



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000251-23-7

VISTO el expediente 1-47-2002-000251-23-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. solicita la baja de elaborador alternativo ya aprobado, autorización de modificación de actividad de elaborador alternativo, autorización de nueva presentación, rótulo, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RIXUBIS / FACTOR IX DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.063.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

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

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Dase de baja a la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. un elaborador alternativo ya aprobado para la Especialidad Medicinal denominada RIXUBIS / FACTOR IX DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.063: “BAXALTA BELGIUM MANUFACTURING S.A., Boulevard René Branquart 80, Lessines, Bélgica (Elaborador responsable de acondicionamiento secundario)”.

ARTICULO 2°.- Autorízase a la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. la modificación de actividad de un elaborador alternativo para la Especialidad Medicinal denominada RIXUBIS / FACTOR IX DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.063: “BAXALTA US INC, 1700 Rancho Conejo Boulevard, Thousand Oaks, California, Estados Unidos de América (Elaboración de Producto terminado y acondicionamiento primario y secundario)”.

ARTICULO 3°.- Autorízase a la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. la nueva presentación para la Especialidad Medicinal denominada RIXUBIS / FACTOR IX DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.063, que en lo sucesivo será: “Cada envase de RIXUBIS contiene, 1 vial de una dosis conteniendo polvo liofilizado, en alguna de las presentaciones de 250 UI, 500 UI, 1000 UI, 2000 UI y 3000 UI; 1 vial conteniendo agua para inyectables; 1 dispositivo de reconstitución BAXJECT II, 1 jeringa Luer Lock de 10 ml, 1 equipo de infusión mariposa con alas estéril de 25G y 2 torundas con alcohol”.

ARTICULO 4°.- Autorízase a la firma TAKEDA ARGENTINA S.A. los nuevos rótulo, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RIXUBIS / FACTOR IX DE COAGULACIÓN RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.063, que constan como documentos IF-2023-80607944-APN-DECBR#ANMAT, IF-2023-80607841-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-80607689-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.063 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 6°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, rótulo, prospecto e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000251-23-7

mdg

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.07.31 15:36:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.31 15:36:25 -03:00

Proyecto de Rótulos

Proyecto de rótulo primario (vial de Rixubis)

RIXUBIS 250 UI/500UI/1000UI/2000UI/3000UI
Factor IX de coagulación Recombinante
Polvo liofilizado inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

Contenido: 250 UI/500UI/1000UI/2000UI o 3000UI de polvo liofilizado.

Conservación: Conservar refrigerado (2° a 8°C) o a temperatura ambiente (sin exceder los 30°C). No congelar.

Lote:

Vto.:

Proyecto de rótulo primario (vial de diluyente)

Agua para inyectables 5ml

Para reconstitución de Rixubis

Envase para una dosis

Estéril

Conservar refrigerado (2° a 8°C) o a temperatura ambiente (sin exceder los 30°C). No congelar.

Lote:

Vto.:

Proyecto de Rótulos

Proyecto de rótulo secundario

RIXUBIS 250 UI/500UI/1000UI/2000UI/3000UI
Factor IX de coagulación Recombinante
Polvo liofilizado inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

Composición: Principio Activo: Factor IX de coagulación Recombinante 250 UI/500 UI/1000UI/2000UI/3000UI

Excipientes (cantidad máxima al momento de la reconstitución): L-Histidina 20 mM; Cloruro de sodio 60 mM; Cloruro de calcio 4 mM; Manitol 110 mM; Sacarosa 35 mM; Polisorbato 80 0,005 %.

Contenido: 1 vial de una dosis conteniendo 250 UI/500 UI/1000UI/2000UI o 3000UI de polvo liofilizado, 1 vial conteniendo 5 ml de agua para inyectables y 1 dispositivo de reconstitución sin aguja BAXJECT II.

Posología y Modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar refrigerado (2° a 8°C) o a temperatura ambiente (sin exceder los 30°C). No congelar.

La estabilidad química y física necesaria para su uso se ha demostrado durante 3 horas a una temperatura no superior a 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones y los tiempos de almacenamiento necesarios para su uso serán responsabilidad del usuario. No refrigerar.

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

Dirección Técnica: Sonia Sutter – Farmacéutica

Elaboradores:

Principio Activo: Takeda Manufacturing Austria AG, Orth, Austria o Takeda Manufacturing Singapore Pte. ltd, Singapur.

Producto Terminado y acondicionamiento secundario: Baxalta US Inc., Thousand Oaks, California, EE.UU.

Importado y Comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Lote:

Vto.:

Proyecto de Rótulos

Proyecto de rótulo secundario alternativo

RIXUBIS 250 UI/500UI/1000UI/2000UI/3000UI
Factor IX de coagulación Recombinante
Polvo liofilizado inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

Composición: Principio Activo: Factor IX de coagulación Recombinante 250 UI/500 UI/1000UI/2000UI/3000UI

Excipientes (cantidad máxima al momento de la reconstitución): L-Histidina 20 mM; Cloruro de sodio 60 mM; Cloruro de calcio 4 mM; Manitol 110 mM; Sacarosa 35 mM; Polisorbato 80 0,005 %.

Contenido: 1 vial de una dosis conteniendo 250 UI/500 UI/1000UI/2000UI o 3000UI de polvo liofilizado, 1 vial conteniendo 5 ml de agua para inyectables, 1 dispositivo de reconstitución sin aguja BAXJECT II, 1 jeringa Luer Lock de 10 ml, 1 equipo de infusión mariposa con alas, estéril, de 25 G y 2 torundas con alcohol.

Posología y Modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Conservación: Conservar refrigerado (2° a 8°C) o a temperatura ambiente (sin exceder los 30°C). No congelar.

La estabilidad química y física necesaria para su uso se ha demostrado durante 3 horas a una temperatura no superior a 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones y los tiempos de almacenamiento necesarios para su uso serán responsabilidad del usuario. No refrigerar.

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

Dirección Técnica: Sonia Sutter – Farmacéutica

Elaboradores:

Principio Activo: Takeda Manufacturing Austria AG, Orth, Austria o Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd, Singapur.

Producto Terminado y acondicionamiento secundario: Baxalta US Inc., Thousand Oaks, California, EE.UU.

Importado y Comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Lote:

Vto.:

Proyecto de rótulos RIXUBIS Vs.4.0 Revisión 03/23

Página 3 de 3



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Rotulo RIXUBIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.12 15:46:24 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.12 15:46:25 -03:00

Proyecto de Prospecto

RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 y 3000 UI Factor IX de coagulación Recombinante Polvo liofilizado inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

COMPOSICION

Componente	Reconstituido con 5 ml de (AEPI) [SWFI]
<u>Principio activo:</u>	
Factor IX de Coagulación [recombinante]	250 – 500 – 1000 – 2000 – 3000 UI
<u>Excipientes (cantidad máxima al momento de la reconstitución)</u>	
L-Histidina	20 mM
Cloruro de sodio	60 mM
Cloruro de calcio	4 mM
Manitol	110 mM
Sacarosa	35 mM
Polisorbato 80	0,005%

FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

El polvo es de color blanco o casi blanco. El disolvente es transparente e incoloro.

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

Mecanismo de acción

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.

Proyecto de Prospecto

Efectos farmacodinámicos

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 \leq 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 $3,5 \pm 1,00$ meses (mediana 3,4, oscilando entre 1,2 y 5,1 meses), la tasa de hemorragia anual media total fue de $33,9 \pm 17,37$ 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 \leq 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.

Proyecto de Prospecto

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

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.

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 ± 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).

Proyecto de Prospecto

Parámetro	RIXUBIS Estudio inicial con grupos cruzados (N = 25)	RIXUBIS Evaluación repetida (N = 23)
Área bajo la curva 0-72 h (UI.h/dl) ^a Media ± DE Mediana (intervalo)	1067,81±238,42 1108,35 (696,07-1571,16)	1156,15±259,44 1170,26 (753,85-1626,81)
Recuperación incremental a C _{máx} (UI/dl:UI/kg) ^b Media ± DE Mediana (intervalo)	0,87±0,22 0,88 (0,53-1,35)	0,95±0,25 0,93 (0,52-1,38)
Vida Media (h) Media ± DE Mediana (intervalo)	26,70±9,55 24,58 (15,83-52,34)	25,36±6,86 24,59 (16,24-42,20)
C _{máx} (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 _{ss} ^c (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)

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

^b Calculada como (C_{máx} valor basal de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, donde C_{máx} es la medida máxima de factor IX tras la perfusión.

^c 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).

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

Proyecto de Prospecto

Mediana (intervalo)					
------------------------	--	--	--	--	--

^a Calculado como (C30 min valor basal del factor IX) dividido por la dosis en UI/kg, donde C_{30min} es la medida del factor IX 30 minutos después de la infusión.

^b Si no coincide con la visita de la Semana 26.

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

Los 23 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 (\pm DE) y medianas de RIXUBIS en el conjunto de análisis completo (n=23) fue de $75,50 \pm 3,016$ y $75,25$ UI/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).

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

^a Área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo desde el momento 0 hasta el infinito.

^b 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).

Proyecto de Prospecto

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

^a Calculada como ($C_{30 \text{ min}}$ valor basal de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, donde $C_{30 \text{ min}}$ 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:

Recuperación incremental 30 minutos después de la perfusión	PK (ED 1) Todos (N = 10)	Semana 5 Todos (N = 11)	Semana 13 Todos (N = 10)	Semana 26 Todos (N = 10)
(UI/dl: UI/kg) ^a	0,59 ± 0,13	0,63 ± 0,10	0,68 ± 0,12	0,65 ± 0,13
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)

^a Calculada como ($C_{30 \text{ min}}$ valor basal de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, donde $C_{30 \text{ min}}$ 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:

Recuperación incremental 30 minutos después de la perfusión	PK (ED 1) Todos (N = 12)	Semana 5 Todos (N = 12)	Semana 13 Todos (N = 11)	Semana 26 Todos (N = 11)
(UI/dl: UI/kg) ^a	0,73 ± 0,16	0,73 ± 0,13	0,73 ± 0,14	0,8 ± 0,14
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)

^a Calculada como ($C_{30 \text{ min}}$ valor basal de factor IX) dividida por la dosis en UI/kg, donde $C_{30 \text{ min}}$ es la medida de factor IX 30 minutos después de la perfusión.

Datos preclínicos de seguridad

RIXUBIS no tuvo efectos trombogénicos a una dosis de 750 UI/kg en un modelo de estasis de conejo (test de Wessler).

RIXUBIS no causó ninguna reacción adversa clínica, respiratoria o cardiovascular hasta 450 UI/kg en monos cynomolgus.

No se han llevado a cabo investigaciones sobre la carcinogenicidad, alteración de la fertilidad y desarrollo fetal.

RIXUBIS fue bien tolerado en los estudios de toxicidad en una sola dosis y dosis repetidas realizados en ratones, ratas y monos cynomolgus con dosis de hasta 7500 UI/kg (una sola dosis) y 750 UI/kg (aplicación repetida).

Proyecto de Prospecto

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

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.

Población adulta

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 0,9 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:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (%) o (UI/dl) x 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:

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

Proyecto de Prospecto

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:

Grado de hemorragia / tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) o (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / duración de la terapia (días)
<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

Proyecto de Prospecto

Pacientes de 12 a 17 años de edad:

La posología es la misma para los adultos y la población pediátrica de 12 a 17 años.

Pacientes menores de 12 años de edad:

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:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (%) o (UI/dl) x 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:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (%) 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

Vía Intravenosa.

En caso de autoadministración o administración por un cuidador, es necesario realizar un entrenamiento adecuado.

RIXUBIS se debe administrar a una velocidad que garantice la comodidad del paciente, hasta un máximo de 10 ml/min.

Después de la reconstitución, la solución es transparente, incolora y libre de partículas extrañas y tiene un pH de entre 6,8 y 7,2. La osmolalidad es superior a 240 m osmol/kg.

Sólo se deben usar jeringas luer-lock de plástico con este producto.

RIXUBIS se debe administrar por vía intravenosa después de la reconstitución del polvo con el disolvente suministrado.

- Para la reconstitución, utilice únicamente el disolvente y el dispositivo de reconstitución

Proyecto de Prospecto

(BAXJECT II) incluidos en el envase.

- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer lock y un equipo de infusión mariposa y, por favor, utilice los componentes proporcionados en el kit.
- No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.

Reconstitución

Utilizar técnica aséptica:

1. Si el medicamento se encuentra en la heladera, sacar 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

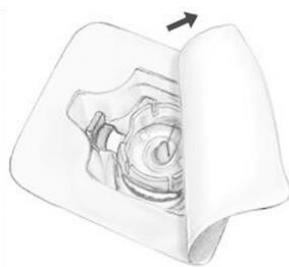


Fig. b



Fig. c



Proyecto de Prospecto

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

Instrucciones para la 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 la jeringa llena al equipo de infusión mariposa con alas.
5. Apuntar la aguja hacia arriba y eliminar cualquier burbuja de aire golpeando suavemente la jeringa con el dedo y empujando lenta y cuidadosamente el aire fuera de la jeringa y la aguja.
6. Aplicar un torniquete y limpiar el lugar de la inyección con una torunda con alcohol.
7. Retirar el protector de seguridad de la aguja. Retirar el protector de la aguja.
8. Introducir la aguja en la vena y retirar el torniquete. Infundir lentamente el medicamento siguiendo las instrucciones del prospecto.
9. Una vez administrado todo el medicamento, girar el protector hacia la aguja y retirar el equipo de infusión. Proteger la aguja deslizando cuidadosamente el pulgar sobre el escudo de seguridad.
10. Utilizar una gasa para aplicar presión en el punto de infusión. Pueden utilizarse curitas si es necesario.
11. Desechar todo el material usado en un contenedor de objetos punzantes. No tirar el material usado a la basura doméstica.

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

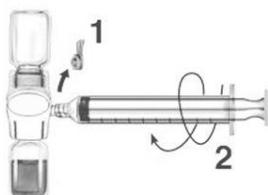
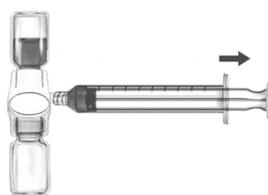


Fig. e



Proyecto de Prospecto

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.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

El kit de administración es para un solo uso.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

A fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se deben registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

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.

Proyecto de Prospecto

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 tromboticas, debe establecerse la vigilancia clínica adecuada para detectar los primeros signos de coagulopatía de consumo y trombotica 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 tromboticos 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

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, es decir, prácticamente no tiene sodio. Dependiendo del peso corporal y de la posología de RIXUBIS, los pacientes podrían recibir más de un vial. Esto se debe tener en consideración si el paciente sigue una dieta baja en sodio.

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.

Población pediátrica

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

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

Embarazo

No existen datos, o estos son limitados, sobre el uso de factor IX en embarazadas. No se han realizado estudios de reproducción en animales con factor IX.

Solo debe utilizarse factor IX durante el embarazo y el periodo de lactancia si está claramente indicado.

Lactancia

Proyecto de Prospecto

Se desconoce si el factor IX o los metabolitos se excretan en la leche materna.

Fertilidad

No hay información sobre los efectos del 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 (ver también sección “Advertencias y Precauciones”).

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 ($\geq 1/10$), 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.

Proyecto de Prospecto

Reacciones adversas al medicamento, de ensayos clínicos y comunicaciones espontáneas		
Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacciones adversas	Frecuencia por paciente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ^{a)}	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia	Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en una extremidad	Frecuentes

a) 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.

CONSERVACIÓN

Conservar refrigerado (2° a 8°C) o a temperatura ambiente (sin exceder los 30°C. No congelar.

Una vez reconstituido, la estabilidad química y física necesaria para su uso se ha demostrado durante 3 horas a una temperatura no superior a 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones y los tiempos de almacenamiento necesarios para su uso serán responsabilidad del usuario. No refrigerar. No utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el estuche o vial.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han caracterizado los efectos de dosis de RIXUBIS superiores a las recomendadas. Ante la eventualidad de una sobredosis 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

PRESENTACIONES

Cada envase de RIXUBIS contiene:

Proyecto de Prospecto

- 1 vial de una dosis conteniendo 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI de polvo liofilizado;
- 1 vial conteniendo 5 ml de agua para inyectables;
- 1 dispositivo de reconstitución sin aguja BAXJECT II;
- 1 jeringa Luer Lock de 10 ml;
- 1 equipo de infusión mariposa con alas, estéril, de 25G;
- 2 torundas con alcohol.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Elaboradores:

Principio Activo: Takeda Manufacturing Austria AG, Orth, Austria o Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd., Singapur.

Producto Terminado y acondicionamiento secundario: Baxalta US Inc., Thousand Oaks, California, EE.UU.

Importado y Comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Directora Técnica: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Última revisión:

Disposición:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto RIXUBIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.12 15:46:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.12 15:46:17 -03:00

Proyecto de Información para el paciente

Información para el paciente

RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 y 3000 UI Factor IX de coagulación Recombinante Polvo liofilizado inyectable

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es RIXUBIS y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar RIXUBIS
3. Cómo usar RIXUBIS
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de RIXUBIS
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es RIXUBIS y para qué se utiliza

RIXUBIS contiene el principio activo nonacog gamma y es un factor IX humano de coagulación. El Factor IX es un componente normal de la sangre humana necesario para su correcta coagulación.

RIXUBIS se utiliza en pacientes con hemofilia B (enfermedad de Christmas, un trastorno hereditario de la sangre causado por una deficiencia de factor IX). Actúa sustituyendo el factor IX que falta para permitir que la sangre del paciente se coagule.

RIXUBIS se utiliza para el tratamiento y la prevención de hemorragias en pacientes con hemofilia B de todos los grupos de edad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar RIXUBIS

No use RIXUBIS:

Proyecto de Información para el paciente

- Sí es alérgico a nonacog gamma o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Sí es alérgico a las proteínas de hámster.

Advertencias y precauciones

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con RIXUBIS. Detenga la infusión y póngase en contacto inmediatamente con su médico o busque atención médica urgente si experimenta los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad/alergia como habón urticarial, erupción, tirantez en el pecho, sibilancia, presión arterial baja o anafilaxia (reacción alérgica grave que puede ocasionar dificultad para tragar y/o respirar, cara y/o manos rojas o hinchadas).

Es posible que su médico deba tratarle inmediatamente en caso de estas reacciones. Es posible que su médico también le realice un análisis de sangre para comprobar si ha desarrollado anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores) frente al medicamento, ya que los inhibidores pueden desarrollarse junto con las alergias. Los pacientes con inhibidores de factor IX pueden tener un mayor riesgo de anafilaxia durante el tratamiento posterior con factor IX.

Consulte inmediatamente a su médico si la hemorragia no se detiene de la manera esperada o si experimenta un aumento significativo del uso de RIXUBIS para controlar una hemorragia. Su médico le realizará un análisis de sangre para comprobar si ha desarrollado anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores) frente a RIXUBIS. El riesgo de desarrollar inhibidores es mayor en pacientes a los que no se ha tratado anteriormente con un medicamento sustituto de factor IX o en las primeras fases del tratamiento, es decir, en el caso de niños pequeños.

La producción de factor IX en el cuerpo la controla el gen de factor IX. Los pacientes que tienen mutaciones específicas de su gen de factor IX, como por ejemplo una eliminación mayor, tal vez tengan más probabilidades de tener inhibidores de factor IX y una reacción alérgica en las primeras fases con cualquier concentrado de factor IX. Por tanto, si se sabe que usted tiene tal mutación, su médico le controlará con mayor cuidado para detectar signos de una reacción alérgica.

Si padece enfermedad hepática o cardíaca, o si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica importante, informe a su médico, ya que existe un mayor riesgo de complicaciones en la coagulación de la sangre.

Se han notificado casos de trastornos renales (síndrome nefrótico) tras la administración de dosis elevadas de factor IX en pacientes con hemofilia B que tenían inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas.

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.

Uso de RIXUBIS con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento. No se han notificado interacciones de RIXUBIS con otros medicamentos.

Proyecto de Información para el paciente

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. La hemofilia B aparece en muy raras ocasiones en mujeres.

Conducción y uso de máquinas

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

RIXUBIS contiene sodio

Este medicamento contiene 19 mg de sodio por vial, lo que se debe tener en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

3. Cómo usar RIXUBIS

El tratamiento con RIXUBIS lo iniciará por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con hemofilia B.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Su médico decidirá la dosis de RIXUBIS que se le administrará. Esta dosis y la duración dependerán de la gravedad de su deficiencia de factor IX, de la ubicación y la extensión de la hemorragia, así como de su estado clínico, la edad y la rapidez con la que su cuerpo consume el factor IX, que se debe comprobar con regularidad.

Su médico o enfermero le administrarán RIXUBIS mediante infusión intravenosa (IV) después de reconstituir el polvo con el disolvente suministrado. Usted o cualquier otra persona pueden también administrar la inyección de RIXUBIS, pero únicamente después de recibir la formación adecuada.

Reconstitución y administración

- Para la reconstitución, utilice únicamente el disolvente y el dispositivo de reconstitución (BAXJECT II) incluidos en el envase.
- Para la administración se requiere el uso de una jeringa luer lock y un equipo de infusión mariposa y, por favor, utilice los componentes suministrados en el kit.
- No utilizar si el equipo BAXJECT II, el sistema estéril de protección o su envase está dañado o muestra algún signo de deterioro.

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

Proyecto de Información para el paciente

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 turbias o con depósitos.

Fig. a

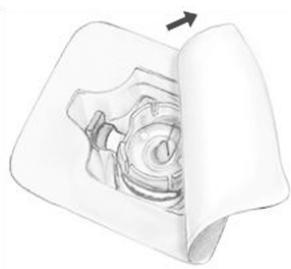


Fig. b



Fig. c



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

Instrucciones para la 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 reconstituída en la parte superior). Introducir la solución reconstituída en la jeringa, tirando del émbolo hacia atrás lentamente (Fig. e).
3. Desconectar la jeringa.
4. Conectar la jeringa llena al equipo de infusión mariposa con alas.
5. Apuntar la aguja hacia arriba y eliminar cualquier burbuja de aire golpeando suavemente la jeringa con el dedo y empujando lenta y cuidadosamente el aire fuera de la jeringa y la aguja.
6. Aplicar un torniquete y limpiar el lugar de la inyección con una torunda con alcohol.

Proyecto de Información para el paciente

7. Retirar el protector de seguridad de la aguja. Retirar el protector de la aguja.
8. Introducir la aguja en la vena y retirar el torniquete. Infundir lentamente el medicamento siguiendo las instrucciones del prospecto.
9. Una vez administrado todo el medicamento, girar el protector hacia la aguja y retirar el equipo de infusión. Proteger la aguja deslizando cuidadosamente el pulgar sobre el escudo de seguridad como se muestra en las imágenes.
10. Utilizar una gasa para aplicar presión en el punto de infusión. Pueden utilizarse curitas si es necesario.
11. Desechar todo el material usado en un contenedor de objetos punzantes. No tirar el material usado a la basura doméstica.

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

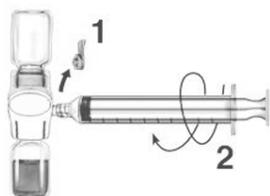
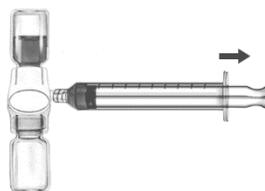


Fig. e



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.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

El kit es para un solo uso.

Si usa más RIXUBIS del que debe

Siga exactamente las instrucciones de administración de RIXUBIS indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico. Si se inyecta una dosis mayor de RIXUBIS de la recomendada, consulte con su médico lo antes posible.

Ante la eventualidad de una sobredosis 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

Proyecto de Información para el paciente

Si olvidó usar RIXUBIS

No se inyecte una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Adminístrese la siguiente inyección como está establecido y continúe como le había indicado su médico.

Si interrumpe el tratamiento con RIXUBIS

No deje de usar RIXUBIS sin consultarlo con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con RIXUBIS. Entre estas reacciones se incluyen sensaciones de ardor y punzadas en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, letargia, inquietud, cosquilleo, habón urticarial, picor y sarpullido, presión arterial baja, frecuencia cardíaca rápida, tirantez en el pecho, sibilancia, hinchazón de la garganta, anafilaxia (reacción alérgica grave), dolor de cabeza, náuseas y vómitos. Consulte inmediatamente a su médico si experimenta estos signos. Es posible que su médico deba tratarle inmediatamente en caso de estas reacciones (ver sección 2 'Advertencias y precauciones').

Se han observado los siguientes efectos adversos con RIXUBIS:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes)

Alteración del gusto

Dolor en las extremidades.

Efectos adversos con frecuencia desconocida (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles)

Reacciones alérgicas (hipersensibilidad).

No se han observado con este medicamento problemas ocasionados por una coagulación excesiva de la sangre (episodios tromboembólicos), pero pueden ocurrir con cualquier producto de factor IX. Entre estos, se incluyen ataques al corazón, coágulos de sangre en las venas o en el pulmón.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos o consultar directamente 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. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de RIXUBIS

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el estuche y la etiqueta del vial. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Proyecto de Información para el paciente

Conservar refrigerado (2° a 8°C) o a temperatura ambiente (sin exceder los 30°C). No congelar.

Una vez reconstituído, la estabilidad química y física necesaria para su uso se ha demostrado durante 3 horas a una temperatura no superior a 30 °C. Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, las condiciones y los tiempos de almacenamiento necesarios para su uso serán responsabilidad del usuario. No refrigerar.

No utilizar después de la fecha de vencimiento impresa en el estuche o vial.

No utilice RIXUBIS si la solución no es incolora y transparente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional Composición de RIXUBIS

El principio activo es nonacog gamma (factor IX humano de coagulación recombinante). Cada vial contiene nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI, correspondientes a una concentración de 50, 100, 200, 400 o 600 UI/ml después de la reconstitución con 5 ml de disolvente.

Los demás componentes del polvo son sacarosa, manitol, cloruro de sodio, cloruro de calcio, L-histidina, polisorbato 80.

Vial de disolvente: 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

RIXUBIS se proporciona como polvo y disolvente para solución inyectable.

El contenido del envase es el siguiente:

- 1 vial de polvo RIXUBIS 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI en un vial de vidrio con un tapón de caucho
- 1 vial de 5 ml de agua esterilizada para preparaciones inyectables en un vial de vidrio con un tapón de caucho
- 1 dispositivo de reconstitución sin aguja BAXJECT II;
- 1 jeringa Luer Lock de 10 ml;
- 1 equipo de infusión mariposa con alas, estéril, de 25G;
- 2 torundas con alcohol.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Proyecto de Información para el paciente

Elaboradores:

Principio Activo: Takeda Manufacturing Austria AG, Orth, Austria o Takeda Manufacturing Singapore Pte. Ltd, Singapur..

Producto Terminado y acondicionamiento secundario: Baxalta US INC, Thousand oaks, California, EEUU.

Importado y Comercializado por: Takeda Argentina S.A., Avenida del Libertador 7208, piso 14, C.A.B.A., Argentina.

Línea de atención al paciente: 0800 266 5287

Directora Técnica: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Última revisión:

Disposición:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente RIXUBIS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.12 15:46:05 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.12 15:45:53 -03:00