



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº

7 9 6 3

BUENOS AIRES, 13 DIC 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018549-10-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma WYETH S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BENEFIX / FACTOR IX HUMANO RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 250UI – 500UI – 1000UI; aprobada por Certificado Nº 48.603.

5.
Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

RA
CS
Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **7963**

Que a fojas 135 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BENEFIX / FACTOR IX HUMANO RECOMBINANTE, aprobada por Certificado N° 48.603 y Disposición N° 2217/00, propiedad de la firma WYETH S.A., cuyos textos constan de fojas 19 a 34, 35 a 50 y 51 a 66.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2217/00 los prospectos autorizados por las fojas 19 a 34, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

U.

RA
CS
A



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **7 9 6 3**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.603 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

RA
Cv
H

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-018549-10-3

DISPOSICION N°

js

7 9 6 3

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
 Secretaría de Políticas,
 Regulación e Institutos
 A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº **7963** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 48.603 y de acuerdo a lo solicitado por la firma WYETH S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BENEFIX / FACTOR IX HUMANO RECOMBINANTE, Forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE 250UI - 500UI - 1000UI.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 2217/00.-

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-000122-00-1.-

57

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 2981/10.-	Prospectos de fs. 19 a 34, 35 a 50 y 51 a 66, corresponde desglosar de fs. 19 a 34.-

Handwritten initials/signature

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma WYETH S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.603 en la
Ciudad de Buenos Aires, a los días.....del mes
de.....de 2010

13 DIC 2010

DA

CA
A

Expediente N° 1-0047-0000-018549-10-3

DISPOSICIÓN N°

7963

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Proyecto de Prospecto

BeneFix®

Factor de Coagulación IX

(Recombinante)

Polvo liofilizado para inyectable

Libre de Plasma - Libre de Albúmina

Venta Bajo Receta

Industria Española

FORMULA

BeneFix 250 UI

Estuche con:

Un frasco-ampolla conteniendo Factor de Coagulación IX (rFIX) 250 UI. Glicina, sacarosa, L-histidina, Polisorbato 80.

BeneFix 500 UI

Estuche con:

Un frasco-ampolla conteniendo Factor de Coagulación IX (rFIX) 500 UI. Glicina, sacarosa, L-histidina, Polisorbato 80.

BeneFix 1000 UI

Estuche con:

Un frasco-ampolla conteniendo Factor de Coagulación IX (rFIX) 1000 UI. Glicina, sacarosa, L-histidina, Polisorbato 80.

La potencia (UI) se determina por un ensayo in vitro de una etapa frente al Estándar Internacional de la OMS.

BeneFix, Factor IX de coagulación (Recombinante), es una proteína purificada producida por tecnología recombinante ADN para ser utilizada en el tratamiento de la deficiencia de factor IX, conocida como hemofilia B o enfermedad de Christmas. El Factor IX de coagulación (Recombinante) es una glicoproteína formada por 415 aminoácidos en una sola cadena, con un peso molecular de aproximadamente 55.000 Da.

RA
CS



7963

2 (16)

CDS Versión 11.0

Enero 2010

BeneFix es producido a partir de una línea celular de ovario de hámster chino (CHO), manipulada genéticamente. Esta línea demostró estar libre de agentes infecciosos.

INDICACIONES

BeneFix está indicado para el control y la prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis rutinaria y quirúrgica en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita de factor IX o enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención de hemorragia en procedimientos quirúrgicos.

ACCION FARMACOLOGICA

BeneFix contiene factor IX recombinante de la coagulación (nonacog alfa). El factor IX recombinante de la coagulación es una glicoproteína de cadena simple que posee una masa molecular aproximada de 55.000 Dalton y es miembro de la familia de la serina proteasa de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. El factor IX de coagulación (Recombinante) es una terapéutica a base de proteínas producidas por ingeniería genética recombinante que posee características estructurales y funcionales comparables a las del factor IX endógeno. El factor IX es activado por el complejo de factor VII/factor tisular en la vía extrínseca y por el factor XIa en la vía intrínseca de la coagulación. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa el factor X. Este proceso deriva en la conversión de protrombina en trombina. La trombina luego convierte al fibrinógeno en fibrina, formándose un coágulo. La actividad del factor IX se encuentra ausente o es muy reducida en pacientes con hemofilia B, pudiendo requerir tratamiento de reposición.

La hemofilia B es una coagulopatía hereditaria ligada al sexo que se origina por niveles disminuidos de factor IX que deriva en hemorragia profusa en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea en forma espontánea o como resultado de un trauma quirúrgico o por accidente. El tratamiento de reposición aumenta los niveles plasmáticos de factor IX, corrigiendo transitoriamente la deficiencia del factor y la tendencia a hemorragias.

FARMACOCINETICA

Después de dosis intravenosas (IV) únicas de 50 UI/kg de BeneFix, administradas a 37 pacientes adultos, cada una en una infusión de 10 minutos, el aumento medio en la actividad de factor IX circulante fue de $0,8 \pm 0,2$ UI/dl por cada UI/kg infundida (variando de 0,4 a 1,4) y la vida media fue de $18,8 \pm 5,4$ horas (variando de 11 a 36). En evaluaciones posteriores hasta los 24 meses, los parámetros farmacocinéticos fueron similares a los resultados iniciales.

Handwritten initials: PA, CA, and a signature.

En un estudio farmacocinético cruzado y aleatorizado, BeneFix reconstituido con el diluyente de cloruro de sodio al 0,234 % demostró ser bioequivalente a BeneFIX

Handwritten signature
WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

CDS Versión 11.0

Enero 2010

previamente marcado (reconstituido con agua estéril para inyección) en 24 pacientes previamente tratados (≥ 12 años) a una dosis de 75 UI/kg. Los valores medios (\pm DS) de la recuperación incremental (valor de K) fueron de $0,73 \pm 0,20$ UI/dl por UI/kg con BeneFIX y de $0,6 \pm 0,18$ UI/dl por UI/kg con BeneFIX previamente marcado. Los valores medios (\pm DS) del área bajo la curva (AUC) fueron de 940 ± 237 y de 880 ± 220 UI h/dl con BeneFIX y BeneFIX previamente marcado, respectivamente. Los valores medios (\pm DS) de la vida media fueron de $22,4 \pm 5,3$ horas con BeneFIX y de $23,4 \pm 5,2$ horas con BeneFIX previamente marcado. Se realizó un seguimiento de los parámetros farmacocinéticos en 23 pacientes previamente tratados (≥ 12 años) después de la administración repetida de BeneFIX durante seis meses sin observarse variaciones con los obtenidos en la evaluación inicial. Los valores de K, determinados por edad, se ubicaron en un promedio de $0,78 \pm 0,19$ UI/dl por UI/kg (rango 0,39 a 1,2 UI/dl por UI/kg) en los pacientes > 15 años ($n = 16$) y de $0,66 \pm 0,16$ UI/dl por UI/kg (rango 0,44 a 0,92 UI/dl por UI/kg) en aquellos < 15 años ($n = 7$).

DATOS PRE-CLINICOS DE SEGURIDAD

BeneFIX demostró no ser mutagénico en el ensayo de Ames ni clastogénico en un ensayo de aberraciones cromosómicas. No se han llevado a cabo investigaciones sobre carcinogénesis o daño a la fertilidad.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

El tratamiento deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia B.

El tratamiento con todos los productos de factor IX, incluyendo BeneFix, requiere ajustes posológicos individualizados. La dosis y duración del tratamiento con todos los productos de factor IX dependen de la severidad de la deficiencia de factor IX, localización y grado de la hemorragia y estado clínico del paciente.

La dosis de BeneFix puede diferir de la de los productos de factor IX derivados del plasma.

Se recomienda estricto monitoreo mediante pruebas de la actividad del factor IX para determinar si se ha alcanzado el nivel deseado de actividad del factor IX, en particular en el caso de intervenciones quirúrgicas. Para ajustar la posología en forma adecuada, las dosis deberán titularse tomando en cuenta la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (tales como vida media y recuperación) y la situación clínica.

La cantidad de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se relacionan con el criterio actual de la OMS para productos que contienen factor IX. La actividad del factor IX en el plasma se expresa en porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (relativas a la norma internacional para el factor IX en plasma). Una Unidad

PA
dms



Enero 2010

Internacional (UI) de actividad del factor IX equivale a dicha cantidad de factor IX en 1 ml de plasma humano normal. La estimación de la dosis requerida de BeneFIX puede basarse en el hallazgo de que 1 unidad de actividad del factor IX por kg de peso corporal aumenta el nivel circulante de factor IX en un promedio de 0,8 UI/dl \pm 0,2 (rango de 0,4 a 1,4 UI/dl) en pacientes adultos (\geq 15 años) y un promedio de 0,7 \pm 0,3 (rango 0,2 a 2,1) en pacientes pediátricos (< 15 años). Se deberá evaluar la farmacocinética en forma periódica en cada paciente y ajustar la posología de conformidad.

Cantidad de UI Requeridas de Factor IX	=	peso corporal (kg)	x	aumento deseado de factor IX (% o UI/dl)	x	recíproca de la recuperación observada (UI/kg por UI/dl)
--	---	-----------------------	---	--	---	--

Benefix es administrado por infusión IV después de varios minutos de la reconstitución del polvo liofilizado con solución de cloruro de sodio al 0.234%.

Pacientes adultos

En promedio, una unidad internacional de BeneFIX[®] por kilogramo de peso corporal en pacientes adultos previamente tratados aumentó la actividad circulante del factor IX en 0,8 \pm 0,2 (rango 0,4 a 1,4) UI/dl. El método de estimación de la dosis se ilustra en el siguiente ejemplo. Si se emplea un aumento promedio de 0,8 UI/dl de factor IX por UI/kg de peso corporal administradas, entonces:

Cantidad de UI requeridas de factor IX (UI)	=	peso corporal (kg)	x	aumento deseado de factor IX (% o UI/dl)	x	1,2 (UI/kg por UI/dl)
---	---	--------------------------	---	---	---	--------------------------------

Pacientes pediátricos (<15 años)

En promedio, una unidad internacional de BeneFIX[®] por kilogramo de peso corporal en pacientes pediátricos aumentó la actividad circulante del factor IX en 0,7 \pm 0,3 (rango 0,2 a 2,1 UI/dl; mediana de 0,6 UI/dl por UI/kg). El método de estimación de la dosis se ilustra en el siguiente ejemplo. Si se emplea un aumento promedio de 0,7 UI/dl de factor IX por UI/kg de peso corporal administradas, entonces:

Cantidad de UI requeridas de factor IX (UI)	=	peso corporal (kg)	x	aumento deseado de factor IX (% o UI/dl)	x	1,4 (UI/kg por UI/dl)
---	---	--------------------------	---	---	---	--------------------------------

RA
UN



Enero 2010

Posología para episodios hemorrágicos e intervenciones quirúrgicas

Si se produjera algún episodio hemorrágico de los señalados en la siguiente tabla, la actividad del factor IX no deberá descender por debajo del nivel determinado de actividad plasmática (en % del normal o en UI/dl) del período correspondiente.

Tipo de Hemorragia	Actividad Requerida de Factor IX Circulante (% o UI/dl)	Intervalo Posológico (horas)	Duración del Tratamiento (días)
Menor			
Hemartrosis no complicada, superficial en músculos o tejidos blandos	20-30	12-24	1-2
Moderada			
Intramuscular o en tejidos blandos con disección, membranas mucosas, extracciones dentales o hematuria	25-50	12-24	Tratar hasta que se detenga la hemorragia y comience la cicatrización; alrededor de 2 a 7 días
Mayor			
Faríngea, retrofaríngea, retroperitoneal, SNC, quirúrgica	50-100	12-24	7-10

Adaptado de: Roberts y Eberst

Posología para profilaxis

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

Inhibidores

Al igual que con todos los productos de factor IX, los pacientes que emplean BeneFix deberán ser controlados por posible desarrollo de inhibidores del factor IX.

INSTRUCCIONES PARA EL USOReconstitución

Lavarse siempre las manos antes de realizar los siguientes procedimientos. Durante la reconstitución se debe usar una técnica aséptica. Todos los componentes usados en la reconstitución y administración de este producto deben ser usados tan pronto

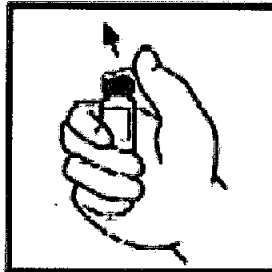
SA
clv

Enero 2010

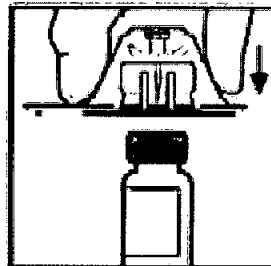
como sea posible después de abrir los contenedores estériles para minimizar la exposición al ambiente.

BeneFix, debe administrarse por infusión intravenosa (IV) después de reconstituir con el diluyente que se provee en la jeringa prellenada (cloruro de sodio al 0.234 %)

1. Dejar que al frasco-ampolla de BeneFix liofilizado y la jeringa prellenada con el diluyente alcancen la temperatura ambiente.
2. Quitar la tapa de plástico del frasco-ampolla de BeneFix para dejar libre el centro del tapón de goma.

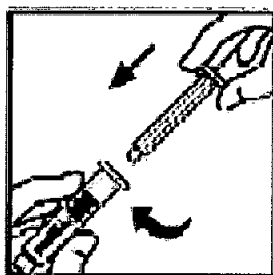


3. Limpiar el centro del tapón de goma del frasco-ampolla con la gasa embebida en alcohol provista, o usar otra solución antiséptica y permitir que se seque. Después de la limpieza, no tocar el tapón de goma con las manos ni permitir que toque ninguna superficie.
4. Retirar la cubierta protectora del envase plástico del adaptador del frasco-ampolla. No sacar el adaptador del envase.
5. Colocar el frasco ampolla sobre una superficie plana. Manteniendo el adaptador con su cubierta protectora, colocar el adaptador sobre el frasco ampolla. Presionar firmemente sobre el mismo hasta comprobar que el punzón del adaptador se introdujo en el tapón del frasco ampolla. Dejar la cubierta protectora del adaptador en su lugar.

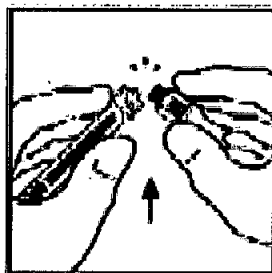


6. Sostenga firmemente el émbolo de la jeringa. Evite tocar el cuerpo del émbolo. Introduzca el mismo dentro de la jeringa con diluyente presionando y girando con firmeza.

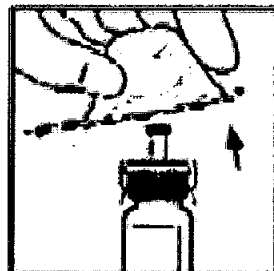
RA
GMA



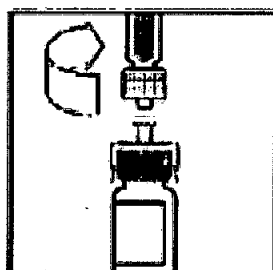
7. Quite la tapa plástica de seguridad de la jeringa del diluyente presionándola de arriba hacia abajo para romper. No toque el interior o la tapita de la jeringa. Coloque la tapa a su lado sobre una superficie limpia en un lugar donde no se pueda contaminar.



8. Retire la cubierta protectora del adaptador y deséchelo.

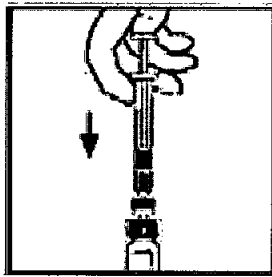


9. Coloque el frasco-ampolla sobre una superficie plana. Conecte el diluyente al adaptador del frasco-ampolla insertando la punta de la jeringa dentro de la abertura del adaptador a medida que presiona y gira la jeringa firmemente en el sentido de las agujas del reloj hasta asegurarse que está conectado.



10. Empuje el émbolo muy despacio para inyectar todo el diluyente dentro del frasco-ampolla de BeneFix.

RMA
U
A



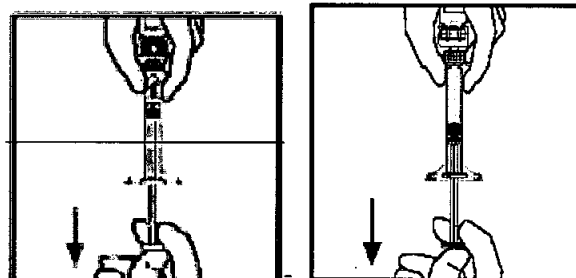
11. Con la jeringa aún adosada al adaptador, mueva suavemente el contenido del frasco-ampolla hasta que el polvo se haya disuelto.

12. Inspeccione que la solución final esté libre de partículas antes de la administración. La solución debe ser transparente e incolora.

Nota: Si utiliza más de un frasco-ampolla de BeneFix para infusión, reconstituya cada frasco-ampolla siguiendo las instrucciones anteriores.

13. Asegúrese que el émbolo de la jeringa todavía esté presionado e invierta el frasco-ampolla. Lentamente retire la solución con la jeringa.

Nota: Si preparó más de un frasco-ampolla de BeneFix, quite la jeringa de diluyente del frasco-ampolla adaptador, dejando el frasco-ampolla adaptador adherido al frasco-ampolla. Rápidamente adose otra jeringa con cierre luer y retire el contenido reconstituido según se indica arriba. Repita este procedimiento con cada frasco-ampolla. No quite las jeringas con diluyentes o la jeringa grande con cierre luer hasta que esté listo para adosarla al siguiente adaptador del frasco-ampolla.



14. Desenrosque la jeringa del adaptador en el frasco-ampolla girándola en el sentido de las agujas del reloj. Descarte el frasco-ampolla junto con el adaptador.

Nota: Si la solución no va a ser usada inmediatamente, la tapa de la jeringa debe ser cuidadosamente reemplazada. No toque el interior o la tapita de la jeringa.

BeneFix debe administrarse dentro de las 3 horas de su reconstitución. Durante ese tiempo puede ser mantenido a temperatura ambiente.

RMB
CH

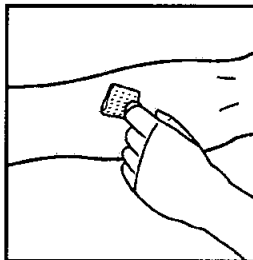
Enero 2010

Administración (inyección intravenosa)

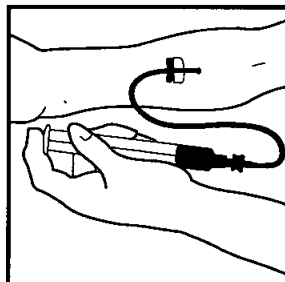
BeneFix, debe administrarse usando una sola jeringa de plástico descartable estéril. BeneFix se administra por vía intravenosa después de la reconstitución con el diluyente, del polvo liofilizado para solución inyectable.

Deberá inyectarse durante varios minutos.

1. Conectar la jeringa al extremo con cierre Luer del catéter del equipo de infusión proporcionado.
2. Aplique un torniquete y prepare el sitio de aplicación de la inyección limpiando muy bien la piel con una gasa embebida en alcohol suministrada en el kit.



3. Realice una venopunción. Inserte la aguja conectada al catéter del equipo de infusión en la vena y retire el torniquete. El producto reconstituido BeneFIX debe administrarse por vía endovenosa durante varios minutos. La velocidad de administración debe ser determinada por el grado de comodidad del paciente.



BeneFIX reconstituido no debe administrarse en el mismo catéter o envase con otros productos farmacéuticos.

Luego de finalizada la administración de BeneFIX, extraiga el equipo de infusión y descártelo. Descarte la solución sobrante no utilizada, los frascos-ampolla vacíos y las agujas y jeringas utilizadas en un recipiente apto para arrojar desechos que podrían lastimar a otras personas si no son tratados en la forma debida.

RAA
CV
A

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración por infusión continua.

Enero 2010

BeneFIX, una vez reconstituido, contiene polisorbato-80, que aumenta la velocidad de extracción de di-(2-etilhexil) ftalato del cloruro de polivinilo (PVC). Esto deberá considerarse durante la preparación y administración de BeneFIX, así como también el tiempo transcurrido de conservación en un envase de PVC después de la reconstitución. Es importante seguir estrictamente las recomendaciones señaladas en *Posología y Forma de Administración*.

Nota: Se ha informado de aglutinación de eritrocitos en la tubuladura/jeringa con la administración de BeneFix. No se informaron episodios adversos asociados con esta observación. Para minimizar la posibilidad de aglutinación, es importante limitar la cantidad de sangre que ingresa a la tubuladura. No deberá entrar sangre a la jeringa. Si se observara aglutinación de eritrocitos en la tubuladura o jeringa, descartar todos los materiales (guías, jeringas y solución de BeneFix) y reanudar la administración con un nuevo envase.

BeneFIX debe administrarse mediante el equipo de infusión incluido en este kit y la jeringa prellenada con diluyente suministrada o una jeringa plástica estéril descartable. Además, la solución debe extraerse del frasco-ampolla con el adaptador del frasco-ampolla.

CONTRAINDICACIONES

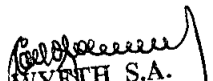
BeneFix está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación o en pacientes con conocida hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

ADVERTENCIAS

Con todos los productos de factor IX se han informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas, incluyendo anafilaxia. Con frecuencia, estos episodios se produjeron en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Se deberá informar a los pacientes sobre los signos y síntomas precoces de reacciones de hipersensibilidad, tales como urticaria, urticaria generalizada, escalofríos, rubor, angioedema, opresión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancia, lipotimia, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si se produjeran reacciones alérgicas o anafilácticas, se deberá suspender inmediatamente la administración de BeneFix y aplicar tratamiento clínico adecuado, que podrá incluir tratamiento antishock. Se deberá aconsejar a los pacientes que manifiesten alguno de estos síntomas, que interrumpan la administración del producto y consulten inmediatamente al médico y/o concurren a un servicio de urgencias, según el tipo/severidad de la reacción.

Se han registrado casos de síndrome nefrótico después de la inducción de tolerancia inmunológica con productos de factor IX en pacientes con hemofilia B, inhibidores del

RAA
CSA


MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA



7963

CDS Versión 11.0

11 (16)

Enero 2010

factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. La seguridad y la eficacia de BeneFix para la inducción de inmunotolerancia, no han sido establecidas.

Debido a que históricamente se ha asociado el empleo de concentrados de complejos de factor IX con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, la administración de productos que contengan factor IX puede ser potencialmente peligrosa en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID).

PRECAUCIONES

Históricamente, la administración de concentrados del complejo de factor IX derivados del plasma humano, que contiene los factores de la coagulación II, VII, IX y X, ha sido asociada con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Si bien BeneFix contiene solo factor IX, se deberá tener en cuenta el riesgo potencial de trombosis y CID observado con otros productos que contienen factor IX. Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se deberá observar precaución al administrar este producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes posquirúrgicos, a neonatos o a pacientes de riesgo de presentar trastornos tromboembólicos o CID. En cada una de estas situaciones, se deberá evaluar el beneficio terapéutico que se obtendría con BeneFix frente al riesgo de estas complicaciones.

En pacientes que reciben productos que contienen factor IX se han detectado anticuerpos neutralizantes (inhibidores) de actividad. Al igual que con todos los productos con factor IX, los pacientes que emplean BeneFix deberán ser controlados por posible desarrollo de inhibidores del factor IX. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden presentar mayor riesgo de anafilaxia con cada tratamiento posterior con factor IX. Los pacientes con reacciones alérgicas deberán ser evaluados para detectar presencia de inhibidores. La información preliminar sugiere una posible relación entre la presencia de mutaciones importantes de delección del gen del factor IX del paciente y un mayor riesgo de formación de inhibidores y de reacciones de hipersensibilidad aguda. Los pacientes con delecciones importantes del gen del factor IX deberán ser observados estrechamente para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las primeras etapas de la exposición inicial al producto. En virtud del potencial de reacciones alérgicas con concentrados de factor IX, las primeras 10 - 20 administraciones de factor IX deberán ser realizadas bajo supervisión médica, para poder proporcionar la atención médica necesaria en el caso de presentarse manifestaciones alérgicas.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX por infusión continua. Se han presentado informes después de la comercialización de eventos trombóticos, incluido síndrome potencialmente mortal de vena cava superior (VCA) en neonatos críticos, mientras recibían una infusión continua de BeneFIX a través de un catéter venoso central.

RA
W
A

Marta G. Carneiro
WYRTH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA



Enero 2010

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios de reproducción ni durante la lactancia en animales con BeneFix. Existe escasa experiencia con el empleo de productos de factor IX en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el factor IX podrá administrarse a mujeres embarazadas únicamente si estuviera estrictamente indicado.

Lactancia

Existen escasos datos con el empleo de productos de factor IX en mujeres en período de lactancia. Por lo tanto, el factor IX podrá administrarse a mujeres en período de lactancia únicamente si estuviera estrictamente indicado.

Empleo en pediatría

Se ha demostrado la eficacia y la seguridad en pacientes pediátricos previamente tratados y no tratados con anterioridad.

Véase información posológica en niños en "Posología para profilaxis".

Empleo en geriatría

Los estudios clínicos llevados a cabo con BeneFix no incluyeron una cantidad suficiente de pacientes de 65 años y mayores como para determinar si esta población responde en forma diferente respecto de las personas más jóvenes. Al igual que con todos los pacientes que reciben BeneFix, la selección de la dosis para un paciente geriátrico deberá ser individualizada.

INTERACCIONES

No se conocen interacciones entre productos de factor IX recombinante de la coagulación y otros productos medicinales.

Interferencia con los análisis de laboratorio y otras pruebas diagnósticas

Se observó una corrección transitoria del tiempo de tromboplastina parcial (TTP) anormal; no se observó efecto alguno sobre el TTP normal.

REACCIONES ADVERSAS

En la tabla a continuación, se emplean los siguientes términos y categorías de frecuencia del Consejo para la Organización Internacional de Ciencias Médicas (CIOMS):

- Muy común: $\geq 10\%$
- Común: $\geq 1\%$ y $< 10\%$
- Infrecuente: $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$
- Rara: $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$
- Muy rara $< 0,01\%$

RA
CS

Mirita G. Carneiro
WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA



Enero 2010

La siguiente tabla enumera las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos para la aprobación de registro de pacientes previamente tratados y en la experiencia post comercialización. Las frecuencias que se presentan en la tabla a continuación se basan en un estudio clínico con 65 sujetos.

Sistema Corporal/ Frecuencia por infusión	Reacción Adversa
Organismo en general	
Rara	Reacciones de hipersensibilidad/alérgicas (entre otras, urticaria, urticaria generalizada, escalofríos, rubor, angioedema, opresión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancia, lipotimia, hipotensión, taquicardia, visión borrosa, anafilaxia)
Trastornos del sistema hemolinfático	
Rara	Inhibición del factor IX ^a
Trastornos vasculares	
Rara	Flebitis en el sitio IV
Trastornos del Sistema Nervioso central	
Infrecuente	Mareos, cefaleas
Rara	Temblor, somnolencia
Trastornos renales y urinarios	
Rara	Infarto renal ^b
Trastornos cardíacos	
Rara	Hipotensión, taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Rara	Distress respiratorios
Muy rara	Tos seca



Enero 2010

Trastornos gastrointestinales

Infrecuente	Náuseas
Rara	Vómitos

Piel

Rara	Angioedema, celulitis en el sitio de la inyección, urticaria, erupción
------	--

Sentidos

Infrecuente	Alteración del gusto
-------------	----------------------

Trastornos generales y en el sitio de la administración

Infrecuente	Reacción en el sitio de la inyección (por ejemplo, prurito en el sitio de la infusión, eritema en el sitio de la infusión), dolor en el sitio de la infusión (incluido irritación en el sitio de la infusión)
Rara	Fiebre

^a Formación de inhibidores transitorios de título bajo

^b El infarto renal se desarrolló en un paciente con anticuerpos positivos para hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFIX por un episodio de sangrado. La relación de infarto con la administración previa de BeneFIX es incierta.

En algunos casos, las reacciones de hipersensibilidad derivaron en anafilaxia severa. Las reacciones adversas se manifestaron en estrecha relación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Si se produjeran reacciones alérgicas/anafilácticas, la administración de BeneFix deberá interrumpirse de inmediato. En caso de reacciones alérgicas severas, se deberá considerar la aplicación de medidas hemostáticas alternativas. El tratamiento dependerá de la naturaleza y severidad de los efectos adversos. Aún no se ha dilucidado la etiología de las reacciones alérgicas a BeneFix y a otros productos de factor IX.

Si se produjera alguna reacción adversa considerada como relacionada con la administración de BeneFIX, deberá reducirse la velocidad de infusión o suspender la infusión.

Doce días después de una dosis de BeneFIX administrada por un episodio hemorrágico, un paciente con anticuerpos positivos para hepatitis C presentó infarto renal. La relación del infarto con la administración de BeneFIX es incierta. El paciente continuó el tratamiento con BeneFIX.

RM

CDS Versión 11.0

Enero 2010

Doce días después de una dosis de BeneFix administrada por un episodio hemorrágico, un paciente con anticuerpos positivos para hepatitis C presentó infarto renal. La relación del infarto con la administración de BeneFix es incierta. El paciente continuó el tratamiento con BeneFix.

Los pacientes con hemofilia B. pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores).

En 1 de 65 pacientes tratados con BeneFix, que habían recibido anteriormente productos hemoderivados (incluidos 9 pacientes que participaron únicamente en el estudio quirúrgico) se detectó un inhibidor transitorio de título bajo, clínicamente importante (título máximo de 1,5 UB). Este paciente pudo continuar el tratamiento con BeneFix sin aumento anamnésico del inhibidor o anafilaxia.

Según los resultados del estudio en pacientes no tratados previamente, 2/63 desarrollaron títulos altos de inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos pacientes presentaron manifestaciones alérgicas en relación temporal con el desarrollo de inhibidores.

Experiencia post comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas post comercialización con BeneFIX, así como también con productos de factor IX derivados del plasma: recuperación insuficiente de factor IX, respuesta terapéutica insatisfactoria, desarrollo de inhibidores, anafilaxia, disnea, hipotensión y trombosis.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de BeneFIX por infusión continua. Se han presentado informes después de la comercialización de eventos trombóticos, incluido síndrome potencialmente mortal de vena cava superior (VCS) en neonatos críticos, mientras recibían una infusión continua de BeneFIX a través de un catéter venoso central. También se han informado casos de tromboflebitis periférica y trombosis venosa profunda. En algunos casos, BeneFIX se administró por infusión continua, que no es un método de administración aprobado.

Si se produjera alguna reacción adversa considerada como relacionada con la administración de BeneFIX, se deberá reducir la velocidad de infusión o suspender la infusión.

SOBREDOSIS

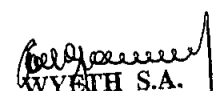
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Hospital de Pediatría "Dr. Garrahan" (011) 4943-1455

RA
CW
A


WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA

7963



CDS Versión 11.0

16 (16)

Enero 2010

MANTENGASE EN HELADERA ENTRE 2 °C Y 8 °C. NO CONGELAR.

Antes de la fecha de vencimiento puede mantenerse a temperatura ambiente (que no exceda los 25 °C), hasta 6 meses.

MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACION

BeneFix 250 UI, 500 UI y 1000 UI se presenta en estuches con 1 frasco-ampolla de producto, 1 jeringa prellenada con diluyente, 1 dispositivo adaptador estéril, 1 juego de infusión estéril, 2 gasas embebidas en alcohol, 1 apósito adhesivo y 1 gasa seca.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 48.603

Directora Técnica: Mirta G. Carneiro - Farmacéutica

Elaborado por:

Wyeth Pharma S.A., Algete, Madrid, España.

RIA

CSA

Wyeth

Importado por:

Wyeth S.A.

Ing. E. Butty 275 - Piso 7° - C1001AFA Bs. As.

Tel. (011) 4 317-1600

FECHA DE ÚLTIMA REVISIÓN:

Mirta G. Carneiro
WYETH S.A.
MIRTA G. CARNEIRO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TECNICA - APODERADA