

INFORMACION SUCINTA

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: RIXUBIS Factor IX de coagulación [recombinante]

COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada vial contiene nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 unidades internacionales del Factor IX de coagulación recombinante. Después de la reconstitución del polvo liofilizado, todas las dosis y concentraciones producen una solución clara, incolora. Las concentraciones de los excipientes son:

Excipiente	Concentración
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 FARMACEUTICA: RIXUBIS es un polvo liofilizado blanco o casi blanco en viales de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 unidades internacionales.

PRESENTACION COMERCIAL: RIXUBIS está disponible en viales de un solo uso que contienen las siguientes potencias: 250, 500, 1000, 2000 o 3000. Cada kit contiene 5 mL de agua estéril para inyección y un dispositivo de transferencia BAXJECT II.

INDICACIONES: Control y prevención de episodios hemorrágicos, manejo perioperatorio, y profilaxis habitual.

CONTRAINDICACIONES: RIXUBIS está contraindicado en pacientes que tienen Hipersensibilidad conocida a RIXUBIS o a sus excipientes, incluida la proteína de hámster. Coagulación intravascular diseminada (CID) [ver Advertencias y precauciones (5.4)]. Signos de fibrinólisis [ver Advertencias y precauciones (5.4)]

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO:

Reacciones de hipersensibilidad

Se ha informado de reacciones de hipersensibilidad con RIXUBIS. Son posibles la anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad. El riesgo es mayor durante las primeras fases de la exposición inicial en pacientes no tratados previamente (PNT), en particular en pacientes con alto riesgo de mutaciones genéticas. Los primeros signos de reacciones alérgicas, que pueden avanzar hasta la anafilaxia, incluyen angioedema, opresión en el pecho, hipotensión, letargo, náuseas, vómito, parestesias, intranquilidad, sibilancias y disnea. Se debe suspender de inmediato la administración e iniciar el tratamiento apropiado si se presentan reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico. En caso de reacciones alérgicas graves, deben considerarse medidas hemostáticas alternativas.

Algunos informes de la bibliografía muestran una asociación entre el desarrollo de inhibidores del Factor IX y las reacciones alérgicas. En los pacientes que experimentan reacciones alérgicas se debe investigar la presencia de un inhibidor.

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

Inhibidores

Se deben evaluar los pacientes con regularidad para detectar el desarrollo de los inhibidores del Factor IX por medio de las observaciones clínicas y los exámenes de laboratorio apropiados. Se debe hacer una prueba que mide la concentración del inhibidor del Factor IX si no se han alcanzado los niveles plasmáticos esperados de actividad del Factor IX, o si la hemorragia no se controla con una dosis prevista. Comuníquese con un centro especializado en el tratamiento de la hemofilia si el paciente desarrolla un inhibidor.

Los pacientes con inhibidores del Factor IX corren un mayor riesgo de sufrir reacciones graves de hipersensibilidad o anafilaxia si se vuelven a exponer a RIXUBIS. RIXUBIS puede no ser eficaz en pacientes con títulos altos de inhibidores del Factor IX y habrá que considerar otras opciones terapéuticas.

Síndrome nefrótico

Se ha informado la aparición de síndrome nefrótico después del intento de inducción de tolerancia inmunológica en pacientes con hemofilia B con inhibidores del Factor IX. No se han establecido la seguridad y la eficacia del uso de RIXUBIS en la inducción de tolerancia inmunológica.

Complicaciones tromboembólicas

El uso de productos que contienen Factor IX se ha asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas (p.ej., embolismo pulmonar, trombosis venosa, y trombosis arterial). Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas, es preciso monitorear a los pacientes para detectar signos precoces de coagulopatía de consumo y complicaciones tromboembólicas, cuando se administra RIXUBIS a pacientes con enfermedad hepática, signos de fibrinólisis, en peri- y postoperatorio, o con riesgo de eventos tromboembólicos o CID. El beneficio del tratamiento con RIXUBIS debe ser ponderado contra el riesgo de estas complicaciones en los pacientes con CID o en los que tienen riesgo de sufrir eventos tromboembólicos o CID.

Exámenes de laboratorio de monitoreo

Monitorear los niveles plasmáticos de actividad del Factor IX de la coagulación con el ensayo de un solo paso para confirmar que se han alcanzado y se mantienen niveles adecuados de Factor IX [ver *Posología y administración (2)*].

Monitoree el desarrollo de los inhibidores del Factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad, o si la hemorragia no se controla con la dosis recomendada de RIXUBIS. Los ensayos que se usan para determinar la presencia del inhibidor del Factor IX deben titularse en Unidades Bethesda (UB)

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:

Solamente por vía intravenosa después de la reconstitución

- Cada vial de RIXUBIS tiene la potencia de Factor IX recombinante (rFIX) en unidades internacionales indicada en el vial.
- Iniciar el tratamiento bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

- La dosis y duración del tratamiento con RIXUBIS dependen de la gravedad de la deficiencia del Factor IX, la localización y magnitud de la hemorragia, el estado clínico del paciente, la edad y los parámetros farmacocinéticos de Factor IX, como la recuperación incremental y la vida media.
- La dosificación de RIXUBIS puede diferir de la de los productos de Factor IX derivados del plasma [ver *Farmacología clínica* (12)]. Los sujetos en el extremo inferior del intervalo de recuperación observada del Factor IX pueden requerir un ajuste de la dosis de RIXUBIS.
- Monitorear los pacientes con el ensayo de actividad del Factor IX para asegurarse de que se alcanza el nivel plasmático deseado de actividad del Factor IX. Si es necesario, ajustar la dosis y la frecuencia de las infusiones repetidas, según corresponda.
- Evaluar al paciente para detectar el desarrollo de los inhibidores del Factor IX si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del Factor IX o si la hemorragia no se controla con una dosis adecuada [ver *Advertencias y precauciones* (5.2)].

Pautas de dosificación

Cálculo de la dosis inicial

La dosis inicial de RIXUBIS se calcula con base en el hallazgo empírico de que se espera que una unidad internacional de RIXUBIS por kg de peso corporal aumente el nivel del Factor IX circulante en 0,7 unidades internacionales/dL de plasma normal (0,7%) en los pacientes <12 años de edad y en 0,9 unidades internacionales/dL de plasma (0,9% del valor normal) en los pacientes ≥ 12 años de edad.

Una guía para calcular la dosis inicial de RIXUBIS para el tratamiento de los episodios hemorrágicos es como sigue:

Dosis inicial = peso corporal (kg) × elevación deseada del Factor IX (% del valor normal o UI/dL) × recíproco de la recuperación observada (UI/kg por UI/dL)

Recuperación incremental en pacientes previamente tratados (PPT)

Se debe basar el cálculo de la dosis en la recuperación incremental individual del paciente usando ensayos seriados de actividad del Factor IX, debido a la amplia gama de diferencias en la recuperación incremental entre individuos. Se debe titular la dosis en función de la respuesta clínica del paciente y la farmacocinética individual, en particular la recuperación incremental y la vida media.

Pacientes < 12 años de edad

En promedio, se ha observado una recuperación 22% más baja en pacientes pediátricos (<12 años, n=23). Para una recuperación incremental de 0,7 unidades internacionales/dL de plasma normal (0,7%), la dosis se calcula como sigue:

Dosis (unidades internacionales) = peso corporal (kg) × elevación deseada del Factor IX (% del valor normal o UI/dL) × 1,4 dL/kg.

Ejemplo (suponiendo que el nivel inicial de Factor IX del paciente <1% del valor normal)

1. Es de esperar que una dosis de 1500 unidades internacionales de RIXUBIS, administrada a un paciente de 20 kg se traduzca en un aumento pico post-infusión del Factor IX de 1500 unidades

internacionales $\times \{[0,7 \text{ UI/dL}]/[\text{UI/kg}]/[20 \text{ kg}] = 53,6 \text{ unidades internacionales/dL (53,6\% \text{ del valor normal})}$.

Pacientes ≥ 12 años de edad

Para una recuperación incremental de 0,9 unidades internacionales/dL de plasma (0,9% del valor normal), la dosis se calcula como sigue:

Dosis (unidades internacionales) = peso corporal (kg) \times elevación deseada del Factor IX (% del valor normal o UI/dL) \times 1,1 dL/kg.

Ejemplos (suponiendo que el nivel inicial de Factor IX del paciente $< 1\%$ del valor normal):

1. Es de esperar que una dosis de 4550 unidades internacionales de RIXUBIS, administrada a un paciente de 70 kg, se traduzca en un aumento pico post-infusión del Factor IX de 4550 unidades internacionales $\times \{[0,9 \text{ UI/dL}]/[\text{UI/kg}]/[70 \text{ kg}] = 58,5 \text{ unidades internacionales/dL (58,5\% \text{ del valor normal})}$.
2. Se requiere un nivel pico de 70% en un paciente de 60 kg. La dosis apropiada sería de $60 \text{ kg} \times 70 \text{ unidades internacionales/dL} / \{[0,9 \text{ UI/dL}]/[\text{UI/kg}]\} = 4667 \text{ unidades internacionales}$.

Control y prevención de episodios hemorrágicos y manejo perioperatorio

En la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente, se da una guía para la dosificación RIXUBIS en el control y la prevención de episodios hemorrágicos y el manejo perioperatorio. Asegúrese de que el nivel de actividad de Factor IX se alcanza y mantiene en el periodo correspondiente.

Tabla 1

Dosis para el control y la prevención de los episodios hemorrágicos

Tipo de episodio hemorrágico	Nivel circulante requerido de Factor IX (% o UI/dL)	Intervalo de dosificación (horas)	Duración de la terapia (días)
Menor Hemarthrosis no complicada, muscular superficial o de tejidos blandos	20-30	12-24	Por lo menos 1 día, hasta cuando se logre la curación
Moderado Intramuscular o de tejidos blandos con disección, mucosas, hematuria	25-50	12-24	2-7 días, hasta cuando cese la hemorragia y se logre la curación
Mayor Faríngea, retrofaríngea, retroperitoneal, SNC	50-100	12-24	7-10 días, hasta cuando se detenga la hemorragia y se logre la curación

Adaptado de Roberts y Eberst¹

Tabla 2

Dosificación para el manejo perioperatorio

	Nivel circulante requerido de	Intervalo de dosificación	
--	-------------------------------	---------------------------	--

Tipo de cirugía	Factor IX (% o UI/dL)	(horas)	Duración de la terapia (días)
Menor P.ej., exodoncia	30-60	24	Por lo menos 1 día, hasta cuando se logre la curación
Mayor P.ej., intracraneal, intraabdominal, intratorácica, reemplazo articular	80-100	8-24	7-10 días, hasta cuando se detenga la hemorragia y se logre la curación

Profilaxis habitual

La dosis para los pacientes previamente tratados (PPT) es de 60 a 80 unidades internacionales por kg dos veces a la semana para pacientes <12 años de edad, y de 40 a 60 unidades internacionales por kg dos veces a la semana para pacientes ≥12 años de edad. Se debe ajustar la dosis en función de la edad del paciente individual, el patrón de sangrado, y la actividad física.

INTERACCION CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION:

CONDICION DE VENTA: Venta bajo fórmula médica

TITULAR DE LA LICENCIA DE MERCADEO: Baxalta Colombia S.A.S., Bogotá Colombia

NUMERO DEL REGISTRO SANITARIO:

RIXUBIS 250	INVIMA 2015M-0015679
RIXUBIS 500	INVIMA 2015M-0015680
RIXUBIS 2000	INVIMA 2015M-0015681

FECHA DE REVISION DE TEXTO: Julio 2017 Versión #1 para Colombia