



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** 1-47-2002-42-21-8

---

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-42-21-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL solicita autorización de los nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada BENEFIX / FACTOR DE COAGULACIÓN IX (RECOMBINANTE), autorizada por el Certificado N° 48.603.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a PFIZER SRL los nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada BENEFIX / FACTOR DE COAGULACIÓN IX (RECOMBINANTE), autorizada por el Certificado N° 48.603,

adjuntados como IF-2021-08585573-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 48.603, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-42-21-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2021.02.22 12:19:36 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.02.22 12:19:39 -03:00

## **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 500 UI Estuche

con:

Un frasco-ampolla conteniendo Factor de Coagulación IX (rFIX) 500 UI. Glicina, sacarosa, L-histidina, Polisorbato 80. Una jeringa prellenada con disolvente: Solución de cloruro de sodio al 0,234%

Benefix 1000 UI Estuche

con:

Un frasco-ampolla conteniendo Factor de Coagulación IX (rFIX) 1000 UI. Glicina, sacarosa, L-histidina, Polisorbato 80. Una jeringa prellenada con disolvente: Solución de cloruro de sodio al 0,234%

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. 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.

### **ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Factor IX de coagulación sanguínea. Código ATC: B02BD04.

### **INDICACIONES**

Benefix, es un factor de coagulación humano indicado en adultos y niños con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX o enfermedad de Christmas) para:

- tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos
- manejo perioperatorio del sangrado
- profilaxis rutinaria para reducir la frecuencia de los episodios de sangrado

### **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS Mecanismo**

#### **de acción**

Benefix reemplaza temporalmente el factor IX de coagulación faltante que se necesita para una hemostasia eficaz.

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

LLD\_Arg\_USPIv12\_26Jun2020\_v1

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.

### Farmacodinamia

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 tiempo de tromboplastina parcial activada (TPPa) se prolonga en personas con hemofilia B. El tratamiento con concentrado de factor IX puede normalizar el TPPa reemplazando temporalmente el factor IX. La administración de Benefix aumenta los niveles plasmáticos de factor IX y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación en estos pacientes.

### Farmacocinética

En un estudio farmacocinético cruzado y aleatorizado, Benefix reconstituido con el diluyente de cloruro de sodio al 0,234 % demostró ser bioequivalente a Benefix previamente comercializado (reconstituido con agua estéril para inyección) en 24 pacientes previamente tratados ( $\geq 12$  años) a una dosis de 75 UI/kg.

Además, se realizó un seguimiento de los parámetros farmacocinéticos en 23 pacientes tratados previamente después de la administración repetida de Benefix durante seis meses y se encontró que no habían cambiado en comparación con los obtenidos en la evaluación inicial. En la tabla 1 se presenta un resumen de los datos farmacocinéticos:

Tabla 1: Estimaciones de parámetros farmacocinéticos para Benefix (75 UI/kg) al inicio y al mes 6 en pacientes con Hemofilia B previamente tratados

Parámetro	Inicio del estudio N=24 medio $\pm$ DS	Mes 6 N=23 medio $\pm$ DS
C <sub>max</sub> (UI/dl)	54,5 $\pm$ 15,0	57,3 $\pm$ 13,2
ABC <sub>∞</sub> (UI-hr/dl)	940 $\pm$ 237	923 $\pm$ 205
t <sub>1/2</sub> (hr)	22,4 $\pm$ 5,3	23,8 $\pm$ 6,5
CL (mL/hr/kg)	8,47 $\pm$ 2,12	8,54 $\pm$ 2,04
Recuperación (UI/dl por UI/kg)	0,73 $\pm$ 0,20	0,76 $\pm$ 0,18

Abreviaturas: ABC<sub>∞</sub> = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero hasta el infinito; C<sub>max</sub> = concentración máxima; t<sub>1/2</sub> = vida media de eliminación plasmática; CL = clearance; DS = desviación estándar.

### Pacientes pediátricos (<12 años)

Se desarrolló un modelo farmacocinético poblacional utilizando datos recopilados en pacientes de 7 meses a 60 años que recibieron dosis únicas de Benefix que variaron de 50 a 75 UI/kg. Los parámetros estimados utilizando el modelo final de 2 compartimentos se muestran en la Tabla 2. Los lactantes y los niños tuvieron mayor clearance, mayor volumen de distribución, vida media más corta y menor recuperación que los adolescentes y adultos.

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos medios  $\pm$  DS derivados del análisis farmacocinético poblacional

Grupo de edad	Infantes (<2 años)	Niños		Adolescentes y adultos ( $\geq 12$ años de edad)
		2 a < 6 años	6 a < 12 años	
Número de sujetos	7	16	1	43
Clearance (mL/h/kg)	13,1 $\pm$ 2,1	13,1 $\pm$ 2,8	15,5	8,4 $\pm$ 2,4

LLD\_Arg\_USPIv12\_26Jun2020\_v1

Vss (ml/kg)	252 ± 35	257 ± 25	303	229 ± 57
Vida media (h)	15,6 ± 1,2	16,7 ± 1,9	16,3	23,1 ± 4,4
Recuperación (UI/dL por UI/kg)	0,61 ± 0,10	0,60 ± 0,08	0,47	0,72 ± 0,19

Abreviaturas: DS = desviación estándar; Vss = volumen de distribución en estado estacionario

Los datos de 57 sujetos en el grupo de pacientes no tratados previamente que se sometieron a pruebas de recuperación repetidas durante hasta 60 meses demostraron que la recuperación promedio fue constante a lo largo del tiempo, como se muestra en la Figura 1.

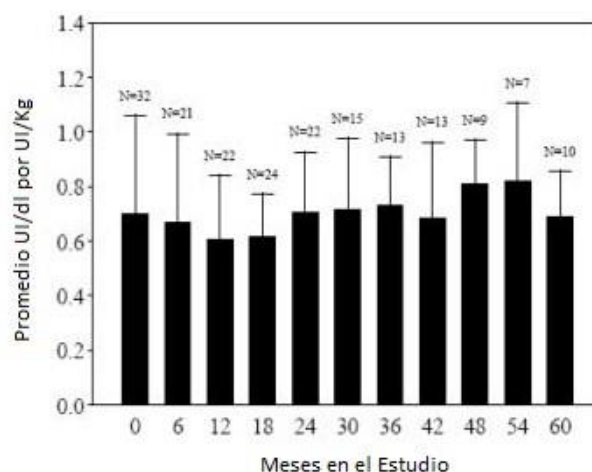


Figura 1. Recuperación promedio a lo largo del tiempo

#### POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION

Cada frasco ampolla de Benefix tiene la potencia del Factor IX recombinante (rFIX) en las Unidades Internacionales (UI) indicadas en el frasco ampolla.

El tratamiento deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia B. La dosis y duración del tratamiento con Benefix dependen de la severidad de la deficiencia de factor IX, localización y grado de la hemorragia y estado clínico del paciente, edad y la recuperación del factor IX.

La dosis de Benefix puede diferir de la de los productos de factor IX derivados del plasma (ver Propiedades Farmacológicas). Los sujetos en el extremo inferior de la recuperación de factor IX observada pueden requerir un ajuste de la dosis de Benefix hasta dos veces (2X) la dosis inicial calculada empíricamente para lograr el aumento deseado en la actividad del factor IX circulante.

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. 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.

#### Cálculo de la dosis inicial

Se debe utilizar la siguiente fórmula para calcular la dosis inicial de Benefix

Cantidad de UI

Aumento deseado de factor

Recíproca de la recuperación

LLD\_Arg\_USPIv12\_26Jun2020\_v1

$$\text{requeridas de factor IX} = \text{Peso corporal (Kg)} \times \text{IX (\% normal o UI/dl)} \times \text{observada (UI/Kg por UI/dl)}$$

**Recuperación Promedio Adolescentes/Adultos ( $\geq 12$  años)**

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:

$$\text{Cantidad de UI requeridas de factor IX} = \text{Peso corporal (Kg)} \times \text{Aumento deseado de factor IX (\% normal o UI/dl)} \times 1,3 \text{ (UI/Kg por UI/dl)}$$

**Pacientes pediátricos (<12 años)**

En promedio, una unidad internacional de Benefix por kilogramo de peso corporal en niños aumentó la actividad circulante del factor IX en  $0,7 \pm 0,3$  UI/dl (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:

$$\text{Cantidad de UI requeridas de factor IX} = \text{Peso corporal (Kg)} \times \text{Aumento deseado de factor IX (\% normal o UI/dl)} \times 1,4 \text{ (UI/Kg por UI/dl)}$$

Las dosis administradas deben ajustarse a la respuesta clínica del paciente. Los pacientes pueden variar en su farmacocinética (por ejemplo, vida media, recuperación) y respuestas clínicas a Benefix. Aunque la dosis puede estimarse mediante los cálculos anteriores, se recomienda encarecidamente que, siempre que sea posible, se realicen las pruebas de laboratorio adecuadas, incluidas las pruebas de actividad del factor IX en serie.

**Posología para tratamiento a demanda y control de episodios hemorrágicos y manejo perioperatorio**

Tipo de Hemorragia	Actividad Requerida de Factor IX Circulante (% normal 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

### Profilaxis de Rutina

Para la profilaxis a largo plazo contra hemorragias, el régimen recomendado es de 100 UI/kg una vez a la semana. Los niños (<12 años) tienen una menor recuperación, una vida media más corta y un clearance más alto (basado en el kg de peso corporal) en comparación con los adolescentes y los adultos. Ajuste el régimen de dosificación (dosis o frecuencia) según la respuesta clínica del paciente.

### INSTRUCCIONES PARA EL USO

#### Preparación

- Lavarse siempre las manos antes de realizar los siguientes procedimientos
- Durante la reconstitución se deben usar técnicas asépticas (libres de gérmenes y limpias) Todos los componentes usados en la reconstitución y administración de este producto deben ser usados tan pronto 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%)

Si debe preparar más de un frasco-ampolla de Benefix, quite la jeringa de diluyente del dispositivo adaptador, dejando el dispositivo adaptador adherido al frasco-ampolla. Rápidamente adose una jeringa grande 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 dispositivo adaptador.

#### Reconstitución

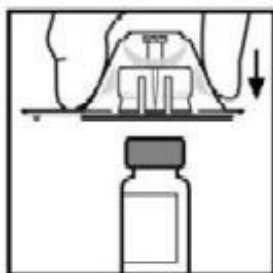
1. Dejar que el frasco-ampolla de Benefix liofilizado y la jeringa prellenada con el diluyente alcancen la temperatura ambiente.
2. Quitar la tapa de plástico del frasco-ampolla de Benefix para dejar libre el centro del tapón de goma.



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.

LLD\_Arg\_USPIv12\_26Jun2020\_v1

4. Retirar la cubierta protectora del envase plástico del adaptador del frasco-ampolla. No sacar el dispositivo 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.



6. Sostener firmemente el émbolo de la jeringa. Evitar tocar el cuerpo del émbolo. Introducir el mismo dentro de la jeringa con diluyente presionando y girando con firmeza.



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

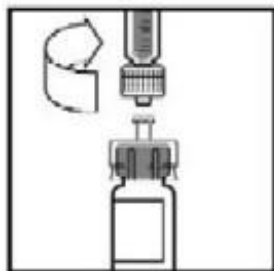


8. Retirar la cubierta protectora del adaptador y desecharlo.

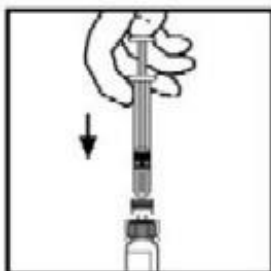




9. Colocar el frasco-ampolla sobre una superficie plana. Conectar el diluyente al adaptador del frasco-ampolla insertando la punta de la jeringa dentro de la abertura del adaptador a medida que presiona y gira la jeringa firmemente en el sentido de las agujas del reloj hasta asegurarse que está conectado.



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



11. Con la jeringa aún adosada al adaptador, mover suavemente el contenido del frasco-ampolla hasta que el polvo se haya disuelto.
12. Invertir el frasco ampolla y lentamente retirar la solución hacia la jeringa.
13. Separar la jeringa del adaptador del frasco ampolla desenroscando suavemente la jeringa en sentido antihorario. Descartar el frasco ampolla con el adaptador adjunto.
14. La solución reconstituida debe ser transparente e incolora. Si no es así, descartar y usar un kit nuevo. Si la solución no se va a utilizar inmediatamente, volver a tapar la jeringa. No toque la punta de la jeringa ni el interior de la tapa.

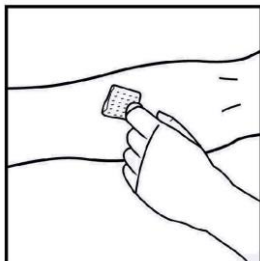
Benefix debe administrarse dentro de las 3 horas de su reconstitución. Durante ese tiempo puede ser mantenido a temperatura ambiente.

*Nota:* Benefix, una vez reconstituido, contiene polisorbato-80, que aumenta la velocidad de extracción de di-(2etilhexil) 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*.

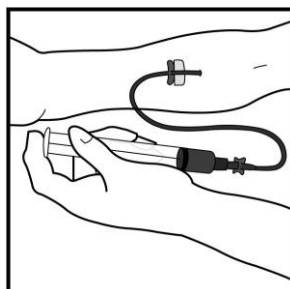
#### Administración (inyección intravenosa)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración por infusión continua (ver Advertencias y Precauciones).

- Inspeccione la solución Benefix en busca de partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.
  - 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.
  - No mezcle ni administre Benefix en el mismo tubo o recipiente con otros medicamentos.
1. Conectar la jeringa al extremo con cierre Luer del catéter del equipo de infusión proporcionado.
  2. Aplicar un torniquete y preparar el sitio de aplicación de la inyección limpiando muy bien la piel con una gasa embebida en alcohol suministrada en el kit.



3. Realizar una venopunción. Insertar la aguja conectada al catéter del equipo de infusión en la vena y retirar 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.



*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 LLD\_Arg\_USPIv12\_26Jun2020\_v1

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.

Una vez finalizado el tratamiento con Benefix, retirar y descartar el equipo de infusión. Desechar toda la solución no utilizada, los frascos-ampolla vacíos y las agujas y jeringas usadas en un recipiente apropiado.

### **CONTRAINDICACIONES**

Benefix está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad potencialmente mortal inmediata, incluyendo anafilaxia a alguno de los componentes de la formulación, incluyendo los pacientes con conocida hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES Reacciones de hipersensibilidad**

Se ha informado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgicas, incluyendo anafilaxia con Benefix que se han manifestado como prurito, erupción, urticaria, hinchazón facial, mareos, hipotensión, náuseas, opresión en el pecho, tos, disnea, sibilancia, rubor, malestar general y fatiga. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en estrecha asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX.

Vigile de cerca a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las primeras fases de la exposición inicial al producto. Debido al potencial de reacciones alérgicas con los concentrados de factor IX, realice las administraciones iniciales (aproximadamente 10 a 20) de factor IX bajo supervisión médica donde se pueda brindar la atención médica adecuada para las reacciones alérgicas. 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.

Benefix contiene trazas de proteínas de hámster (CHO). Los pacientes tratados con este producto pueden desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamíferos no humanos.

### **Complicaciones tromboembólicas**

Ha habido informes posteriores a la comercialización de eventos tromboticos en pacientes que recibieron Benefix en infusión continua a través de un catéter venoso central, incluido el síndrome de vena cava superior (VCS) que amenaza la vida en recién nacidos críticamente enfermos (ver Reacciones Adversas). No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de Benefix por infusión continua.

### **Síndrome nefrótico**

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 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.

### **Anticuerpos Neutralizantes**

Se han detectado anticuerpos neutralizantes (inhibidores) de actividad luego de la administración de Benefix. Los pacientes que emplean Benefix deberán ser controlados por posible desarrollo de inhibidores del factor IX mediante observaciones clínicas apropiadas y análisis de laboratorio.

Si no se alcanzan los niveles esperados de actividad del factor IX en plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis esperada, realice un ensayo que mida la concentración del inhibidor del factor IX.

Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden presentar mayor riesgo de reacciones severas de hipersensibilidad o anafilaxia con cada tratamiento posterior con factor IX. Los pacientes con reacciones alérgicas deberán ser evaluados

para detectar presencia de inhibidores y vigilarlos estrechamente para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad aguda, particularmente durante las primeras etapas de la exposición inicial al producto.

#### **Vigilancia por medio de análisis de laboratorio**

- Controle los niveles de actividad del factor IX en los pacientes mediante el ensayo de coagulación de una etapa para confirmar que se hayan alcanzado y mantenido niveles adecuados de factor IX, cuando esté clínicamente indicado (ver Posología y Forma de Administración).
- Monitorear a los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores si no se alcanzan los niveles plasmáticos de la actividad plasmática esperada del factor IX, o si el sangrado no se controla con la dosis recomendada de Benefix. Determine los niveles plasmáticos del inhibidor del factor IX en Unidades Bethesda (UB).

#### **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS Y DETERIORO DE LA FERTILIDAD**

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.

#### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

##### Embarazo

###### *Resumen del Riesgo*

No hay datos del uso de Benefix en mujeres embarazadas, para informar un riesgo asociado al medicamento. No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Benefix. Se desconoce si Benefix puede afectar la capacidad reproductiva o causar daño fetal, cuando se administra a una mujer embarazada.

##### Lactancia

###### *Resumen del Riesgo*

No hay información sobre la presencia de Benefix en la leche materna, el efecto sobre el lactante y los efectos sobre la producción de leche. Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de Benefix y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado de Benefix o de la condición materna subyacente.

##### Uso pediátrico

La seguridad, eficacia y farmacocinética de Benefix se han evaluado en pacientes pediátricos tratados previamente y no tratados previamente (ver Reacciones adversas). En promedio, se ha observado una recuperación más baja, una vida media más corta y un clearance más alto (basado en kg de peso corporal) en niños menores de 12 años (ver Propiedades Farmacológicas). Puede que sea necesario ajustar la dosis (ver Posología y Forma de Administración).

##### Uso en geriatría

Los ensayos clínicos de Benefix no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. La selección de la dosis para un paciente geriátrico debe individualizarse (ver Posología y Forma de Administración).

#### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas más graves son reacciones de hipersensibilidad sistémica, que incluyen broncoespasmos y/o hipotensión y anafilaxia y el desarrollo de títulos altos de inhibidores que requieren tratamientos alternativos a la terapia de reemplazo del factor IX.

Las reacciones adversas más comunes observadas en los ensayos clínicos (frecuencia > 5% de los pacientes tratados previamente o de los pacientes no tratados previamente) fueron fiebre, tos, cefalea, mareos, náuseas, reacción en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de la inyección y reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la piel (por ejemplo, erupción cutánea, urticaria).

### Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Durante los ensayos clínicos abiertos no controlados con Benefix realizados en pacientes previamente tratados, se notificaron 113 reacciones adversas con relación conocida o desconocida con el tratamiento con Benefix en un 38,5% (25 de 65) de los sujetos (algunos sujetos notificaron más de un evento) que recibieron total de 7.573 infusiones. Estas reacciones adversas se resumen en la tabla 3.

Tabla 3: Reacciones Adversas reportadas en pacientes previamente tratados\*

Sistema Corporal	Reacción Adversa	Número de Pacientes (%)
Trastornos del sistema hemolinfático	Inhibición del factor IX <sup>1</sup>	1 (1,5%)
Trastornos del ojo	Visión borrosa	1 (1,5%)
Trastornos Gastrointestinales	Náuseas	4 (6,2%)
	Vómitos	1 (1,5%)
Trastornos generales y en el sitio de la administración	Reacción en el sitio de la inyección	5 (7,7%)
	Dolor en el sitio de la infusión	4 (6,2%)
	Fiebre	2 (3,1%)
Infecciones e Infestaciones	Celulitis en el sitio IV	1 (1,5%)
	Flebitis en el sitio IV	1 (1,5%)
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	7 (10,8%)
	Mareos	5 (7,7%)
	Alteración del gusto	3 (4,6%)
	Temblor	1 (1,5%)
	Somnolencia	1 (1,5%)
Trastornos renales y urinarios	Infarto renal <sup>2</sup>	1 (1,5%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos Seca	1 (1,5%) 1
	Hipoxia	(1,5%) 1
	Opresión en el pecho	(1,5%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción Urticaria	4 (6,2%)
		2 (3,1%)
Trastornos vasculares	Rubor	2 (3,1%)

\* Reacciones Adversas reportadas dentro de las 72 horas de una infusión de Benefix <sup>1</sup>

Formación de inhibidores transitorios de títulos bajos.

<sup>2</sup> El infarto renal se desarrolló en un paciente con anticuerpos de hepatitis C positivo 12 días después de una dosis de Benefix por un episodio hemorrágico. La relación del infarto con la administración previa de Benefix es incierta.

En los 63 pacientes no tratados previamente, que recibieron un total de 5.538 infusiones, se notificaron 10 reacciones adversas en el 9,5% de los pacientes (6 de 63) que tenían una relación conocida o desconocida con Benefix. Estos eventos se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Reacciones Adversas reportadas en pacientes no tratados previamente\*

Sistema Corporal	Reacción Adversa	Número de Pacientes (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Inhibición del factor IX <sup>1</sup>	2 (3,2%)
Trastornos generales y en el sitio de administración	Reacción en el sitio de la inyección	1 (1,6%)
	Escalofríos	1 (1,6%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea (distrés respiratorio)	2 (3,2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Urticaria	3 (4,8%)
	Erupción	1 (1,6%)

\* Reacciones Adversas reportadas dentro de las 72 horas de una infusión de Benefix

<sup>1</sup> 2 sujetos desarrollaron formación de inhibidores de títulos altos durante el tratamiento con Benefix

En un ensayo clínico multicéntrico, prospectivo y abierto con Benefix en donde se administró a 100 UI/kg una vez a la semana, se evaluaron 25 pacientes tratados previamente (expuestos a un producto que contiene factor IX durante  $\geq 100$  días de exposición), con 25 sujetos tratados durante aproximadamente 52 semanas. Las reacciones adversas frecuentes ( $\geq 5\%$ ) fueron cefalea (36%), fiebre (20%) y tos (8%). Ningún sujeto fue retirado del ensayo debido a una reacción adversa. En el ensayo, no se detectaron inhibidores y no se informaron eventos trombóticos o reacciones anafilácticas.

### Inmunogenicidad

En ensayos clínicos con 65 pacientes previamente tratados (definido como tener más de 50 días de exposición), se observó un inhibidor de título bajo en un paciente. El inhibidor fue transitorio, el paciente continuó en el ensayo y tuvo una recuperación normal del factor IX al finalizar el ensayo (aproximadamente 15 meses después de la detección del inhibidor).

En ensayos clínicos con pacientes pediátricos no tratados previamente, se observó desarrollo de inhibidores en 2 de 63 pacientes (3,2%), ambos eran inhibidores de títulos altos ( $>5$  UB) detectados después de 7 y 15 días de exposición, respectivamente. Ambos pacientes fueron retirados del ensayo.

En un ensayo clínico de 25 pacientes previamente tratados, con Benefix administrado a 100 UI/kg una vez a la semana, no se detectaron inhibidores.

La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede verse influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Benefix con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede resultar engañosa.

### Complicaciones tromboembólicas

Todos los sujetos que participaron en los ensayos de pacientes tratados previamente, pacientes no tratados previamente y pacientes quirúrgicos fueron monitoreados para detectar evidencia clínica de trombosis. No se informaron complicaciones trombóticas en pacientes no tratados previamente o sujetos quirúrgicos. Un sujeto en el grupo de pacientes previamente tratados experimentó un infarto renal (ver Tabla 3). Se obtuvieron estudios de laboratorio de LLD\_Arg\_USPIv12\_26Jun2020\_v1

trombogenicidad (fibrinopéptido A y fragmento de protrombina 1 + 2) en 41 pacientes previamente tratados y 7 sujetos quirúrgicos antes de la infusión y hasta 24 horas después de la infusión. Los resultados de estos estudios no fueron concluyentes. De los 29 sujetos en el grupo de pacientes previamente tratados en los que se observó que tenían niveles elevados de fibrinopéptido A después de la infusión de Benefix, 22 también tenían niveles elevados al inicio. Los sujetos del grupo quirúrgico no mostraron evidencia de un aumento significativo en la activación de la coagulación.

#### *Experiencia post comercialización*

Se han informado las siguientes reacciones adversas post comercialización con Benefix: recuperación insuficiente de factor IX, respuesta terapéutica insatisfactoria, desarrollo de inhibidores (ver Propiedades Farmacológicas), anafilaxia (ver Advertencias y Precauciones), angioedema, disnea, hipotensión y trombosis.

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. 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 (ver Posología y Forma de Administración).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración de Benefix por infusión continua (ver Advertencias y Precauciones).

#### **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

#### **CONSERVACIÓN**

Conservar 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.

#### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**No utilizar después de la fecha de vencimiento.**

#### **PRESENTACION**

Benefix 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: Sandra B. Maza – Farmacéutica Elaborado por: Wyeth Pharma S.A., Algete, Madrid, España.

Importado por: Pfizer S.R.L. Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires.

LLD\_Arg\_USPIv12\_26Jun2020\_v1

Fecha de última revisión:  
LPD: 26/Junio/2020

LLD\_Arg\_USPIv12\_26Jun2020\_v1





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Informe gráfico**

**Número:**

**Referencia:** PROSPECTO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.01.30 14:57:31 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.01.30 14:57:32 -03:00