

## **RIXUBIS®**

### **Factor IX de coagulación Recombinante**

Polvo liofilizado inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

#### **COMPOSICIÓN**

Componente	Reconstituido con 5 ml de (AEPI)
<b>Ingrediente activo:</b>	
Factor IX de Coagulación [recombinante]	500 – 1000 UI
<b>Otros ingredientes (cantidad máxima al momento de la reconstitución)</b>	
L-Histidina	20 mM
Cloruro de sodio	60 mM
Cloruro de calcio	4 mM
Manitol	110 mM
Sacarosa	35 mM
Polisorbato 80	0,005%

#### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antihemorrágico. Factor IX de la coagulación sanguínea. Código ATC: B02B D04.

#### **INDICACIONES**

RIXUBIS® está indicado para el tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con Hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX). RIXUBIS® está indicado en pacientes de todos los grupos de edad.

#### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

##### **Propiedades Farmacodinámicas:**

RIXUBIS® contiene factor IX de coagulación recombinante (nonacog gamma). El factor IX es una glicoproteína de una sola cadena con un peso molecular de aproximadamente 68.000 Dalton. Es un factor de coagulación dependiente de la vitamina K y lo sintetiza el hígado. El factor IX lo activa el factor XIa en la vía de coagulación intrínseca y el complejo factor VII/factor de tejido en la vía de coagulación extrínseca. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa el factor X. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina, con lo que se forma un coágulo.

La hemofilia B es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligada al sexo y producida por la disminución de los niveles de factor IX que da como resultado una hemorragia profusa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien de forma espontánea o bien como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante terapia de sustitución, se aumentan los niveles de factor IX del plasma, consiguiendo una corrección temporal de la deficiencia de factor y una corrección de las tendencias hemorrágicas.

##### Eficacia clínica y seguridad:

Profilaxis y control de las hemorragias en pacientes previamente tratados de 12 años de edad y mayores:

La eficacia de RIXUBIS® se evaluó en la parte abierta y no controlada de un estudio combinado de fases 1/3, donde se administró RIXUBIS® a un total de 73 pacientes masculinos previamente tratados de edades entre 12 y 59 años, para la profilaxis y/o el tratamiento de episodios hemorrágicos a demanda. Todos los sujetos presentaban hemofilia B grave (nivel de factor IX < 1%) o moderadamente grave (nivel de factor IX ≤ 2%). Se administró RIXUBIS® a cincuenta y nueve pacientes previamente tratados para profilaxis. Cincuenta y seis de estos pacientes previamente tratados a los que se administró RIXUBIS® durante un mínimo de 3 meses se incluyeron en la evaluación de la eficacia para la profilaxis. Se administró RIXUBIS® a 14 pacientes previamente tratados adicionales únicamente para el tratamiento de episodios hemorrágicos. Los sujetos de la cohorte a demanda debían tener como mínimo 12 episodios hemorrágicos documentados que necesitasen tratamiento en un plazo de 12 meses previo a la inscripción. La duración media del tratamiento en la cohorte a demanda fue de 3,5±1,00 meses (mediana 3,4, oscilando entre 1,2 y 5,1 meses), la tasa de hemorragia anual media total fue de 33,9±17,37 con una mediana de 27,0, oscilando entre 12,9 y 73,1.

La mediana de la tasa de hemorragia anual para la profilaxis con RIXUBIS® para todas las hemorragias fue de 2,0, para las hemorragias espontáneas 0,0 y para las hemorragias articulares 0,0. 24 sujetos (42,9%) no experimentaron ninguna hemorragia.

Se trataron un total de 249 episodios hemorrágicos con RIXUBIS®, de los cuales 197 fueron hemorragias articulares y 52 hemorragias no articulares (tejido blando, músculo, cavidad corporal, intracraneal y otras). De un total de 249 episodios hemorrágicos, 163 fueron moderados, 71 fueron menores y 15 fueron mayores. El tratamiento se individualizó en función de la gravedad, la causa y el lugar de la hemorragia. De los 249 episodios hemorrágicos, la mayoría (211; 84,7%) se trataron con 1-2 perfusiones. La eficacia hemostática en la resolución de la hemorragia se consideró excelente o buena en el 96% de todos los episodios hemorrágicos tratados.

#### Profilaxis y control de las hemorragias en pacientes previamente tratados de menos de 12 años de edad:

La eficacia de RIXUBIS® se evaluó en un estudio combinado de fases 2/3, en el que se administró RIXUBIS® a un total de 23 pacientes masculinos previamente tratados de edades entre 1,8 y 11,8 años (mediana de la edad, 7,10 años) con 11 pacientes < 6 años, para la profilaxis y el control de episodios hemorrágicos. Todos los sujetos presentaban hemofilia B grave (nivel de factor IX < 1%) o moderadamente grave (nivel de factor IX ≤ 2%). Los 23 sujetos recibieron tratamiento profiláctico con RIXUBIS® durante un mínimo de 3 meses y se incluyeron en la evaluación de la eficacia para la profilaxis.

La mediana de la tasa de hemorragia anual fue de 2,0, para las hemorragias espontáneas 0,0 y para las hemorragias articulares 0,0. Nueve sujetos (39,1%) no experimentaron ninguna hemorragia.

Se trataron un total de 26 episodios hemorrágicos con RIXUBIS®, de los cuales 23 hemorragias se debieron a lesiones, 2 espontáneas y 1 de origen desconocido. 19 hemorragias fueron no articulares (tejido blando, músculo, cavidad corporal, intracraneal y otras) y 7 fueron hemorragias articulares de las que 1 fue una hemorragia en una articulación de destino. De los 26 episodios hemorrágicos, 15 fueron menores, 9 moderados y 2 mayores. El tratamiento se individualizó en función de la gravedad, la causa y el lugar de la hemorragia. La mayoría (23; 88,5%) se trataron con 1-2 perfusiones. La eficacia hemostática en la resolución de la hemorragia se consideró excelente o buena en el 96,2% de todos los episodios hemorrágicos tratados.

### Control perioperatorio:

La seguridad y la eficacia en el entorno perioperatorio se evaluaron en un estudio de fase 3 no controlado, al descubierto, prospectivo y realizado en varios centros con pacientes masculinos previamente tratados con hemofilia B grave y moderadamente grave mediante RIXUBIS®. El análisis de eficacia según el protocolo incluye 37 intervenciones quirúrgicas realizadas en 27 pacientes de edades entre 17 y 57 años sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores o menores, dentales y otros procedimientos quirúrgicos invasivos. Veinte procedimientos fueron mayores, incluidas 13 intervenciones ortopédicas y 3 dentales. 17 procedimientos, incluidas 10 extracciones dentales, se consideraron menores. Los pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas mayores tuvieron que realizar una evaluación farmacocinética. A todos los pacientes se les administró una dosis basada en su recuperación incremental individual más reciente. La dosis de carga inicial recomendada de RIXUBIS® se estableció para garantizar que durante la intervención se mantenían niveles de actividad de factor IX de 80-100% en el caso de intervenciones quirúrgicas mayores y 30-60% para intervenciones quirúrgicas menores. RIXUBIS® se administró mediante perfusión en bolo. La hemostasia se mantuvo durante toda la duración del estudio.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con RIXUBIS® en pacientes sin tratamiento previo para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia B (ver sección "Posología y Modo de Administración" para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

### **Propiedades Farmacocinéticas:**

#### Pacientes previamente Tratados de 12 años de edad y mayores. igual o mayores a 12 años de edad:

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético, aleatorizado, ciego, controlado con grupos cruzados de RIXUBIS® y un comparador con sujetos masculinos sin hemorragias (edad  $\geq$  15 años) como parte del estudio esencial combinado de fases 1/3. Se administró a los sujetos uno de los productos mediante una única perfusión intravenosa. La media ( $\pm$  DE) y la mediana de la dosis de RIXUBIS® en el conjunto de análisis según el protocolo (n = 25) fue de 74,69  $\pm$  2,37 y 74,25 UI/kg, respectivamente, con un intervalo de 71,27 a 79,38 UI/kg. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon a partir de las medidas de actividad de factor IX en muestras de sangre obtenidas en un plazo máximo de 72 horas después de cada perfusión.

La evaluación de la farmacocinética se repitió en un estudio al descubierto y no controlado con RIXUBIS® en sujetos masculinos que participaron en el estudio inicial de farmacocinética con grupos cruzados y a los que se administró profilaxis con RIXUBIS® durante 26  $\pm$  1 semanas (media  $\pm$  desviación estándar) y acumularon como mínimo 30 días de exposición a RIXUBIS®. El intervalo de dosis de RIXUBIS® en el estudio de farmacocinética de repetición fue de 64,48 a 79,18 UI/kg (n = 23).

En la tabla siguiente se indican los parámetros farmacocinéticos de los sujetos evaluables (análisis según el protocolo).

<b>Parámetro</b>	<b>RIXUBIS® Estudio inicial con grupos cruzados (N = 25)</b>	<b>RIXUBIS® Evaluación repetida (N = 23)</b>
Área bajo la curva (AUC) <sub>0-72 h</sub> (UI.h/dl) <sup>a</sup> Media $\pm$ DE Mediana (intervalo)	1067,81 $\pm$ 238,42  1108,35 (696,07-1571,16)	1156,15 $\pm$ 259,44  1170,26 (753,85-1626,81)
Recuperación incremental a C <sub>máx</sub> (UI/dl:UI/kg) <sup>b</sup> Media $\pm$ DE Mediana (intervalo)	0,87 $\pm$ 0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95 $\pm$ 0,25 0,93 (0,52-1,38)
Vida Media (h)	26,70 $\pm$ 9,55	25,36 $\pm$ 6,86

Media ± DE Mediana (intervalo)	24,58 (15,83-52,34)	24,59 (16,24-42,20)
C <sub>máx</sub> (UI/dl) Media ± DE Mediana (intervalo)	66,22±15,80 68,10 (41,70-100,30)	72,75±19,73 72,40 (38,50-106,30)
Tiempo de residencia medio (h) Media ± DE Mediana (intervalo)	30,82±7,26 28,93 (22,25-47,78)	29,88±4,16 29,04 (21,32-37,52)
V <sub>ss</sub> <sup>c</sup> (dl/kg) Media ± DE Mediana (intervalo)	2,02±0,77 1,72 (1,10-3,94)	1,79±0,45 1,74 (1,12-2,72)
Clearance (dl/(kg.h)) Media ± DE Mediana (intervalo)	0,0644±0,0133 0,0622 (0,0426-0,0912)	0,0602±0,0146 0,0576 (0,0413-0,0945)

<sup>a</sup> Área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el momento 0-72 horas tras la perfusión.

<sup>b</sup> Calculada como (C<sub>máx</sub> valor basal de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>máx</sub> es la medida máxima de factor IX tras la perfusión.

<sup>c</sup> Volumen de distribución en estado estacionario.

La recuperación incremental 30 minutos después de la perfusión se determinó para todos los sujetos del estudio combinado de fases 1/3 en el día de exposición 1, en las visitas de las semanas 5, 13 y 26, y en el momento de la terminación o finalización del estudio, si no coincidía con la visita de la semana 26. Los datos demuestran que la recuperación incremental es constante con el tiempo (ver la siguiente tabla).

Recuperación incremental 30 minutos después de la infusión (UI/dl:UI/kg) <sup>a</sup>	Día de exposición 1 (N=73)	Semana 5 (N=71)	Semana 13 (N=68)	Semana 26 (N=55)	En la finalización del estudio <sup>b</sup> (N=23)
Media ± SD	0,79±0,20	0,83±0,21	0,85±0,25	0,89±0,12	0,87±0,20
Mediana (intervalo)	0,78 (0,26-1,35)	0,79 (0,46-1,48)	0,83 (0,14-1,47)	0,88 (0,52-1,29)	0,89 (0,52-1,32)

<sup>a</sup> Calculado como (C<sub>30min</sub> valor basal del factor IX) dividido por la dosis en UI/kg, donde C<sub>30min</sub> es la medida del factor IX 30 minutos después de la infusión.

<sup>b</sup> Si no coincide con la visita de la Semana 26.

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

Los veintitrés sujetos masculinos se sometieron a una evaluación farmacocinética de RIXUBIS® en un estado sin hemorragias como parte del estudio pediátrico combinado de fase 2/3. Los sujetos se aleatorizaron a una de dos secuencias de toma de sangre para reducir la carga de las frecuentes extracciones de sangre de los diferentes sujetos. Las dosis medias (± DE) y medianas de RIXUBIS® en el conjunto de análisis completo (n=23) fue de 75,50 ± 3,016 y 75,25UI/kg, respectivamente, con un intervalo de 70,0 a 83,6 UI/kg. Los parámetros farmacocinéticos se calcularon a partir de las medidas de actividad de factor IX en muestras de sangre obtenidas en un plazo máximo de 72 horas después de la perfusión.

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

<b>Parámetro</b>	<b>&lt; 6 años (N = 11)</b>	<b>6 - &lt; 12 años (N = 12)</b>	<b>Todos (N = 23)</b>
Área bajo la curva <sup>a</sup> <sub>inf</sub> (AUC) (UI.h/dl) <sup>a</sup> Media ± DE Mediana (intervalo)	723,7 ± 119,00 717,2 (488-947)	886,0 ± 133,66 863,7 (730-1138)	808,4 ± 149,14 802,9 (488-1138)
Vida Media (h) Media ± DE Mediana (intervalo)	27,67 ± 2,66 27,28 (24,0-32,2)	23,15 ± 1,58 22,65 (21,8-27,4)	25,31 ± 3,13 24,48 (21,8-32,2)
Tiempo de residencia medio (h) Media ± DE Mediana (intervalo)	30,62 ± 3,27 30,08 (26,2-36,2)	25,31 ± 1,83 24,74 (23,7-30,3)	27,85 ± 3,73 26,77 (23,7-36,2)
V <sub>ss</sub> <sup>b</sup> (dl/kg) Media ± DE Mediana (intervalo)	3,22 ± 0,52 3,16 (2,65-4,42)	2,21 ± 0,32 2,185 (1,70-2,70)	2,7 ± 0,67 2,69 (1,70-4,42)
Clearance (dl/(kg.h)) Media ± DE Mediana (intervalo)	0,1058 ± 0,01650 0,1050 (0,081-0,144)	0,0874 ± 0,01213 0,0863 (0,069-0,108)	0,0962 ± 0,01689 0,0935 (0,069-0,144)

<sup>a</sup> Área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el momento 0 hasta el infinito.

<sup>b</sup> Volumen de distribución en estado estacionario.

La recuperación incremental 30 minutos después de la infusión se determinó para todos los sujetos del estudio combinado de fases 2/3 durante la evaluación farmacocinética (exposición Día 1), en las visitas de las semanas 5, 13 y 26, y al momento de la terminación del estudio, si no coincidía con la visita de la Semana 26. Los datos demuestran que la recuperación incremental es constante con el tiempo en todos los grupos de edad pediátricos (ver Tablas siguientes). Recuperación incremental para RIXUBIS® 30 minutos después de la perfusión, en ambos grupos de edad pediátrica:

<b>Recuperación incremental 30 minutos después de la perfusión</b>	<b>PK (ED 1) Todos (N = 22)</b>	<b>Semana 5 Todos (N = 23)</b>	<b>Semana 13 Todos (N = 21)</b>	<b>Semana 26 Todos (N = 21)</b>
(UI/dl: UI/kg) <sup>a</sup> Media ± DE Mediana (intervalo)	0,67 ± 0,16 0,69 (0,31 – 1,00)	0,68 ± 0,12 0,66 (0,48 – 0,92)	0,71 ± 0,13 0,66 (0,51-1,00)	0,72 ± 0,15 0,734 (0,51-1,01)

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>30 min</sub> valor basal de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>30 min</sub> es la medida de factor IX 30 minutos después de la perfusión.

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

<b>Recuperación incremental 30 minutos después de la perfusión</b>	<b>PK (ED 1) Todos (N = 10)</b>	<b>Semana 5 Todos (N = 11)</b>	<b>Semana 13 Todos (N = 10)</b>	<b>Semana 26 Todos (N = 10)</b>
(UI/dl: UI/kg) <sup>a</sup>	0,59 ± 0,13	0,63 ± 0,10	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,13
Media ± DE	0,59	0,6	0,66	0,61
Mediana (intervalo)	(0,31-0,75)	(0,49-0,80)	(0,51-0,84)	(0,51-0,84)

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>30 min</sub> valor basal de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>30 min</sub> es la medida de factor IX 30 minutos después de la perfusión.

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

<b>Recuperación incremental 30 minutos después de la perfusión</b>	<b>PK (ED 1) Todos (N = 12)</b>	<b>Semana 5 Todos (N = 12)</b>	<b>Semana 13 Todos (N = 11)</b>	<b>Semana 26 Todos (N = 11)</b>
(UI/dl: UI/kg) <sup>a</sup>	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
Media ± DE	0,71	0,70	0,70	0,78
Mediana (intervalo)	(0,51-1,00)	(0,48-0,92)	(0,54 – 1,00)	(0,56-1,01)

<sup>a</sup> Calculada como (C<sub>30 min</sub> valor basal de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, donde C<sub>30 min</sub> es la medida de factor IX 30 minutos después de la perfusión.

## **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION**

*Para uso intravenoso sólo después de la reconstitución.*

Iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

### Supervisión del tratamiento

Durante el tratamiento, se recomienda la determinación adecuada de los niveles de factor IX para calcular la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las perfusiones repetidas. Los pacientes individuales pueden diferir en su respuesta al factor IX con diferentes semividas y recuperaciones. La dosis basada en el peso corporal puede requerir un ajuste en pacientes con bajo peso o sobrepeso. En el caso particular de intervenciones quirúrgicas importantes, es indispensable una supervisión precisa de la terapia de sustitución mediante análisis de la coagulación (actividad del factor IX de plasma).

Para garantizar que se ha alcanzado el nivel plasmático de actividad de factor IX deseado, se aconseja realizar un control exhaustivo utilizando un ensayo adecuado de actividad de factor IX y, si es necesario, se deben aplicar los ajustes adecuados a la dosis y la frecuencia de las perfusiones repetidas. Al utilizar el ensayo in vitro de coagulación en una etapa basado en el tiempo de la tromboplastina (aPTT) para determinar la actividad del factor IX en muestras sanguíneas de pacientes, los resultados de actividad del factor IX pueden verse significativamente afectados por el tipo de reactivo de aPTT y el estándar de referencia utilizado en el ensayo. Esto es importante especialmente al cambiar el laboratorio y/o los reactivos utilizados en el ensayo.

### Posología

La dosis y duración de la terapia de sustitución depende de la gravedad de la deficiencia del factor IX, de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como el estado clínico del paciente, la edad, y los parámetros farmacocinéticos de factor IX, tales como recuperación incremental y la vida media.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en unidades internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para productos de factor IX. La actividad de factor IX en el plasma se expresa como un porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en unidades internacionales (relativas a un estándar internacional para el factor IX en el plasma).

Una unidad internacional (UI) de actividad de factor IX es equivalente a la cantidad de factor IX existente en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento a demanda

La dosis necesaria de factor IX se calcula en base al hallazgo empírico del cual se espera que 1 unidad internacional (UI) de FACTOR IX por kg de peso corporal aumente la actividad de factor IX en 0,7 UI/dl de plasma (intervalo de 0,5 a 1,4 UI/dl) o 0,9% de actividad normal en pacientes de 12 años de edad y mayores (para obtener información adicional, ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

**La dosis necesaria se determina utilizando la siguiente fórmula:**

Pacientes de 12 años de edad y mayores

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

Para una recuperación incremental de 0,9 UI/dl por UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor IX (\%)} \text{ o } \text{(UI/dl)} \times 1,1 \text{ dl/kg}$$

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de la administración deben estar siempre orientadas a la eficacia clínica en el caso concreto.

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad de factor IX no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática dada (en % del normal o UI/dl) en el periodo correspondiente. Se puede utilizar la siguiente tabla como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

<b>Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico</b>	<b>Nivel de factor IX requerido (%) o (UI/dl)</b>	<b>Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)</b>
<u>Hemorragia</u> Hemartrosis incipiente o hemorragia muscular u oral	20 – 40	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico, según indique el dolor, se resuelva o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30 – 60	Repetir perfusión cada 24 horas durante 3 – 4 días o más, hasta que cese el dolor y la incapacidad aguda.
Hemorragia con riesgo vital.	60 – 100	Repetir perfusión cada 8 a 24 horas hasta superar el peligro.
<u>Cirugía</u> Cirugía menor incluyendo extracción dental	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta lograr la curación.
<u>Operación importante</u>	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repetir perfusión cada 8 a 24 horas hasta que se consiga una curación adecuada de la herida, y luego al menos otros 7 días de terapia para mantener una actividad de factor IX del 30% al 60% (UI/dl).

Es especialmente importante una supervisión cuidadosa de la terapia de sustitución en los casos de operación importante o hemorragia potencialmente mortal.

#### Profilaxis

Para la profilaxis de larga duración frente a hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, las dosis normales son de 40 a 60 UI de factor IX por kilogramo de peso corporal a intervalos de 3 a 4 días para los pacientes de 12 años de edad y mayores. En algunos casos, dependiendo de los parámetros farmacocinéticos, la edad, el fenotipo de hemorragia y la actividad física del paciente, es posible que se necesiten intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

#### Perfusión continua

No administre RIXUBIS® mediante perfusión continua.

#### Población pediátrica

Tratamiento a demanda:

El cálculo de la dosis de factor IX requerida se basa en el hallazgo empírico de que 1 unidad internacional (UI) de factor IX por kg de peso corporal incrementa la actividad de factor IX del plasma en 0,7 UI/dl (intervalo de 0,31 a 1,0 UI/dl) o 0,7% de la actividad normal en pacientes de menos de 12 años de edad (para obtener información adicional, ver sección "Propiedades farmacocinéticas").

**La dosificación requerida se determina mediante la siguiente fórmula:**

Pacientes de menos de 12 años de edad:

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

Para una recuperación incremental de 0,7 UI/dl por UI/kg, la dosis se calcula de la siguiente manera:

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

Se puede utilizar la misma tabla para los adultos como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía (ver anterior).

Profilaxis:

El intervalo de dosis recomendadas para pacientes pediátricos de menos de 12 años de edad es de 40 a 80 UI/kg a intervalos de 3 a 4 días. En algunos casos, dependiendo de los parámetros farmacocinéticos, la edad, el fenotipo de la hemorragia y la actividad física del paciente, es posible que se necesiten intervalos de dosificación más cortos o dosis más altas.

#### Modo de Administración

##### Reconstitución

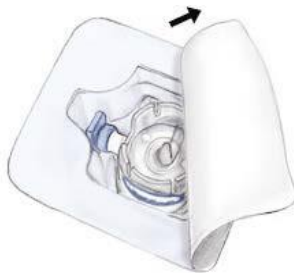
Utilizar técnica aséptica:

1. Si el medicamento se encuentra en la heladera, sacar de la heladera los viales de polvo y de disolvente de RIXUBIS® y esperar a que alcancen la temperatura ambiente (entre 15 °C y 30 °C).
2. Lavar las manos con jabón y agua templada.
3. Quitar los protectores de los viales de polvo y disolvente.
4. Limpiar los tapones con las toallitas impregnadas de alcohol. Colocar los viales en una superficie plana y limpia.
5. Abrir el envoltorio del equipo BAXJECT II quitando la tapa de papel sin tocar el interior (Fig. a). No sacar el equipo del envoltorio.
6. Dar la vuelta al envoltorio e insertar la punta de plástico a través del tapón del disolvente. Tomar el envoltorio por su extremo y sacar el equipo BAXJECT II de su envoltorio (Fig. b). No quitar el protector azul del equipo BAXJECT II.



7. Con BAXJECT II unido al vial de disolvente, invertir el sistema de tal forma que el vial de disolvente esté en la parte superior del equipo. Insertar la punta de plástico blanca dentro del tapón del vial de polvo RIXUBIS®. El vacío hará que el disolvente penetre en el vial de polvo RIXUBIS® (Fig. c).  
 8. Agitar con suavidad hasta que todo el material se haya disuelto. El medicamento se disuelve rápidamente (en unos 2 minutos). Asegúrese de que RIXUBIS® esté completamente disuelto, si no es así, toda la solución reconstituida no pasará a través del filtro del equipo. Deben inspeccionarse visualmente los medicamentos reconstituídos para detectar partículas o decoloración antes de la administración. La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilizar soluciones que estén turbias o tengan depósitos.

**Fig. a**



**Fig. b**



**Fig. c**



No refrigerar la preparación después de la reconstitución. Utilizar inmediatamente.

#### Administración

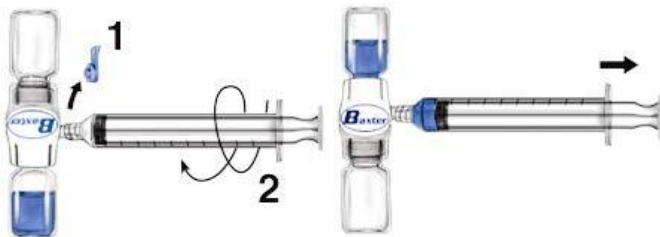
Utilizar técnica aséptica:

1. Quitar el protector azul del equipo BAXJECT II. No introducir aire en la jeringa. Conectar la jeringa al equipo BAXJECT II (Fig. d).
2. Invertir el sistema (el vial con la solución reconstituida en la parte superior). Introducir la solución reconstituida en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Fig. e).
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar una aguja de perfusión con aletas a la jeringa. Inyectar por vía intravenosa.

La solución se debe administrar lentamente, a una velocidad determinada de acuerdo al nivel de comodidad del paciente, que no exceda de 10 ml por minuto.

**Fig. d**

**Fig. e**



Siempre que sea posible, anote el nombre del medicamento y el número de lote cada vez que utilice RIXUBIS® (por ejemplo, en su diario) para mantener un registro de los medicamentos y los lotes que ha utilizado.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección "Composición".  
 Reacción alérgica conocida a la proteína de hámster.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Hipersensibilidad:

Con RIXUBIS® se han notificado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. El medicamento contiene trazas de proteínas de hámster. Se debe informar a los pacientes o sus cuidadores de que, en caso de que ocurran síntomas de hipersensibilidad, deben interrumpir el tratamiento y consultar con su médico de forma inmediata. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato que incluyen habón urticarial, urticaria generalizada, tirantez en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

El riesgo es mayor durante las primeras fases de la exposición inicial a los concentrados de factor IX en pacientes sin tratamiento previo, en particular en pacientes con mutaciones de un gen de alto riesgo. En las publicaciones médicas se ha informado de casos que muestran una asociación entre la aparición de un inhibidor de factor IX y reacciones alérgicas, en particular en pacientes con mutaciones de un gen de alto riesgo. Por tanto, se debe evaluar la presencia de un inhibidor en los pacientes que experimenten reacciones alérgicas.

En caso de que se produzca un shock, se deben seguir las pautas médicas estándar para su tratamiento.

### Inhibidores:

Tras el tratamiento repetido con productos de factor IX humano de coagulación recombinante (ADNr), debe controlarse a los pacientes para ver si han desarrollado anticuerpos neutralizantes (inhibidores) que deben cuantificarse en unidades Bethesda (BU) mediante ensayos biológicos adecuados. En las publicaciones médicas se ha informado de casos que muestran una correlación entre la aparición de un inhibidor de factor IX y reacciones alérgicas. Por tanto, se debe evaluar la presencia de un inhibidor en los pacientes que experimenten reacciones alérgicas. Debe señalarse que los pacientes con inhibidores de factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia con la exposición posterior al factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con concentrados de factor IX, las administraciones iniciales de factor IX deben, según el criterio del médico encargado del tratamiento, realizarse bajo observación médica en un lugar donde puedan tomarse las medidas médicas adecuadas para reacciones alérgicas.

### Síndrome Nefrótico:

Se ha reportado síndrome nefrótico luego de intentar la inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX.

### Tromboembolia:

Dado el posible riesgo de complicaciones trombóticas, debe establecerse la vigilancia clínica adecuada para detectar los primeros signos de coagulopatía de consumo y trombótica con los ensayos biológicos adecuados cuando se administre este producto a pacientes con trastornos hepáticos, pacientes tras una intervención quirúrgica, recién nacidos o pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o CID. En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con RIXUBIS® se debe sopesar frente al riesgo de estas complicaciones.

### Eventos cardiovasculares

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

### Complicaciones relacionadas con el catéter

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

### Consideraciones relativas al excipiente

Después de la reconstitución, este medicamento contiene 0,83 mmol de sodio (19 mg) por vial, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

Se recomienda encarecidamente registrar el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre RIXUBIS® a un paciente para poder mantener una relación entre el paciente y el lote del medicamento.

#### Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

#### Personas de edad avanzada

Los ensayos clínicos de RIXUBIS® no incluyeron sujetos con 65 años o más. Se desconoce si estos sujetos responden de manera diferente a los sujetos de menor edad. Al igual que ocurre con todos los pacientes, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada se debe individualizar.

#### **Interacción con otros medicamentos**

No se han notificado interacciones de productos de factor IX humano de coagulación (ADNr) con otros medicamentos.

#### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se han realizado estudios de reproducción en animales con factor IX. Dados los raros casos de hemofilia B en mujeres, no se dispone de experiencia relacionada con el uso de factor IX durante el embarazo y el periodo de lactancia. Por lo tanto, solo debe utilizarse factor IX durante el embarazo y el periodo de lactancia si está claramente indicado.

No hay información sobre los efectos de factor IX sobre la fertilidad.

#### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

La influencia de RIXUBIS® sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### Resumen del perfil de seguridad

La hipersensibilidad y las reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, escozor y punzadas en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, tirantez en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia) se observaron con poca frecuencia, pero, en algunos casos, pueden progresar a anafilaxia grave (incluyendo shock). En algunos casos, estas reacciones han progresado a anafilaxia grave y se han producido con una estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores de factor IX.

Se ha notificado síndrome nefrótico tras intentos de inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas.

Se ha observado de forma muy rara el desarrollo de anticuerpos a la proteína de hámster con reacciones de hipersensibilidad relacionadas.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor IX. Si aparecen tales inhibidores, esta condición se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Existe un posible riesgo de episodios tromboembólicos tras la administración de productos de factor IX, con un mayor riesgo para las preparaciones de menor pureza. El uso de productos de factor IX de baja pureza se ha asociado a casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. El uso de factor IX de alta pureza raramente está asociado con tales reacciones adversas.

##### Tabla de reacciones adversas

Los ensayos clínicos con RIXUBIS® incluyeron 99 sujetos con al menos una exposición a RIXUBIS® y registraron un total de 5 reacciones adversas. La tabla que se incluye a continuación sigue la clasificación de órganos del sistema MedDRA (COS y Nivel de término preferido).

Las frecuencias se han evaluado utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (>1/10), frecuentes ( $\geq 1/100$  a <1/10), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a <1/100), raros ( $\geq 1/10.000$  a <1/1.000), muy raros (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<b>Reacciones adversas al medicamento, de ensayos clínicos y comunicaciones espontáneas</b>		
<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacciones adversas</b>	<b>Frecuencia por paciente</b>
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad <sup>a</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en una extremidad	Frecuentes

<sup>a</sup> RAM explicadas en la sección siguiente.

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Hipersensibilidad*

Se han manifestado reacciones de tipo alérgico por disnea, prurito, urticaria generalizada y erupción.

##### *Población pediátrica*

Se espera que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean las mismas que las de los adultos. No obstante, no se disponen de datos sobre pacientes sin tratamiento previo, ya que en los estudios clínicos únicamente participaron pacientes previamente tratados; no se realizó por tanto ninguna investigación sobre inmunogenicidad o desarrollo de inhibidores en esta población en riesgo.

#### Notificación de sospechas de Reacciones Adversas

Es importante reportar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización, ya que permite un control continuado de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

Para consultas o para reportar sospechas de reacciones adversas, comunicarse a nuestra línea de atención telefónica gratuita 0800 266 5287 o a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se han caracterizado los efectos de dosis de RIXUBIS® superiores a las recomendadas. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

- ✓ Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez (011) 4962-6666/2247
- ✓ Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777

Opcionalmente otros centros de Intoxicaciones

#### **PRESENTACIÓN**

Cada envase de RIXUBIS® contiene:

- 1 vial con 500 UI-1000 UI de polvo liofilizado
- 1 vial de 5 ml de agua estéril para inyectable
- 1 dispositivo de transferencia BAXJECT II para reconstitución

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar a temperaturas de refrigeración, de 2° a 8°C durante un máximo de 24 meses. No congelar. Puede conservarse a temperatura ambiente que no exceda los 30°C durante un máximo de 12 meses dentro del plazo de 24 meses. Escriba la fecha en que el envase de RIXUBIS® se retiró de la refrigeración.

Después de un almacenamiento a temperatura ambiente, no regrese el producto a la heladera. No utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el estuche o vial.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:59.063

Elaborado por:

**Baxalta Manufacturing SARL (Singapur)**, 2 A Woodlands Industrial Park D Street 2, 737779, Singapur

**Baxalta US Inc**, 1700 Rancho Conejo Boulevard, Thousand oaks, California, Estados Unidos

**Baxalta Belgium Manufacturing S.A.**, Boulevard René Branquart 80, Lessines, Bélgica.

**Importado y comercializado por:**

Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, CABA-Argentina

Director Técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Fecha última revisión: sep-19 - Disposición N°: 7766/19