

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA

Benefix®
Nonacog alfa
Solución
250, 500, 1000 o 2000 UI
Inyectable

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Benefix®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Nonacog alfa.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución	
El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:	
Nonacog alfa	250, 500, 1000 o 2000 U.I.
Excipiente c.b.p.	
La jeringa con diluyente contiene:	
Cloruro de Sodio	11.93 mg
Agua para la fabricación de inyectables	5.0 mL
Cada almohadilla contiene:	
Alcohol isopropílico c.s.	

Factor IX de coagulación de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Benefix® está indicado para el control y la prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX o enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención del sangrado en entornos quirúrgicos

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades Farmacocinéticas.

En un estudio de farmacocinética aleatorizado, cruzado, Benefix® reconstituido en diluyente de 0.234% de cloruro de sodio mostró equivalencia a Benefix® previamente comercializado (reconstituido con agua estéril inyectable) en los 24 PTP (≥ 12 años) a una dosis de 75 UI/kg. Adicionalmente se siguieron los parámetros farmacocinéticos en 23 de los mismos PTP después de administraciones repetidas de Benefix® durante seis meses y no mostraron cambio a los obtenidos en la evaluación inicial. Tabla 1 presenta un resumen de datos farmacocinéticos.

Tabla 1. Parámetros Farmacocinéticos Estimados para Benefix® (75 IU/kg) Datos Basales y al 6º Mes en Pacientes con Hemofilia B Tratados Previamente		
Parámetros	Datos Basales n = 24 Mediana ± DE	6º Mes n = 23 Mediana ± DE
Cmax (IU/dL)	54.5 ± 15.0	57.3 ± 13.2
ABC _∞ (IU·hr/dL)	940 ± 237	923 ± 205
t _{1/2} (hr)	22.4 ± 5.3	23.8 ± 6.5
CL (mL/hr/kg)	8.47 ± 2.12	8.54 ± 2.04
Recuperación (IU/dL/IU/kg)	0.73 ± 0.20	0.76 ± 0.18

Abreviaciones: ABC_∞ = área bajo la curva de concentración plasmática de tiempo 0 a infinito; Cmax = concentración máxima; t_{1/2} = eliminación de vida media plasmática, CL = eliminación; DE = desviación estándar

MECANISMO DE ACCIÓN

Benefix® contiene factor IX de coagulación (recombinante). El factor IX de coagulación (recombinante) es una glucoproteína de cadena sencilla con una masa molecular aproximada de 55.000 Daltons que es un miembro de la familia de las serin proteasas de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. El factor IX de coagulación (recombinante) es un agente terapéutico recombinante proteico basado en el ADN que tiene características estructurales y funcionales comparables a las del factor IX endógeno. El factor IX se activa por el complejo factor VII/factor tisular en la vía extrínseca así como el factor XIa en la vía intrínseca de coagulación activa el factor IX. El factor IX activado en combinación con el factor VIII activado, activan al factor X. Esto da como resultado la conversión de la protrombina en trombina. La trombina después convierte el fibrinógeno en fibrina y puede formarse un coágulo. La actividad del factor IX está ausente o se reduce en gran medida en los pacientes con hemofilia B y es posible que se requiera del tratamiento de sustitución.

La hemofilia B es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea ligado al sexo, provocado por la disminución de los niveles del factor IX, que causa sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de modo espontáneo o como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante el tratamiento de reemplazo, se incrementan los niveles del factor IX lo que permite la corrección temporal de la deficiencia del factor y de las tendencias hemorrágicas.

Propiedades Farmacodinámicas.

Factor IX de coagulación sanguínea antihemorrágica

Código ATC: B02BD04

En cuatro estudios clínicos de Benefix®, un total de 128 sujetos (56 pacientes tratados previamente [PTP], 9 sujetos que participaron sólo en el estudio quirúrgico y 63 pacientes no tratados previamente [PNTP]) recibieron más de 28 millones de UI administradas durante un periodo de hasta 64 meses. Los estudios incluyeron 121 sujetos VIH negativos y 7 sujetos VIH positivos.

Cincuenta y seis PTP recibieron alrededor de 20.9 millones de UI de Benefix® en dos estudios clínicos. La mediana del número de días de exposición fue de 83.5. Se les dio seguimiento a estos PTP que fueron tratados por episodios hemorrágicos con base en la demanda o para la prevención de sangrado durante una mediana de un intervalo de 24 meses (rango 1 a 29 meses; promedio 23.4 ± 5.34 meses). 55 de estos PTP recibieron una mediana de 42.8 UI/kg (rango 6.5 a 224.6 UI/kg promedio 46.6 ± 23.5 UI/kg) por infusión para los episodios hemorrágicos. Todos los sujetos eran evaluables para eficacia. Un sujeto abandonó el estudio después de un mes de tratamiento debido a que los episodios hemorrágicos eran difíciles de controlar; él no tenía un

inhibidor detectable. La dosis del sujeto no se había ajustado adecuadamente. Los 55 sujetos restantes fueron tratados con éxito. Entre los episodios hemorrágicos que fueron manejados con éxito, se encuentran las hemartrosis y la hemorragia de los tejidos blandos y del músculo. Los datos concernientes a la severidad de los episodios hemorrágicos no se reportaron. El 88% de las infusiones totales administradas para los episodios hemorrágicos se calificaron como respuesta “excelente” o “buena.” El 81% de todos los episodios hemorrágicos fue manejado con una sola infusión de Benefix®. Un sujeto desarrolló un inhibidor de baja titulación, transitorio (titulación máxima de 1.5 UB). Este sujeto había recibido previamente productos derivados del plasma sin antecedentes de desarrollo de inhibidores. Pudo continuar el tratamiento con BeneFIX sin aumento anamnésico ni anafilaxis; no obstante, se requirió aumentar la frecuencia de la administración de Benefix®; en consecuencia, el inhibidor del factor IX del sujeto y su efecto sobre la vida media de Benefix® se resolvieron.

El 41% de los sujetos tuvo mediciones del fibrinopéptido A y del fragmento 1 + 2 de protrombina antes de la infusión, cuatro a ocho horas y luego 24 horas después de la infusión. 29 de los sujetos presentaron elevaciones del fibrinopéptido A con un valor máximo de 35.3 nmol/L (22 de los 29 sujetos tuvieron valores basales elevados). Diez de los sujetos tuvieron elevación del fragmento 1 + 2 de protrombina con un valor máximo de 1.82 nmol/L (tres de los 10 sujetos tuvieron valores basales elevados).

Profilaxis

Un total de 20 PTP fue tratado con Benefix® para la profilaxis secundaria (la administración normal del tratamiento de reemplazo FIX para prevenir hemorragias en pacientes que probablemente ya habían demostrado evidencia clínica de artropatía hemofílica o enfermedad articular) a un cierto intervalo regular durante el estudio con un promedio de 2.0 infusiones por semana. Se les administró a 19 sujetos Benefix® para la profilaxis secundaria de rutina (cuando menos dos veces por semana) con un total de 345 pacientes-meses y una mediana del periodo de seguimiento de 24 meses por sujeto. La dosis promedio usada por estos 19 sujetos fue de 40.3 UI/kg y osciló entre 13 y 78 UI/kg. Un sujeto más fue tratado semanalmente con una dosis promedio de 33.3 UI/kg, durante un periodo de 21 meses. El 93% de las respuestas fueron calificadas como “excelentes” o “eficaces.” Estos 20 PTP recibieron un total de 2,985 infusiones de Benefix® para la profilaxis de rutina. Siete de estos PTP experimentaron un total de 26 episodios hemorrágicos espontáneos en las 48 horas siguientes a la infusión.

Régimen de dosificación semanal 100 UI/kg

En un estudio abierto de 25 pacientes (rango 12-54 años) que comparó el tratamiento a la demanda versus profilaxis cuando se administró a una dosis de 100 UI/kg una vez por semana durante aproximadamente 52 semanas, la tasa de sangrado anualizada (TSA) para el período profiláctico fue significativamente menor ($p < 0.0001$) que la TSA para el período de demanda (media: 3.6 ± 4.6 , mediana: 2.0, min-máx: 0.0-13.8 versus media: 32.9 ± 17.4 , mediana: 33.6, min-máx: 6.1 – 69.0, respectivamente). En un estudio cruzado de etiqueta abierta en pacientes de 6-64 años, de 100 UI/kg una vez por semana (44 pacientes) y de 50 UI/kg dos veces por semana (43 pacientes) con períodos de tratamiento profiláctico de 4 meses, la TSA para los 100 UI/kg el periodo de profilaxis una vez por semana fue de 4.4 ± 10.0 (mediana 0.0) y media 2.8 ± 5.7 (mediana 0.0) para el periodo de profilaxis de 50 UI/kg dos veces por semana.

Se evaluó el manejo de la hemostasia en el entorno quirúrgico. Se han realizado 36 procedimientos quirúrgicos en 28 sujetos. Trece (13) procedimientos quirúrgicos menores se realizaron en 12 sujetos, entre ellos siete procedimientos dentales, una biopsia en sacabocados de la piel, una extirpación de un quiste, una vasectomía, una ablación del nevo y dos extirpaciones de uñas del pie enterradas. Se realizaron 23 procedimientos quirúrgicos mayores en 19 pacientes, entre ellos un trasplante de hígado, una esplenectomía, tres reparaciones de hernia inguinal, 11 procedimientos ortopédicos, una debridación en la pantorrilla y seis extracciones dentales complicadas.

Veintitrés (23) sujetos se sometieron a 27 procedimientos quirúrgicos con un esquema de reemplazo por pulsos. La dosis promedio perioperatoria (preoperatoria y transoperatoria) de estos procedimientos fue de 85 ± 32.8 UI/kg (rango 25-154.9 UI/kg). La dosis promedio total

postoperatoria (en pacientes internados y ambulatorios) fue de 63.1 ± 22.0 UI/kg (rango 28.6-129.0).

La cobertura total de Benefix® durante el periodo quirúrgico de los procedimientos mayores osciló entre 4.230 y 385.800 UI. La dosis preoperatoria para los procedimientos quirúrgicos mayores osciló entre 75 y 155 UI/kg. Nueve de los procedimientos quirúrgicos mayores se realizaron en ocho sujetos con un esquema de infusión continua. Después de las dosis en bolo preoperatorias ($94.1 - 144.5$ UI/kg) se administraron infusiones continuas de Benefix® a una mediana de velocidad de 6.7 UI/kg/hr (rango de velocidades promedio: $4.3-8.6$ UI/kg/hr; promedio 6.4 ± 1.5 UI/kg/hr) por una mediana de duración de cinco días (rango 1- 11 días: promedio 4.9 ± 3.1). Seis de los ocho sujetos que habían recibido infusiones continuas de Benefix® junto con cirugías mayores fueron cambiados a esquemas de pulsos intermitentes a una mediana de dosis de 56.3 UI/kg (rango $33.6 -89.1$ UI/kg; promedio 57.8 ± 18.1 UI/kg DE) durante una mediana de 3.5 días de exposición (rango 1-5 días, promedio 3.3 ± 1.4 DE) durante el periodo postoperatorio. Si bien se lograron los niveles circulantes del factor IX destinados a mantener la homeostasis, tanto con los esquemas de reemplazo con pulsos como de infusión continua de Benefix®, la experiencia de estudios clínicos con infusión continua de Benefix® para la profilaxis quirúrgica en la hemofilia B ha sido demasiado limitada para establecer la seguridad y la eficacia clínica de la administración del producto a través de infusión continua. A los sujetos que se les administró Benefix® a través de infusión continua para la profilaxis quirúrgica también se les administraron infusiones intermitentes en bolo del producto.

Entre los sujetos de la cirugía la mediana del incremento en la actividad del factor IX circulante fue de 0.71 UI/dL por UI/kg infundida (rango de $0.3-1.2$ UI/dL; promedio 0.8 ± 0.2 UI/dL por UI/kg). La mediana de la vida media de eliminación para los sujetos quirúrgicos fue de 19.4 horas (rango 10-37 horas; promedio 21.3 ± 8.1 horas).

La hemostasia se mantuvo a lo largo del periodo quirúrgico; no obstante, un sujeto requirió del drenado de un hematoma en el sitio de la herida quirúrgica y otro sujeto que recibió Benefix® después de una extracción dental requirió de otra intervención quirúrgica debido a la supuración en el sitio de ésta. No hubo evidencia clínica de complicaciones trombóticas en ninguno de los sujetos. En siete sujetos en los cuales se midió el fibrinopéptido A y el fragmento 1 + 2 de protrombina previo a la infusión, a las cuatro y ocho horas y después diario hasta las 96 horas, no hubo evidencia de incrementos significativos de la activación de la coagulación. Los datos de otros dos sujetos se consideraron no evaluables.

Sesenta y tres PNTP recibieron aproximadamente 6.2 millones de UI de Benefix® en un estudio abierto de seguridad y eficacia durante una mediana de 89 días de exposición. Se les dio un seguimiento a estos PNTP durante una mediana de un intervalo de 37 meses (rango 4 a 64 meses; promedio 38.1 ± 16.4 meses). Cincuenta y cuatro de estos PNTP recibieron una mediana de dosis de 62.7 UI/kg (rango 8.2 a 292.0 UI/kg; promedio 75.6 ± 42.5 UI/kg) por infusión para los episodios hemorrágicos. No se reportaron los datos concernientes a la severidad de los episodios hemorrágicos. El 94% de las infusiones administradas para iniciar el tratamiento de los sangrados se clasificaron como respuesta “excelente” o “buena.”

El 75% de todos los episodios hemorrágicos fue manejado con una sola infusión de Benefix®. Tres de estos 54 sujetos no fueron tratados exitosamente, entre ellos un episodio en un sujeto debido a la demora en el tiempo hasta la infusión y dosis insuficiente y en dos sujetos debido a formación de inhibidores. Un sujeto desarrolló un inhibidor de alta titulación (título máximo 42 UB) el día de exposición 7. Un segundo sujeto desarrolló un inhibidor de alta titulación (titulación máxima de 18 BU) después de cinco días de exposición. Ambos sujetos experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con el desarrollo de su inhibidor.

Treinta y dos PNTP recibieron Benefix® para profilaxis de rutina. Se les administró Benefix® a 24 PNTP cuando menos dos veces por semana, alcanzando un total de 2,587 infusiones. La dosis promedio por infusión fue de 72.5 ± 37.1 UI/kg, y la duración promedio de la profilaxis fue de 13.4 ± 8.2 meses. A ocho PNTP se les administró Benefix® una vez por semana hasta alcanzar un total de 571 infusiones. La dosis promedio por infusión fue de 75.9 ± 17.9 UI/kg y la duración promedio de la profilaxis fue de 17.6 ± 7.4 meses. Cinco PNTP experimentaron un total de seis episodios hemorrágicos espontáneos 48 horas después de la infusión.

Veintitrés PNTPT recibieron Benefix® como profilaxis quirúrgica en 30 procedimientos quirúrgicos. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron menores, salvo dos reparaciones de hernia. La dosis del bolo preoperatorio osciló entre 32.3 UI/kg y 247.2 UI/kg La dosis preoperatoria total osciló entre 385 y 23,280 UI. Cinco de los procedimientos quirúrgicos se realizaron con un esquema de infusión continua, durante tres a cinco días. La experiencia del estudio clínico con la infusión continua de Benefix® para la profilaxis quirúrgica en la hemofilia B se ha limitado demasiado a establecer la seguridad y la eficacia clínica de la administración del producto por infusión continua.

6. CONTRAINDICACIONES

Benefix® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula o en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster

7. PRECAUCIONES GENERALES

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Se han detectado inhibidores en pacientes que reciben productos con factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, es necesario monitorear el desarrollo de los inhibidores del factor IX en los pacientes que usen Benefix®. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden tener un riesgo mayor de anafilaxis con la readministración subsecuente con el factor IX. Debe evaluarse la presencia del inhibidor en los pacientes que experimenten reacciones alérgicas. La información preliminar sugiere que es posible que exista una relación entre la presencia de mutaciones de delección mayores en el gen del factor IX de un paciente y un mayor riesgo de formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Es necesario observar estrechamente la presencia de signos y síntomas de reacciones agudas de hipersensibilidad conocidas en los pacientes con mutaciones de delección mayores del gen del factor IX, en particular durante las fases tempranas de la exposición inicial al producto. En virtud del potencial de reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (alrededor de 10 a 20) del factor IX deben realizarse bajo supervisión médica donde se pueda prestar la atención médica adecuada para reacciones alérgicas.

Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo factor IX derivado de plasma humano conteniendo factores II, VII, IX y X, se ha asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX no contiene factores anticoagulantes aparte de factor IX, el riesgo potencial de trombosis y CID observado en otros productos que contienen factor IX debe ser reconocido. A causa del riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener cuidado cuando se administra el producto en pacientes con enfermedad hepática, pacientes en postoperatorio, neonatos, o pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o CID

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración por infusión continua de Benefix®. Consulte secciones REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS y DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN. Existen reportes posteriores a la comercialización de eventos trombóticos, entre ellos el síndrome de la vena cava superior (SVCS), potencialmente mortal en recién nacidos críticamente enfermos, mientras recibían una infusión continua de Benefix® a través de un catéter venoso central.

En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con Benefix® debe sopesarse contra el riesgo de estas complicaciones.

Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones alérgicas de tipo hipersensibilidad, entre ellas anafilaxia con todos los productos del factor IX, incluido Benefix®. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en asociación temporal estrecha con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Es necesario informar

a los pacientes sobre los síntomas tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (con rigidez), rubefacción, angioedema, opresión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, lipotimia, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si ocurren reacciones alérgicas o anafilácticas, debe interrumpirse de inmediato la administración de Benefix® y realizarse el manejo médico adecuado, que puede incluir el tratamiento para choque. Debe advertirse a los pacientes que suspendan el uso del producto y que se pongan en contacto con su médico y/o que busquen atención médica de emergencia, dependiendo del tipo y la severidad de la reacción, si se presenta cualquiera de estos síntomas.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de la tolerancia inmunológica con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se han establecido la seguridad y la eficacia de Benefix® en la inducción de la tolerancia inmunológica.

En caso de reacciones alérgicas graves, deben considerarse medidas hemostáticas alternativas.

Uso pediátrico

Se han demostrado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos previamente tratados y no tratados. Consulte la sección DOSIS y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Benefix® tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción y lactancia en animales con Benefix®. La experiencia en el uso de productos del factor IX en mujeres embarazadas es insuficiente. En consecuencia, el factor IX debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si está claramente indicado.

Lactancia

La experiencia en el uso de productos del factor IX en mujeres en etapa de lactancia es insuficiente. En consecuencia, el factor IX debe administrarse a mujeres en etapa de lactancia sólo si está claramente indicado.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La tabla a continuación es una lista de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos de pacientes no tratados previamente e identificados en uso posterior a la comercialización. Las frecuencias se basan en eventos de toda causalidad de tratamiento emergente en estudios clínicos combinados con 287 sujetos.

Tabla 3. Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1 000 to < 1/100	Frecuencia no conocida (no se puede estimar con datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de infusión ^k	
Sangre y Sistema linfático		Inhibición del Factor IX ^c		

Tabla 3. Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1 000 to < 1/100	Frecuencia no conocida (no se puede estimar con datos disponibles)
Trastornos del Sistema inmune		Hipersensibilidad ^d		Reacción anafiláctica ^o
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a	Mareo; Disgeusia	Somnolencia; Temblor	
Trastornos oculares			Debilidad visual ^l	
Trastornos cardiacos			Taquicardia ^m	
Trastornos vasculares		Flebitis; Hipotensión ^e ; Bochorno ^f		Síndrome de la vena cava superior ^{o,p} ; Trombosis venosa profunda ^o ; Trombosis ^o ; Tromboflebitis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ^b		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Náusea		
Trastornos de piel y subcutáneos		Exantema ^g ; Urticaria		
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ⁿ	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Pirexia	Opresión en el pecho; reacción en el sitio de la infusión ^j dolor en el sitio de la inyección ⁱ	Escalofrío	Respuesta terapéutica inadecuada ^o
Investigaciones				Recuperación inadecuada del factor IX ^{o,q}

^a incluye migraña, dolor de cabeza sinusal

^b incluye tos productiva

^c formación transitoria de títulos bajos del inhibidor y formación de títulos altos del inhibidor

^d incluye hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancias, disnea, y laringoespasma

^e incluye disminución de la presión arterial

^f incluye sofocos, sensación caliente, piel caliente

^g incluye erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular

^h incluye dolor de pecho y opresión en el pecho

ⁱ incluye prurito en el sitio de la infusión, eritema en el sitio de infusión

^j incluye dolor en el sitio de la infusión, irritación en el sitio de infusión

^k incluye celulitis

^l incluye escotoma centellante y visión borrosa

^m incluye ritmo cardíaco creciente, taquicardia sinusal

ⁿ desarrolló en un paciente con anticuerpos positivos contra hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFIX por un episodio de sangrado.

^o reacciones adversas reportadas posterior a la comercialización

^p síndrome de la vena cava superior (SVCS), en recién nacidos gravemente enfermos, mientras recibían una infusión continua de BeneFIX[®] a través de un catéter central

^q Este es un término literal.. No se obtuvo MedDRA 17.1 PT.

De ocurrir cualquier reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de Benefix[®], vea secciones PRECAUCIONES GENERALES y DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

Desarrollo de inhibidores

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Se detectó un inhibidor transitorio clínicamente relevante, de baja respuesta (título máximo 1.5 UB) en uno de 65 pacientes que recibían Benefix[®] (incluyendo a nueve pacientes que participaron sólo en el estudio de cirugía) que había recibido previamente productos derivados del plasma (PTP). Este paciente pudo continuar el tratamiento con Benefix[®] sin aumento anamnésico en los inhibidores ni en la anafilaxis.

De los resultados del estudio PNTP, 2/63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos eran inhibidores con títulos altos. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con su desarrollo de inhibidores.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se conocen interacciones de los productos del factor IX de coagulación recombinante con otros medicamentos.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Se observó la corrección temporal del Tiempo de tromboplastina parcial activa (TTPa) anormal; no se observaron efectos en el TTPa normal.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Benefix[®] ha demostrado ser no mutagénico en el ensayo de Ames y no blastogénico en un ensayo de aberraciones cromosómicas. No se han realizado investigaciones sobre carcinogénesis ni de alteración de la fertilidad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intravenosa.

Dosis

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

El tratamiento con todos los productos del factor IX, incluyendo Benefix[®], requiere de ajuste personalizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento de todos los productos de factor IX dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la magnitud del sangrado y el estado clínico del paciente. La dosis de Benefix[®] podría diferir de la de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse de haber logrado el nivel de actividad del factor IX deseado, se aconseja el monitoreo preciso mediante el ensayo de la actividad del factor IX, en particular en intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar apropiadamente las dosis, éstas deben titularse tomando en consideración la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (como la vida media y la recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en UI, que se relacionan con la norma actual de la OMS para productos del factor IX. La actividad plasmática del factor IX se expresa ya sea como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación con una norma internacional del factor IX en el plasma). Una UI de la actividad del factor IX es equivalente a la cantidad del factor IX en 1 ml de plasma humano normal. Es necesario

evaluar la farmacocinética con regularidad en cada paciente y la dosis debe ajustarse en consecuencia.

El texto para el cálculo de la dosis es el siguiente:

Pacientes ≥ 15 años

En pacientes ≥ 15 años, en promedio, una UI de Benefix[®] por kilogramo de peso corporal aumentó la actividad del factor IX circulante en 0.8 ± 0.2 (rango 0.4 a 1.4) UI/dL. El método de estimación de la dosis se ilustra en el siguiente ejemplo. Si usa 0.8 UI/dL, el incremento promedio del factor IX por UI/ kg de peso corporal administradas, entonces:

Número de UI de factor IX requeridas (UI)	=	Peso corporal (kg)	X	Incremento deseado de factor IX (% o UI/dL).	X	1.2 (UI/kg por UI/dL).*
---	---	--------------------	---	--	---	-------------------------

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes < 15 años

En pacientes < 15 años, en promedio, una UI de Benefix[®] por kilogramo de peso corporal aumentó la actividad del factor IX circulante en 0.7 ± 0.3 (rango 0.2 a 2.1 UI/dL; mediana de 0.6 UI/dL por UI/Kg). El método para la estimación de la dosis se ilustra en el siguiente ejemplo. Si usa 0.7 UI/dL, el incremento promedio del factor IX por UI/kg de peso corporal administradas, entonces:

Número de UI de factor IX requeridas (UI)	=	Peso corporal (kg)	X	Incremento deseado de factor IX (% ó UI/dL).	X	1.4 (UI/kg por UI/dL).*
---	---	--------------------	---	--	---	-------------------------

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

- **Dosis para episodios hemorrágicos y cirugía**

En el caso de eventos de hemorrágicos listados en la Tabla 4, a continuación, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de la actividad plasmática indicada (en % de lo normal o en UI/dL) en el periodo correspondiente.

Tabla 4: Guía de Dosis para el Control y Prevención de Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de hemorragia	Actividad requerida del factor IX circulante (% ó UI/dL)	Intervalo de dosificación (horas)	Duración de la terapia (días)
<i>Menor</i>			
Hemartrosis complicada, músculos superficiales o tejidos blandos	no 20-30	12-24	1-2
<i>Moderada</i>			
Intramuscular o de tejidos blandos con disección, membranas mucosas, extracciones dentales o hematuria	25-50	12-24	Tratar hasta que el sangrado cese y comience la cicatrización; alrededor de 2 a 7 días.
<i>Mayor</i>			

Faringe, retrofaríngeo, retroperitoneo, SNC, cirugía	50-100	12-24	7-10
---	--------	-------	------

Adaptado de: Roberts y Eberst

- **Dosis para profilaxis**

En un estudio clínico de profilaxis secundaria rutinaria, la dosis promedio para pacientes adultos tratados previamente (PTP) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) a intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes, es posible que se requieran administraciones a intervalos más cortos o dosis más altas.

- **Régimen de dosificación semanal 100 UI/kg**

En otros estudios clínicos en pacientes tratados previamente (PTP) con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX: C ≤ 2%), se administró 100 UI/kg de Benefix® una vez por semana (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

COMPATIBILIDADES E INCOMPATIBILIDADES:

En ausencia de estudios de compatibilidad, Benefix® reconstituido no debe administrarse en el mismo tubo o contenedor de otros medicamentos. Sólo debe usarse el equipo de infusión que se proporciona.

Puede fracasar el tratamiento como consecuencia de la adsorción del factor IX de la coagulación humana en las superficies de ciertos equipos de infusión.

Administración

El Benefix® reconstituido no deberá administrarse en el mismo catéter o contenedor con otros medicamentos.

Benefix® se administra por vía intravenosa luego de la reconstitución del polvo liofilizado para solución inyectable con el diluyente suministrado. Debe inyectarse durante varios minutos. La velocidad de la administración debe determinarse conforme al nivel de comodidad del paciente.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de la administración mediante infusión continua. Vea también las secciones PRECAUCIONES GENERALES y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Debe evitarse la congelación para prevenir el daño del diluyente de la jeringa prellenada. Benefix®, en su forma reconstituida contiene polisorbato 80, que se sabe aumenta la tasa de extracción del di (2 etilhexil) ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe tomarse en cuenta durante la preparación y la administración de Benefix®, incluyendo el tiempo transcurrido de almacenamiento en un contenedor de PVC después de la reconstitución.

Benefix® debe administrarse usando el equipo de infusión proporcionado en el paquete y la jeringa precargada con diluyente o con una jeringa única, estéril desechable de plástico. Asimismo, la solución debe extraerse del frasco ampola mediante el adaptador de éste.

La solución reconstituida puede almacenarse a temperatura ambiente antes de su administración. No obstante, Benefix® debe administrarse en las tres horas siguientes a su reconstitución.

Después de terminar el tratamiento con Benefix®, retire el set de infusión y elimínelo

Nota: Se ha reportado aglutinación de eritrocitos en los tubos/jeringa con la administración de Benefix®. No se han reportado eventos adversos en asociación con esta observación. Para

minimizar la posibilidad de aglutinación, es importante limitar la cantidad de sangre que ingresa a los tubos. La sangre no debe ingresar a la jeringa. Si se observa aglutinación de eritrocitos en los tubos o la jeringa, deseche todo el material (los tubos, la jeringa y la solución de Benefix®) y continúe la administración con un paquete nuevo.

Si se produce una sospecha de reacción de hipersensibilidad que se cree que está relacionada con la administración de Benefix®, se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión (ver secciones PRECAUCIONES GENERALES y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Benefix®, se administra por IV luego de reconstituirse con el diluyente que se suministra (diluyente de cloruro de sodio al 0.234%) en la jeringa precargada.

Permita que los frascos ampola de Benefix® liofilizado y del diluyente alcancen la temperatura ambiente.

Benefix® debe administrarse dentro de 3 horas después de reconstitución. La solución reconstituida puede almacenarse a temperatura ambiente antes de su administración.

Es importante seguir estrechamente las recomendaciones de la sección DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN.

MANEJO

Reconstituya el polvo liofilizado de Benefix® para inyección con el diluyente proporcionado (solución de cloruro de sodio al 0.234%) de la jeringa precargada que se proporciona. Una vez que se ha inyectado al frasco ampola, gírelo suavemente hasta que se disuelva el polvo. Después de la reconstitución, la solución se extrae de regreso a la jeringa y se realiza la infusión.

La solución debe ser transparente e incolora. Debe desecharse la solución si se observa material particulado visible o decoloración. El producto no contiene conservadores y la solución reconstituida debe usarse dentro de las tres siguientes horas de su reconstitución.

USO GERIÁTRICO

Los estudios clínicos de Benefix® no incluyen números suficientes de personas de 65 años de edad y mayores para determinar si es que responden diferente que las personas más jóvenes. Al igual que con cualquier paciente que reciba Benefix®, debe personalizarse la selección de la dosis en pacientes de edad avanzada.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se han reportado síntomas de sobredosis con productos de coagulación recombinante del factor IX.

15. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco ampola con 250 UI, una jeringa prellenada con 5 mL de diluyente, un equipo de infusión, un adaptador, dos almohadillas impregnadas de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con un frasco ampola con 500 UI, una jeringa prellenada con 5 mL de diluyente, un equipo de infusión, un adaptador, dos almohadillas impregnadas de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con un frasco ampula con 1000 UI, una jeringa prellenada con 5 mL de diluyente, un equipo de infusión, un adaptador, dos almohadillas impregnadas de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con un frasco ampula con 2000 UI, una jeringa prellenada con 5 mL de diluyente, un equipo de infusión, un adaptador, dos almohadillas impregnadas de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

No se use el producto después de la fecha de caducidad impresa en la caja y el frasco.
Consérvese a menos de 30°C.

NO SE CONGELE.

Hecha la mezcla, el producto se conserva durante 3 horas a no más de 25°C. Una vez transcurrido este periodo, el producto deberá desecharse.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el médico.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos, o si el cierre ha sido violado.

Deseche la solución no usada, los frascos ampula vacíos, las agujas y jeringas.

Su venta requiere receta médica

Léase el instructivo para indicaciones de reconstitución e instrucciones de uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

ó a la línea Pfizer 800 401 2002.

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca,

Zona Industrial, C.P. 50140,

Toluca, México, México.

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 101M2000 SSA IV

®Marca Registrada

Para control interno de Pfizer

Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	17/AGO/2020
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	(8-Sep-20)
Médico que revisó :	Fabiola Mariño
Fecha de revisión:	07/SEP/2020
Referencia:	CDSv13.0, 14.0, 15.0 & 16.0
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 2. Denominación Generica, 5. Farmacocinética y Farmacodinamia, 13. Dosis y vía de administración, 16. Recomendaciones sobre el almacenamiento, 17. Leyendas de protección

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

Benefix®
Nonacog alfa
Solución
250, 500, 1000 o 2000 UI
inyectable

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Benefix®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Nonacog alfa.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución	
El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:	
Nonacog alfa	250, 500, 1000 o 2000 U.I.
Excipiente c.b.p.	
La jeringa con diluyente contiene:	
Cloruro de Sodio	11.93 mg
Agua para la fabricación de inyectables	5.0 mL
Cada almohadilla contiene:	
Alcohol isopropílico c.s.	

Factor IX de coagulación de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Benefix® está indicado para el control y la prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia B (deficiencia congénita del factor IX o enfermedad de Christmas), incluyendo el control y la prevención del sangrado en entornos quirúrgicos

5. CONTRAINDICACIONES

Benefix® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula o en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster

6. PRECAUCIONES GENERALES

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Se han detectado inhibidores en pacientes que reciben productos con factor IX. Al igual que con todos los productos del factor IX, es necesario monitorear el desarrollo de los inhibidores del factor IX en los pacientes que usen Benefix®. Los pacientes con inhibidores del factor IX pueden

tener un riesgo mayor de anafilaxis con la readministración subsecuente con el factor IX. Debe evaluarse la presencia del inhibidor en los pacientes que experimenten reacciones alérgicas. La información preliminar sugiere que es posible que exista una relación entre la presencia de mutaciones de delección mayores en el gen del factor IX de un paciente y un mayor riesgo de formación de inhibidores y de reacciones agudas de hipersensibilidad. Es necesario observar estrechamente la presencia de signos y síntomas de reacciones agudas de hipersensibilidad conocidas en los pacientes con mutaciones de delección mayores del gen del factor IX, en particular durante las fases tempranas de la exposición inicial al producto. En virtud del potencial de reacciones alérgicas con concentrados del factor IX, las administraciones iniciales (alrededor de 10 a 20) del factor IX deben realizarse bajo supervisión médica donde se pueda prestar la atención médica adecuada para reacciones alérgicas.

Trombosis

Históricamente la administración de concentrados del complejo factor IX derivado de plasma humano conteniendo factores II, VII, IX y X, se ha asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas. Aunque BeneFIX no contiene factores anticoagulantes aparte de factor IX, el riesgo potencial de trombosis y CID observado en otros productos que contienen factor IX debe ser reconocido. A causa del riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, se debe tener cuidado cuando se administra el producto en pacientes con enfermedad hepática, pacientes en postoperatorio, neonatos, o pacientes con riesgo de fenómenos trombóticos o CID

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la administración por infusión continua de Benefix®. Consulte secciones REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS Y DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN. Existen reportes posteriores a la comercialización de eventos trombóticos, entre ellos el síndrome de la vena cava superior (SVCS), potencialmente mortal en recién nacidos críticamente enfermos, mientras recibían una infusión continua de Benefix® a través de un catéter venoso central.

En cada una de estas situaciones, el beneficio del tratamiento con Benefix® debe sopesarse contra el riesgo de estas complicaciones.

Hipersensibilidad

Se han reportado reacciones alérgicas de tipo hipersensibilidad, entre ellas anafilaxia con todos los productos del factor IX, incluido Benefix®. Con frecuencia, estos eventos han ocurrido en asociación temporal estrecha con el desarrollo de inhibidores del factor IX. Es necesario informar a los pacientes sobre los síntomas tempranos de las reacciones de hipersensibilidad, como urticaria, urticaria generalizada, escalofríos (con rigidez), rubefacción, angioedema, opresión en el pecho, laringoespasma, broncoespasmo, disnea, sibilancias, lipotimia, hipotensión, taquicardia, visión borrosa y anafilaxia. Si ocurren reacciones alérgicas o anafilácticas, debe interrumpirse de inmediato la administración de Benefix® y realizarse el manejo médico adecuado, que puede incluir el tratamiento para choque. Debe advertirse a los pacientes que suspendan el uso del producto y que se pongan en contacto con su médico y/o que busquen atención médica de emergencia, dependiendo del tipo y la severidad de la reacción, si se presenta cualquiera de estos síntomas.

Se ha reportado síndrome nefrótico después de la inducción de la tolerancia inmunológica con productos del factor IX en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas al factor IX. No se han establecido la seguridad y la eficacia de Benefix® en la inducción de la tolerancia inmunológica.

En caso de reacciones alérgicas graves, deben considerarse medidas hemostáticas alternativas.

Uso pediátrico

Se han demostrado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos previamente tratados y no tratados. Consulte la sección DOSIS y VÍA DE ADMINISTRACIÓN.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Benefix® tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción y lactancia en animales con Benefix®. La experiencia en el uso de productos del factor IX en mujeres embarazadas es insuficiente. En consecuencia, el factor IX debe administrarse a mujeres embarazadas sólo si está claramente indicado.

Lactancia

La experiencia en el uso de productos del factor IX en mujeres en etapa de lactancia es insuficiente. En consecuencia, el factor IX debe administrarse a mujeres en etapa de lactancia sólo si está claramente indicado.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

La tabla a continuación es una lista de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos de pacientes no tratados previamente e identificados en uso posterior a la comercialización. Las frecuencias se basan en eventos de toda causalidad de tratamiento emergente en estudios clínicos combinados con 287 sujetos.

Tabla 3. Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1 000 to < 1/100	Frecuencia no conocida (no se puede estimar con datos disponibles)
Infecciones e infestaciones			Celulitis en el sitio de infusión ^k	
Sangre y Sistema linfático		Inhibición del Factor IX ^c		
Trastornos del Sistema inmune		Hipersensibilidad ^d		Reacción anafiláctica ^o
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea ^a	Mareo; Disgeusia	Somnolencia; Temblor	
Trastornos oculares			Debilidad visual ^l	
Trastornos cardiacos			Taquicardia ^m	
Trastornos vasculares		Flebitis; Hipotensión ^e ; Bochorno ^f		Síndrome de la vena cava superior ^{o,p} ; Trombosis venosa profunda ^o ; Trombosis ^o ; Tromboflebitis ^o
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos ^b		Dificultad respiratoria	
Trastornos gastrointestinales	Vómito	Náusea		
Trastornos de piel y subcutáneos		Exantema ^g ; Urticaria		

Tabla 3. Tabla de Reacciones Adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy común ≥ 1/10	Común ≥ 1/100 to < 1/10	Poco frecuente ≥ 1/1 000 to < 1/100	Frecuencia no conocida (no se puede estimar con datos disponibles)
Trastornos renales y urinarios			Infarto renal ⁿ	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Pirexia	Opresión en el pecho; reacción en el sitio de la infusión ^j dolor en el sitio de la inyección ⁱ	Escalofrío	Respuesta terapéutica inadecuada ^o
Investigaciones				Recuperación inadecuada del factor IX ^{o,q}

^a incluye migraña, dolor de cabeza sinusal
^b incluye tos productiva
^c formación transitoria de títulos bajos del inhibidor y formación de títulos altos del inhibidor
^d incluye hipersensibilidad al medicamento, angioedema, broncoespasmo, sibilancias, disnea, y laringoespasmo
^e incluye disminución de la presión arterial
^f incluye sofocos, sensación caliente, piel caliente
^g incluye erupción macular, erupción papular, erupción maculopapular
^h incluye dolor de pecho y opresión en el pecho
ⁱ incluye prurito en el sitio de la infusión, eritema en el sitio de infusión
^j incluye dolor en el sitio de la infusión, irritación en el sitio de infusión
^k incluye celulitis
^l incluye escotoma centellante y visión borrosa
^m incluye ritmo cardíaco creciente, taquicardia sinusal
ⁿ desarrolló en un paciente con anticuerpos positivos contra hepatitis C 12 días después de una dosis de BeneFIX por un episodio de sangrado.
^o reacciones adversas reportadas posterior a la comercialización
^p síndrome de la vena cava superior (SVCS), en recién nacidos gravemente enfermos, mientras recibían una infusión continua de Benefix[®] a través de un catéter central
^q Este es un término literal.. No se obtuvo MedDRA 17.1 PT.

De ocurrir cualquier reacción de hipersensibilidad que se considere relacionada con la administración de Benefix[®], vea secciones PRECAUCIONES GENERALES y DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION.

Desarrollo de inhibidores

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Se detectó un inhibidor transitorio clínicamente relevante, de baja respuesta (título máximo 1.5 UB) en uno de 65 pacientes que recibían Benefix[®] (incluyendo a nueve pacientes que participaron sólo en el estudio de cirugía) que había recibido previamente productos derivados del plasma (PTP). Este paciente pudo continuar el tratamiento con Benefix[®] sin aumento anamnésico en los inhibidores ni en la anafilaxis.

De los resultados del estudio PNTP, 2/63 pacientes desarrollaron inhibidores después de 7 y 15 días de exposición. Ambos eran inhibidores con títulos altos. Ambos pacientes experimentaron manifestaciones alérgicas en asociación temporal con su desarrollo de inhibidores.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GENÉRO

No se conocen interacciones de los productos del factor IX de coagulación recombinante con otros medicamentos.

10. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

Benefix® ha demostrado ser no mutagénico en el ensayo de Ames y no blastogénico en un ensayo de aberraciones cromosómicas. No se han realizado investigaciones sobre carcinogénesis ni de alteración de la fertilidad.

11. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intravenosa

Dosis

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

El tratamiento con todos los productos del factor IX, incluyendo Benefix®, requiere de ajuste personalizado de la dosis. La dosis y la duración del tratamiento de todos los productos de factor IX dependen de la severidad de la deficiencia del factor IX, la localización y la magnitud del sangrado y el estado clínico del paciente. La dosis de Benefix® podría diferir de la de los productos del factor IX derivados del plasma.

Para asegurarse de haber logrado el nivel de actividad del factor IX deseado, se aconseja el monitoreo preciso mediante el ensayo de la actividad del factor IX, en particular en intervenciones quirúrgicas. Con el fin de ajustar apropiadamente las dosis, éstas deben titularse tomando en consideración la actividad del factor IX, los parámetros farmacocinéticos (como la vida media y la recuperación), así como la situación clínica.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en UI, que se relacionan con la norma actual de la OMS para productos del factor IX. La actividad plasmática del factor IX se expresa ya sea como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación con una norma internacional del factor IX en el plasma). Una UI de la actividad del factor IX es equivalente a la cantidad del factor IX en 1 ml de plasma humano normal. Es necesario evaluar la farmacocinética con regularidad en cada paciente y la dosis debe ajustarse en consecuencia.

El texto para el cálculo de la dosis es el siguiente:

Pacientes ≥15 años

En pacientes ≥ 15 años, en promedio, una UI de Benefix® por kilogramo de peso corporal aumentó la actividad del factor IX circulante en 0.8 ± 0.2 (rango 0.4 a 1.4) UI/dL. El método de estimación de la dosis se ilustra en el siguiente ejemplo. Si usa 0.8 UI/dL, el incremento promedio del factor IX por UI/ kg de peso corporal administradas, entonces:

Número de UI de factor IX requeridas (UI)	=	Peso corporal (kg)	X	Incremento deseado de factor IX (% o UI/dL).	X	1.2 (UI/kg por UI/dL).*
---	---	--------------------	---	--	---	-------------------------

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Pacientes <15 años

En pacientes < 15 años, en promedio, una UI de Benefix® por kilogramo de peso corporal aumentó la actividad del factor IX circulante en 0.7 ± 0.3 (rango 0.2 a 2.1 UI/dL; mediana de 0.6 UI/dL por UI/Kg). El método para la estimación de la dosis se ilustra en el siguiente ejemplo. Si usa 0.7 UI/dL, el incremento promedio del factor IX por UI/kg de peso corporal administradas, entonces:

Número de UI de factor IX requeridas (UI)	=	Peso corporal (kg)	X	Incremento deseado de factor IX (% ó UI/dL).	X	1.4 (UI/kg por UI/dL).*
---	---	--------------------	---	--	---	-------------------------

*Recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

- **Dosis para episodios hemorrágicos y cirugía**

En el caso de eventos de hemorrágicos listados en la Tabla 4, a continuación, la actividad del factor IX no debe caer por debajo del nivel de la actividad plasmática indicada (en % de lo normal o en UI/dL) en el periodo correspondiente.

Tabla 4: Guía de Dosis para el Control y Prevención de Episodios de Sangrado y Cirugía

Tipo de hemorragia	Actividad requerida del factor IX circulante (% ó UI/dL)	Intervalo de dosificación (horas)	Duración de la terapia (días)
<i>Menor</i> Hemartrosis complicada, músculos superficiales o tejidos blandos	no 20-30	12-24	1-2
<i>Moderada</i> Intramuscular o de tejidos blandos con disección, membranas mucosas, extracciones dentales o hematuria	25-50	12-24	Tratar hasta que el sangrado cese y comience la cicatrización; alrededor de 2 a 7 días.
<i>Mayor</i> Faringe, retrofaríngeo, retroperitoneo, SNC, cirugía	50-100	12-24	7-10

Adaptado de: Roberts y Eberst

- **Dosis para profilaxis**

En un estudio clínico de profilaxis secundaria rutinaria, la dosis promedio para pacientes adultos tratados previamente (PTP) fue de 40 UI/kg (rango 13 a 78 UI/kg) a intervalos de 3 o 4 días. En pacientes más jóvenes, es posible que se requieran administraciones a intervalos más cortos o dosis más altas.

- **Régimen de dosificación semanal 100 UI/kg**

En otros estudios clínicos en pacientes tratados previamente (PTP) con hemofilia B moderadamente severa a severa (FIX: C ≤ 2%), se administró 100 UI/kg de Benefix® una vez por semana (ver sección FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA).

COMPATIBILIDADES E INCOMPATIBILIDADES:

En ausencia de estudios de compatibilidad, Benefix® reconstituido no debe administrarse en el mismo tubo o contenedor de otros medicamentos. Sólo debe usarse el equipo de infusión que se proporciona.

Puede fracasar el tratamiento como consecuencia de la adsorción del factor IX de la coagulación humana en las superficies de ciertos equipos de infusión.

Administración

El Benefix® reconstituido no deberá administrarse en el mismo catéter o contenedor con otros medicamentos.

Benefix® se administra por vía intravenosa luego de la reconstitución del polvo liofilizado para solución inyectable con el diluyente suministrado. Debe inyectarse durante varios minutos. La velocidad de la administración debe determinarse conforme al nivel de comodidad del paciente.

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de la administración mediante infusión continua. Vea también las secciones PRECAUCIONES GENERALES y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS.

Debe evitarse la congelación para prevenir el daño del diluyente de la jeringa prellenada. Benefix®, en su forma reconstituida contiene polisorbato 80, que se sabe aumenta la tasa de extracción del di (2 etilhexil) ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe tomarse en cuenta durante la preparación y la administración de Benefix®, incluyendo el tiempo transcurrido de almacenamiento en un contenedor de PVC después de la reconstitución.

Benefix® debe administrarse usando el equipo de infusión proporcionado en el paquete y la jeringa precargada con diluyente o con una jeringa única, estéril desechable de plástico. Asimismo, la solución debe extraerse del frasco ampula mediante el adaptador de éste.

La solución reconstituida puede almacenarse a temperatura ambiente antes de su administración. No obstante, Benefix® debe administrarse en las tres horas siguientes a su reconstitución.

Después de terminar el tratamiento con Benefix®, retire el set de infusión y elimínelo

Nota: Se ha reportado aglutinación de eritrocitos en los tubos/jeringa con la administración de Benefix®. No se han reportado eventos adversos en asociación con esta observación. Para minimizar la posibilidad de aglutinación, es importante limitar la cantidad de sangre que ingresa a los tubos. La sangre no debe ingresar a la jeringa. Si se observa aglutinación de eritrocitos en los tubos o la jeringa, deseche todo el material (los tubos, la jeringa y la solución de Benefix®) y continúe la administración con un paquete nuevo.

Si se produce una sospecha de reacción de hipersensibilidad que se cree que está relacionada con la administración de Benefix®, se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpir la infusión (ver secciones PRECAUCIONES GENERALES y REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS).

Benefix®, se administra por IV luego de reconstituirse con el diluyente que se suministra (diluyente de cloruro de sodio al 0.234%) en la jeringa precargada.

Permita que los frascos ampula de Benefix® liofilizado y del diluyente alcancen la temperatura ambiente.

Benefix® debe administrarse dentro de 3 horas después de reconstitución. La solución reconstituida puede almacenarse a temperatura ambiente antes de su administración.

Es importante seguir estrechamente las recomendaciones de la sección DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN.

MANEJO

Reconstituya el polvo liofilizado de Benefix® para inyección con el diluyente proporcionado (solución de cloruro de sodio al 0.234%) de la jeringa precargada que se proporciona. Una vez que se ha inyectado al frasco ampula, gírelo suavemente hasta que se disuelva el polvo. Después de la reconstitución, la solución se extrae de regreso a la jeringa y se realiza la infusión.

La solución debe ser transparente e incolora. Debe desecharse la solución si se observa material particulado visible o decoloración. El producto no contiene conservadores y la solución reconstituida debe usarse dentro de las tres siguientes horas de su reconstitución.

USO GERIÁTRICO

Los estudios clínicos de Benefix® no incluyen números suficientes de personas de 65 años de edad y mayores para determinar si es que responden diferente que las personas más jóvenes. Al igual que con cualquier paciente que reciba Benefix®, debe personalizarse la selección de la dosis en pacientes de edad avanzada.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No se han reportado síntomas de sobredosis con productos de coagulación recombinante del factor IX.

13. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco ampula con 250 UI, una jeringa prellenada con 5 mL de diluyente, un equipo de infusión, un adaptador, dos almohadillas impregnadas de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con un frasco ampula con 500 UI, una jeringa prellenada con 5 mL de diluyente, un equipo de infusión, un adaptador, dos almohadillas impregnadas de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con un frasco ampula con 1000 UI, una jeringa prellenada con 5 mL de diluyente, un equipo de infusión, un adaptador, dos almohadillas impregnadas de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con un frasco ampula con 2000 UI, una jeringa prellenada con 5 mL de diluyente, un equipo de infusión, un adaptador, dos almohadillas impregnadas de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para el médico.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia.

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos, o si el cierre ha sido violado.

Deseche la solución no usada, los frascos ampula vacíos, las agujas y jeringas.

Su venta requiere receta médica

Léase el instructivo para indicaciones de reconstitución e instrucciones de uso.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo:

farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

ó a la línea Pfizer 800 401 2002.

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

PFIZER, S.A. DE C.V.

Km. 63 Carretera México Toluca,
Zona Industrial, C.P. 50140,
Toluca, México, México.

16. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 101M2000 SSA IV
®Marca Registrada

<i>Para control Interno de Pfizer</i>	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	17/AGO/2020
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	(8-Sep-20)
Médico que revisó :	Fabiola Mariño
Fecha de revisión:	07/SEP/2020
Referencia:	CDSv13.0, 14.0, 15.0 & 16.0
Motivo y descripción del cambio:	Modificaciones en las secciones: 2. Denominación Generica, 5. Farmacocinética y Farmacodinamia, 13. Dosis y vía de administración, 16. Recomendaciones sobre el almacenamiento, 17. Leyendas de protección