones genéticas de alto riesgo. Han habido reportes en la literatura que muestran una asociación entre la ocurrencia de un inhibidor de factor IX y reacciones alérgicas, en particular en pacientes con una mutación genética de alto riesgo. Por consiguiente, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deben ser evaluados para determinar la presencia de un inhibidor.

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

Inhibidores

Después de tratamiento repetido con productos de factor IX de coagulación humano (rADN), los pacientes deben ser monitoreados para determinar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben ser cuantificados en Unidades Bethesda (BU) usando pruebas biológicas apropiadas.

Han habido reportes en la literatura que muestran una correlación entre la ocurrencia de un inhibidor de factor IX y reacciones alérgicas. Por consiguiente, se deben evaluar a los pacientes que experimenten reacciones alérgicas para determinar la presencia de un inhibidor. Se debe notar que los pacientes con inhibidores de factor IX pueden estar bajo un aumento de riesgo de anafilaxis con desafío subsecuente con factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con concentrados de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX deben ser realizadas de acuerdo con el juicio del médico tratante, bajo observación médica en donde se pueda proporcionar cuidado médico apropiado para reacciones alérgicas.

Síndrome nefrótico:

Se ha reportado síndrome nefrótico después de intentar inducción de inmuno-tolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX.

Trombo-embolismo:

Debido al riesgo potencial de complicaciones trombóticas, se debe iniciar vigilancia clínica para determinar señales tempranas de coagulopatía trombótica y de consumo con pruebas biológicas apropiadas cuando se administre este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes post-operativamente, a recién nacidos, o a pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o coagulación intravascular diseminada (DIC). En cada una de estas situaciones, el beneficio de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

tratamiento con RIXUBIS debe ser ponderado contra el riesgo de estas complicaciones.

Eventos cardiovasculares:

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

Complicaciones relacionadas con catéteres:

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

Consideraciones relacionadas con excipientes:

Después de la reconstitución, este producto medicinal contiene 0.83 mmol (19 mg) de sodio por vial. A ser tomado en consideración por pacientes en una dieta de sodio controlado.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre RIXUBIS a un paciente, se registre el nombre y número de lote del producto para mantener un vínculo entre el paciente y el lote del producto medicinal.

Población pediátrica:

Las advertencias y precauciones detalladas aplican tanto para adultos como para niños.

Adulto mayor:

Los estudios clínicos de RIXUBIS no incluyeron sujetos de 65 años de edad o mayores. Se desconoce si ellos responderían de manera diferente a sujetos más jóvenes. Como para todos los pacientes, la selección de la dosis para un paciente mayor debe ser individualizada.

4.5. Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se han reportado interacciones de productos de factor IX de coagulación humano (rDNA).

4.6. Fertilidad, embarazo, y lactancia

No se han llevado a cabo estudios sobre reproducción animal con factor IX. Con base en la rara ocurrencia de hemofilia B en mujeres, no hay disponible experiencia respecto del uso de factor IX durante el embarazo y lactancia materna. Por consiguiente, factor IX debe usarse durante el embarazo y lactancia materna sólo si se indica claramente.

No hay información sobre los efectos de rFIX en la fertilidad.

4.7. Efectos en la capacidad de conducir y usar máquinas

RIXUBIS no tiene influencia en la capacidad de conducir y usar máquinas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

4.8. Efectos no deseadosResumen del perfil de seguridad

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (las cuales pueden incluir angio-edema, ardor y picazón en el sitio de infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolores de cabeza, ronchas, hipotensión, letargo, náusea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, sensación de hormigueo, vómito, sibilancias) han sido raramente observados y pueden en algunos casos progresar a anafilaxis severa (incluso shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxis severa, y han ocurrido en asociación temporal cercana con el desarrollo de inhibidores de factor IX (véase también la Sección 4.4)

Se ha reportado síndrome nefrótico después de intentar inducción de inmuno-tolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y una historia de reacciones alérgicas.

Se ha observado muy raramente el desarrollo de anticuerpos para proteína de hámster con reacciones relacionadas de hipersensibilidad.

Pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor IX. Si tales inhibidores ocurren, la condición se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda que se contacte un centro especializado en hemofilia.

Hay un riesgo potencial de episodios tromboembólicos después de la administración de productos de factor IX, con un más alto riesgo para preparaciones de baja pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza ha sido asociado con instancias de infarto al miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa, y embolia pulmonar. El uso de factor IX de alta pureza es raramente asociados con tales reacciones adversas.

Lista tabulada de reacciones adversas

Estudios clínicos con RIXUBIS incluyeron 99 sujetos con al menos una exposición a RIXUBIS reportando en total 5 reacciones adversas. La tabla presentada a continuación es de acuerdo con la clasificación por grupos y sistemas del MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferente).

Las frecuencias han sido evaluadas de conformidad con la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), no común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy rara ($< 1/10,000$), desconocida (no se puede estimar de los datos disponibles).

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

Reacciones Adversas a Droga, de pruebas clínicas y reportes espontáneos		
Clasificación por Grupos y Sistemas del MedDRA	Reacciones Adversas	Frecuencia por paciente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^{a)}	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Común
Trastornos musculoesqueléticos y de tejido conector	Dolor en extremidad	Común

^{a)} RAD explicada en la siguiente sección.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipersensibilidad

Reacciones de tipo alérgico han sido manifestadas por disnea, prurito, urticaria generalizada y salpullido.

Población pediátrica

La frecuencia, el tipo, y la severidad de reacciones adversas en niños se espera que sean los mismos que en adultos. Sin embargo, no hay datos disponibles en pacientes no tratados previamente pues sólo pacientes tratados previamente han sido registrados en los estudios clínicos; por consiguiente, no se hizo investigación de inmunogenicidad sobre el desarrollo de inhibidores en esta población en riesgo.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto medicinal. Permite monitoreo continuado del equilibrio riesgo/beneficio del producto medicinal. Se les pide a los profesionales del cuidado de la salud que reporten cualquier sospecha de reacción adversa vía el sistema nacional de reporte.

4.9. Sobredosis

Los efectos de dosis de RIXUBIS más altas que las recomendadas no han sido caracterizados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factor IX de coagulación sanguínea. Código ATC: B02BD04.

RIXUBIS contiene factor IX de coagulación recombinante (nonacog gamma). El factor IX es una glicoproteína de cadena única con una masa molecular de cerca de 68,000 Dalton. Es un factor de coagulación dependiente de vitamina K y se sintetiza en el hígado. El factor IX es activado por el factor XIa en la vía intrínseca de coagulación y por el complejo factor VII/ factor tisular en la vía extrínseca. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa el factor X. El factor X activado convierte protrombina en trombina. La trombina entonces convierte fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo.

La hemofilia B es un trastorno hereditario de coagulación sanguínea vinculado al género que se debe a la disminución de niveles de factor IX y que da como resultado sangrado profuso en articulaciones, músculos u órganos internos, bien sea espontáneamente o como resultado de trauma accidental o quirúrgico. Por medio de terapia de reemplazo, los niveles de plasma de factor IX se aumentan, por consiguiente permitiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor y corrección de las tendencias de sangrado.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

Eficacia clínica y seguridad:

Profilaxis y control de sangrado en pacientes previamente tratados de 12 años de edad y mayores: La eficacia de RIXUBIS ha sido evaluada en la parte abierta no controlada de un estudio combinado de fase 1/3, en el cual un total de 73 hombres, pacientes previamente tratados (PTPs) entre 12 y 59 años de edad recibieron RIXUBIS bien sea para profilaxis y/o para el tratamiento de episodios de sangrado sobre una base bajo demanda. Todos los sujetos tenían hemofilia B severa (nivel de factor IX <1%) o moderadamente severa (nivel de factor IX $\leq 2\%$). Cincuenta y nueve PTPs recibieron RIXUBIS para profilaxis. Cincuenta y seis de estos PTPs que recibieron RIXUBIS por un mínimo de 3 meses fueron incluidos en la evaluación de eficacia para profilaxis. 14 PTPs adicionales recibieron RIXUBIS sólo para el tratamiento de episodios de sangrado. Los sujetos en la cohorte bajo demanda tenían que tener al menos 12 episodios documentados de sangrado que requirieron tratamiento dentro de 12 meses antes de su ingreso al estudio. La duración promedio del tratamiento en la cohorte bajo demanda fue 3.5 ± 1.00 meses (mediana 3.4, que va desde 1.2 a 5.1 meses), la tasa de sangrado anualizada (ABR) total promedio fue 33.9 ± 17.37 con una mediana de 27.0 que va desde 12.9 a 73.1.

La mediana de la ABR sobre profilaxis con RIXUBIS para todos los sangrados fue 2.0, para sangrados espontáneos 0.0, y para sangrados en articulaciones 0.0. 24 sujetos (42.9%) experimentaron cero sangrados.

Un total de 249 episodios de sangrado fueron tratados con RIXUBIS, de los cuales 197 fueron sangrados en articulaciones y 52 sangrados no en articulaciones (tejido blando, músculo, cavidad corporal, intracraneal y otros). De un total de 249 episodios de sangrado, 163 fueron moderados, 71 fueron menores, y 15 fueron mayores. El tratamiento fue individualizado con base en la severidad, causa, y sitio de sangrado. De los 249 episodios de sangrado, la mayoría (211; 84.7%) fue tratado con 1-2 infusiones. La eficacia hemostática en la resolución de sangrado fue calificada excelente o buena en 95.4% de todos los episodios de sangrado tratados.

Profilaxis y control de sangrado en PTPs menores de 12 años de edad:

La eficacia de RIXUBIS ha sido evaluada en un estudio combinado de fase 2/3, en el cual un total de 23 PTPs hombres entre 1.8 y 11.8 años de edad (edad mediana 7.10 años) con 11 pacientes <6 años, recibieron RIXUBIS para profilaxis y control de episodios de sangrado. Todos los 23 sujetos tenían hemofilia B severa (nivel de factor IX <1%) o moderadamente severa (nivel de factor IX $\leq 2\%$). Todos los 23 sujetos recibieron tratamiento profiláctico con RIXUBIS por un mínimo de 3 meses y fueron incluidos en la evaluación de eficacia para profilaxis.

La mediana de la ABR fue 2.0, para sangrados espontáneos 0.0 y para sangrados en articulaciones 0.0. Nueve sujetos (39.1%) experimentaron cero sangrados.

Un total de 26 episodios de sangrado fueron tratados con RIXUBIS, de los cuales 23 se debieron a lesiones, 2 espontáneos y 1 de origen desconocido. 19 sangrados fueron no en articulaciones (tejido blando, músculo, cavidad corporal, intracraneal y otros) y 7 fueron sangrados en articulaciones de los cuales 1 fue un sangrado en una articulación objetivo. De los 26 episodios de sangrado, 15 fueron menores, 9 fueron moderados, y 2 fueron mayores. La mayoría (23; 88.5%) fue tratada con 1-2 infusiones. La eficacia hemostática en la resolución de sangrado fue calificada excelente o buena en 96.2% de todos los episodios de sangrado tratados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

Gestión peri-operatoria:

La seguridad y eficacia en la configuración peri-operatoria fue evaluada en un estudio continuado fase 3 prospectivo, abierto, no controlado, multi-céntrico en PTPs hombres con hemofilia B severa y moderadamente severa usando RIXUBIS. El análisis de eficacia por protocolo incluye 13 cirugías realizadas en 13 pacientes entre 19 y 54 años de edad sometidos a procedimientos de cirugía, dentales u otros procedimientos quirúrgicos invasivos mayores o menores. Diez procedimientos fueron mayores incluyendo 6 ortopédicos y 1 cirugía dental. Tres procedimientos, incluyendo 2 extracciones dentales, fueron considerados menores. Los pacientes sometidos a cirugías mayores tuvieron que realizar una evaluación farmacocinética (PK). Todos los pacientes fueron dosificados con base en su más reciente recuperación incremental individual. La dosis inicial de carga recomendada de RIXUBIS era para asegurar que durante la cirugía, se mantuviesen los niveles de actividad de factor IX de 80-100% para cirugías mayores y de 30-60% para cirugías menores. RIXUBIS fue administrado por medio de infusiones en bolo.

La hemostasia fue mantenida a lo largo de la duración del estudio.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicina ha exonerado la obligación de presentar el resultado de estudios con RIXUBIS en pacientes no tratados previamente en el tratamiento y profilaxis de sangrado en hemofilia B (véase la Sección 4.2 para información sobre uso pediátrico).

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Pacientes previamente tratados de 12 años de edad y mayores:

Se condujo un estudio farmacocinético aleatorizado, ciego, controlado, cruzado de RIXUBIS y un comparador en sujetos masculinos sin sangrado (≥ 15 años de edad) como parte del estudio pivotal de fase combinada 1/3. Los sujetos recibieron alguno de los productos como una sola infusión intravenosa. La dosis promedio (\pm SD) y la dosis mediana de RIXUBIS en el conjunto de análisis de acuerdo con el protocolo (n=25) fueron 74.69 ± 2.37 y 74.25 UI/kg, respectivamente, con un rango de 71.27 a 79.38 UI/kg. Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados de mediciones de actividad de factor IX en muestras de sangre obtenidas hasta 72 horas después de cada infusión.

La evaluación farmacocinética fue repetida para RIXUBIS en un estudio abierto no controlado con RIXUBIS en sujetos masculinos que participaron en el estudio inicial cruzado PK y que habían recibido profilaxis con RIXUBIS por 26 ± 1 semana (promedio \pm SD) y acumulado al menos 30 días de exposición (EDs) al RIXUBIS. El rango de dosis de RIXUBIS en el estudio repetido de farmacocinética fue 64.48 a 79.18 UI/kg (n=23).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

En la tabla siguiente se presentan los parámetros farmacocinéticos para sujetos evaluables (análisis de acuerdo con el protocolo).

Parámetro	RIXUBIS Estudio cruzado inicial (N=25)	RIXUBIS Evaluación Repetida (N23)
AUC _{0-72h} (UI.hr/dL) ^a Promedio ± SD Mediana (rango)	1067.81 ± 238.42 1108.35 (696.07-1571.16)	1156.15 ± 259.44 1170.26 (753.85-1626.81)
Recuperación incremental en C _{max} (UI/dL:UI/kg) ^b Promedio ± SD Mediana (rango)	0.87 ± 0.22 0.88 (0.53-1.35)	0.95 ± 0.25 0.93 (0.52-1.38)
Vida media (hr) Promedio ± SD Mediana (rango)	26.70 ± 9.55 24.58 (15.83-52.34)	25.36 ± 6.86 24.59 (16.24-42.20)
C _{max} (UI/dL) Promedio ± SD Mediana (rango)	66.22 ± 15.80 68.10 (41.70-100.30)	72.75 ± 19.73 72.40 (38.50-106.30)
Tiempo promedio de residencia (hr) Promedio ± SD Mediana (rango)	30.82 ± 7.26 28.93 (22.25-47.78)	29.88 ± 4.16 29.04 (21.32-37.52)
V _{ss} ^c /dL/kg) Promedio ± SD Mediana (rango)	2.02 ± 0.77 1.72 (1.10-394)	1.79 ± 0.45 1.74 (1.12-2.72)
Depuración (dL/(kg.hr)) Promedio ± SD Mediana (rango)	0.0644 ± 0.0133 0.0622 (0.0426-0.0912)	0.0602 ± 0.0146 0.0576 (0.0413-0.0945)

^a Área bajo la curva de concentración-tiempo de plasma de tiempo 0-72 horas post infusión.

^b Calculado como (Línea base de C_{max} de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, en donde C_{max} es la medición máxima de factor IX post-infusión

^c Volumen de distribución en un estado estable.

Se determinó la recuperación incremental 30 minutos después de la infusión para todos los sujetos en el estudio de fase combinada 1/3 en el día 1 de exposición, en sus visitas de la semana 5, 13, y 26, y en el momento de compleción o terminación del estudio, si no coincidió con la visita de semana 26. Los datos demuestran que la recuperación incremental es consistente en el tiempo (véase la siguiente tabla).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

	Día 1 de Exposición (N=73)	Semana 5 (N=71)	Semana 13 (N=68)	Semana 26 (N=55)	A la completión/terminación del estudio^b (N=23)
Recuperación incremental 30 minutos después de la infusión (UI/dL:UI/kg) ^a	0.79 ± 0.20	0.83 ± 0.21	0.85 ± 0.25	0.89 ± 0.12	0.87 ± 0.20
Promedio ± SD	0.78 (0.26-1.35)	0.79 (0.46-1.48)	0.83 (0.143-1.47)	0.88 (0.52-1.29)	0.89 (0.52-1.32)
Mediana (rango)					

^a Calculado como (Línea base de C_{30min} de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, en donde C_{30min} es la medición de factor IX después de la infusión

^c Si no coincide con la visita de la semana 26.

Población pediátrica (pacientes previamente tratados menores de 12 años de edad)

Todos los 23 sujetos masculinos fueron sometidos a una evaluación farmacocinética inicial de RIXUBIS en un estado de no sangrado como parte del estudio pediátrico de fase combinada 2/3. Los sujetos fueron aleatorizados de una a dos secuencias de muestreo de sangre para reducir la carga de extracciones sanguíneas frecuentes en los sujetos individuales. La dosis promedio (± SD) y mediana de RIXUBIS en el conjunto completo de análisis (n=23) fue 75.50 ± 3.016 y 75.25 UI/kg, respectivamente, con un rango de 70.0 a 83.6 UI/kg. Los parámetros farmacocinéticos fueron calculados de mediciones de actividad de factor IX en muestras de sangre obtenidas hasta 72 después de cada infusión.

En la tabla siguiente se presentan los parámetros farmacocinéticos para todos los sujetos (conjunto completo de análisis)

Parámetro	< 6 años (N=11)	6 – < 12 años (N=12)	Todos (N=23)
AUC _{inf} (UI.hr/dL) ^a	723.7 ± 119.00	886.0 ± 133.66	808.4 ± 149.14
Promedio ± SD	717.2 (488-947)	863.7 (730-1138)	802.9 (488-1138)
Mediana (rango)			
Vida media (hr)	27.67 ± 2.66	23.15 ± 1.58	25.31 ± 3.13
Promedio ± SD	27.28 (24.0-32.2)	22.65 (21.8-27.4)	24.48 (21.8-32.2)
Mediana (rango)			
Tiempo promedio de residencia (hr)	30.62 ± 3.27	25.31 ± 1.83	27.85 ± 3.73
Promedio ± SD	30.08 (26.2-36.2)	24.74 (23.7-30.3)	26.77 (23.7-36.2)
Mediana (rango)			
V _{ss} ^b /dL/kg)	3.22 ± 0.52	2.21 ± 0.32	2.7 ± 0.67
Promedio ± SD	3.16 (2.65-4.42)	2.185 (1.70-2.70)	2.69 (1.70-4.42)
Mediana (rango)			
Depuración (dL/(kg.hr))	0.1058 ± 0.01650	0.0874 ± 0.01213	0.0962 ± 0.01689
Promedio ± SD	0.1050 (0.081-0.144)	0.0863 (0.069-0.108)	0.0935 (0.069-0.144)
Mediana (rango)			

^a Área bajo la curva de concentración-tiempo de plasma de tiempo 0 a infinito.

^b Volumen de distribución en un estado estable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

Se determinó la recuperación incremental 30 minutos después de la infusión para todos los sujetos en el estudio de fase combinada 2/3 en la evaluación farmacocinética inicial (día 1 de exposición), en sus visitas de la semana 5, 13, y 26, y en el momento de compleción o terminación del estudio, si no coincidió con la visita de semana 26. Los datos demuestran que la recuperación incremental es consistente en el tiempo a través de todos los grupos etarios pediátricos. Véase la siguiente tabla.

Recuperación incremental para RIXUBIS 30 minutos después de la infusión, ambos grupos etarios pediátricos:

Recuperación incremental 30 min después de infusión	PK (ED 1) Todos (N=22)	Semana 5 Todos (N=23)	Semana 13 Todos (N=21)	Semana 26 Todos (N=21)
(UI/dL:UI/kg) ^a	0.67 ± 0.16	0.68 ± 0.12	0.71 ± 0.13	0.72 ± 0.15
Promedio ± SD	0.69 (0.31 –	0.66 (0.48 –	0.66 (0.51 –	0.734 (0.51 –
Mediana (rango)	1.00)	0.92)	1.00)	1.01)

^a Calculado como (Línea base de C_{30min} de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, en donde C_{30min} es la medición de factor IX después de la infusión

Recuperación incremental para RIXUBIS 30 minutos después de la infusión, pacientes pediátricos < 6 años:

Recuperación incremental 30 min después de infusión	PK (ED 1) Todos (N=10)	Semana 5 Todos (N=11)	Semana 13 Todos (N=10)	Semana 26 Todos (N=10)
(UI/dL:UI/kg) ^a	0.59 ± 0.13	0.63 ± 0.10	0.68 ± 0.12	0.65 ± 0.13
Promedio ± SD	0.59 (0.31 –	0.6	0.66 (0.51 –	0.61 (0.51 –
Mediana (rango)	0.75)	(0.49 – 0.80)	0.84)	0.84)

^a Calculado como (Línea base de C_{30min} de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, en donde C_{30min} es la medición de factor IX después de la infusión

Recuperación incremental para RIXUBIS 30 minutos después de la infusión, pacientes pediátricos de 6 a < 12 años:

Recuperación incremental 30 min después de infusión	PK (ED 1) Todos (N=12)	Semana 5 Todos (N=12)	Semana 13 Todos (N=11)	Semana 26 Todos (N=11)
(UI/dL:UI/kg) ^a	0.73 ± 0.16	0.73 ± 0.13	0.73 ± 0.14	0.8 ± 0.14
Promedio ± SD	0.71 (0.51 –	0.70 (0.48 –	0.70 (0.54 –	0.78 (0.56 –
Mediana (rango)	1.00)	0.92)	1.00)	1.01)

^a Calculado como (Línea base de C_{30min} de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, en donde C_{30min} es la medición de factor IX después de la infusión

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

5.3. Datos de seguridad pre-clínica

RIXUBIS no fue trombogénico a una dosis de 750 UI/kg en un modelo de estasis de conejo (Wessler-Test). RIXUBIS no causó efecto adverso clínico, respiratorio, o cardiovascular alguno hasta 450 UI/kg en monos cinomolgus.

No se han conducido investigaciones en carcinogenicidad, discapacidad fértil, y desarrollo fetal. RIXUBIS fue bien tolerado en estudios de toxicidad en dosis única y dosis repetida conducidos en ratones, ratas y monos cinomolgus con dosis hasta de 7500 UI/kg (dosis única) y 750 UI/kg (aplicación repetida).

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1. Lista de excipientes**Polvo

Sacarosa

Manitol

Cloruro de sodio

Cloruro de calcio

L-Histidina

Polisorbato 80

Solvente

Agua esterilizada para inyecciones

6.2. Incompatibilidades

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no puede ser mezclado con otros productos medicinales.

Sólo se deben usar jeringas plásticas luer-lock con este producto. Una dosificación incorrecta puede ocurrir como consecuencia de absorción de factor IX de coagulación humana a las superficies internas de algunos equipos de infusión.

6.3. Vida Útil**24 meses almacenado entre 2°C y 8 °C**

Antes de abrirlo, el producto puede ser retirado del refrigerador, para un período único de un máximo de 12 meses a una temperatura no por encima de 30°C. La nueva fecha de expiración debe ser escrita en el empaque externo. Esta nueva fecha de expiración nunca debe exceder la mencionada inicialmente en el cartón externo. Al final de este período, el producto no debe ser puesto de vuelta en el refrigerador, pero debe ser usado o descartado.

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso por 3 horas a una temperatura no por encima de 30°C. Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución imposibilite el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe ser usado inmediatamente. Si

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son la responsabilidad del usuario. No refrigere.

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacene y transporte refrigerado (2°C – 8°C).
No congele.

Para condiciones de almacenamiento después de reconstitución del producto medicinal, véase la Sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente y equipo especial para uso

Un paquete contiene un vial de polvo (vidrio tipo I) con un tapón (caucho de butilo) y un sello flip-off, un vial que contiene 5 ml de solvente (vidrio tipo I) con un tapón (caucho de clorobutilo) y un sello flip-off y un dispositivo de reconstitución sin aguja (BAXJECT II). Tamaño de paquete de 1.

6.6. Precauciones especiales para disposición y otra manipulación

RIXUBIS ha de ser administrado intravenosamente después de reconstitución del polvo con el solvente proporcionado.

- Para reconstitución use sólo el solvente y el dispositivo de reconstitución (BAXJECT II) proporcionado en el paquete.
- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer-lock.
- No use si el dispositivo BAXJECT II, su sistema de barrera estéril o su empaque está dañado o muestra señales de deterioro.

Reconstitución

Use Técnica Aséptica

1. Si el producto está todavía almacenado en un refrigerador, saque los viales tanto del polvo de RIXUBIS como del solvente del refrigerador y déjelos alcanzar temperatura ambiente (entre 15°C y 25°C).
2. Lave sus manos exhaustivamente usando jabón y agua tibia.
3. Retire las tapas de los viales de polvo y de solvente.
4. Limpie los tapones con hisopos de algodón. Coloque los viales en una superficie plana limpia.
5. Abra el paquete del dispositivo BAXJECT II retirando la cubierta de papel sin tocar el interior (Fig. a). No retire el dispositivo del paquete.
6. Voltee el paquete e inserte la espiga plástica transparente a través del tapón del solvente. Agarre el empaque en el borde y retire el empaque del BAXJECT II (Fig. b). No retire la tapa azul del dispositivo BAXJECT II.
7. Con el BAXJECT II conectado al vial de solvente, invierta el sistema de tal manera que el vial de solvente esté encima del dispositivo. Inserte la espiga plástica blanca a través del tapón de RIXUBIS. El vacío extraerá el solvente al vial de RIXUBIS (Fig. c).
8. Agite suavemente hasta que todo el material esté disuelto. El producto disuelve rápidamente (dentro de 2 minutos). Asegúrese de que RIXUBIS esté completamente disuelto, de otra

manera no toda la solución reconstituida pasará a través del dispositivo de filtro. Los productos medicinales reconstituidos deben ser inspeccionados visualmente para determinar material

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
RIXUBIS RECOMBINANTE LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE
1000 UI, CON SOLVENTE

particulado y descoloración antes de la administración. La solución debe ser clara o ligeramente opalescente. No use soluciones que estén nubladas o tengan depósitos.

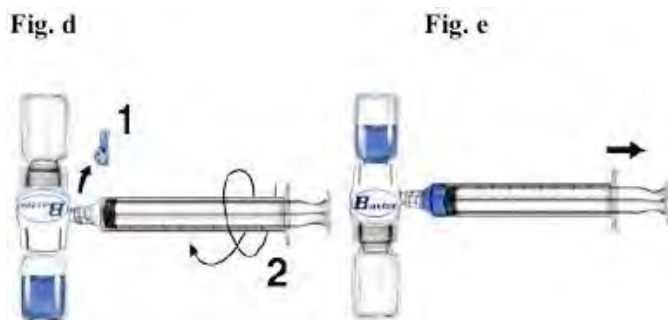


No refrigere la preparación después de la reconstitución. Use inmediatamente.

Administración

Use Técnica Aséptica

1. Retire la tapa azul del BAXJECT II. **No deje entrar aire en la jeringa.** Conecte la jeringa al BAXJECT II (Fig. d).
2. Invierta el sistema (el vial con la solución reconstituida tiene que estar encima). Extraiga la solución reconstituida a la jeringa halando el émbolo hacia atrás lentamente (Fig. e).
3. Desconecte la jeringa.
4. Conecte una aguja mariposa a la jeringa. Inyecte intravenosamente. La solución debe ser administrada lentamente, a una tasa determinada por el nivel de comodidad del paciente, no exceder 10 ml por minuto.



Siempre que sea posible, por favor registre el nombre del producto y el número de lote cada vez que usted use RIXUBIS (Ej., en su diario) para hacer seguimiento de los productos y los lotes de producto que usted ha usado.

Todo producto medicinal no usado o material de residuo debe ser dispuesto de conformidad con los requerimientos locales.