



XYNTHA

Factor VIII de Coagulación recombinante (Moroctocog Alfa)
Polvo Liofilizado para Solución inyectable

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

XYNTHA 250 UI Polvo Liofilizado para Solución inyectable
XYNTHA 500 UI Polvo Liofilizado para Solución inyectable
XYNTHA 1000 UI Polvo Liofilizado para Solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de XYNTHA Polvo Liofilizado para Solución Inyectable de 250 UI, 500 UI y 1000 UI contiene 250 UI, 500 UI y 1000 UI de Factor VIII de Coagulación Recombinante (Moroctocog Alfa).

Excipiente(s)

Para ver la lista completa de excipientes, consulte la sección 14.1

3. VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Intravenosa

4. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

5. INDICACIONES Y USO

XYNTHA, Factor Antihemofílico (Recombinante), está indicado para el uso en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para:

- Control y prevención de episodios de sangrado
- Manejo perioperatorio

XYNTHA no contiene factor de von Willebrand, y por lo tanto no está indicado en pacientes con enfermedad de von Willebrand.

6. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso después de su reconstitución solamente.

6.1 Dosis

- Iniciar el tratamiento con XYNTHA bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de hemofilia A.
- La dosificación y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, de la ubicación y grado del sangrado, y de la condición clínica del paciente. Titular las dosis administradas de acuerdo a la respuesta clínica del paciente.
- Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un mililitro de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en aproximadamente 2 UI/dL.

El aumento máximo *in vivo* esperado del nivel de factor VIII expresado como UI/dL (o % normal), se puede estimar mediante las siguientes fórmulas:

Dosis (Unidades Internacionales) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI/dL o % normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dL)

o

UI/dL (o % normal) = Dosis Total (UI)/peso corporal (kg) x 2 [UI/dL]/[UI/kg]

Control y Prevención de Episodios de Sangrado

En la Tabla 1 se proporciona una guía para la dosificación de XYNTHA para el control y la prevención de episodios de sangrado. Mantenga la actividad plasmática del factor VIII en o por encima de los niveles (en % de lo normal o en UI/dL) que se indican en la Tabla 1 para el período indicado.

Tabla 1: Dosificación para el Control y Prevención de Episodios de Sangrado

Tipo de Episodio de Sangrado	Nivel Requerido del Factor VIII (UI/dL o % de lo normal)	Frecuencia de las Dosis (horas)	Duración de la Terapia
Menor Hemartrosis temprana, sangrados orales o musculares menores	20-40	12-24	Al menos 1 día, dependiendo de la gravedad del episodio de sangrado
Moderado Sangrado en músculos Traumatismo craneal leve Sangrado en la cavidad oral	30-60	12-24	3-4 días o hasta lograr una adecuada hemostasia local.
Mayor Sangrado gastrointestinal. Sangrado intracraneal, intraabdominal o intratorácico. Fracturas	60-100	8-24	Hasta que se resuelva el sangrado.

Manejo Perioperatorio

En la Tabla 2 se proporciona una guía para la dosificación de XYNTHA durante la cirugía (manejo perioperatorio). Mantenga el nivel de actividad plasmática del factor VIII en o sobre el nivel (en % de lo normal o en UI/dL) que se indica en la Tabla 2 para el período señalado. Monitoree la terapia de reemplazo mediante la actividad plasmática del factor VIII.

Tabla 2: Dosificación para el Tratamiento Perioperatorio

Tipo de Cirugía	Nivel Requerido del Factor VIII (UI/dL o % de lo normal)	Frecuencia de las Dosis (horas)	Duración de la Terapia (días)
Menor Operaciones menores, incluyendo extracción de dientes.	30-60	12-24	3-4 días o hasta lograr una adecuada hemostasia local. Para extracción de dientes, podría ser suficiente una sola infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de 1 hora.
Mayor Operaciones mayores	60-100	8-24	Hasta que se resuelva la amenaza, o en el caso de una cirugía, hasta lograr

			una adecuada hemostasia local y cicatrización de la herida.
--	--	--	---

6.2 Preparación y Reconstitución

Preparación

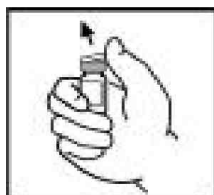
1. Lávese siempre las manos antes de realizar los siguientes procedimientos.
2. Utilizar técnica aséptica durante los procedimientos de reconstitución.
3. Usar todos los componentes para la reconstitución y administración de este producto tan pronto como sea posible después de abrir sus envases estériles para minimizar una exposición innecesaria a la atmósfera.

Nota:

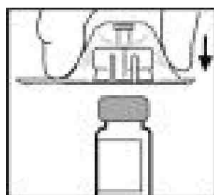
- Si el paciente utiliza más de un vial de XYNTHA por infusión, reconstituya cada vial de acuerdo con las siguientes instrucciones. Retirar la jeringa del diluyente, dejando el adaptador del vial en su sitio. Usar una jeringa luer lock de 10 mililitros o más grande separada (no incluida en este kit) para extraer el contenido reconstituido de cada vial. No separe la jeringa luer lock del diluyente o la jeringa más grande hasta que esté listo para conectar la jeringa luer lock más grande al siguiente adaptador del vial.

Reconstitución

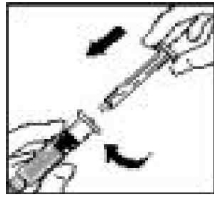
1. Deje que el vial de XYNTHA y la jeringa prellenada del diluyente alcancen la temperatura ambiente.
2. Quite la tapa plástica flip-top del vial de XYNTHA para que quede visible la parte central del tapón de goma.



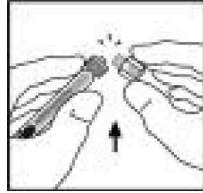
3. Limpie la parte superior del vial con la torunda con alcohol proporcionada, o utilice otra solución antiséptica, y deje secar. Después de limpiar, no toque el tapón de goma ni deje que este toque ninguna superficie.
4. Despegue la cubierta del envase del adaptador de vial plástico incoloro. **No retire el adaptador del envase.**
5. Coloque el vial de XYNTHA en una superficie plana. Mientras sujeta el envase del adaptador, coloque el adaptador del vial sobre el vial de XYNTHA y presione hacia abajo con firmeza sobre el envase hasta que el punzón del adaptador penetre en el tapón del vial.



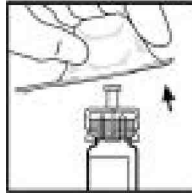
6. Tome el vástago del émbolo tal y como se muestra en la figura. Evite el contacto con el eje del vástago del émbolo. Ensamble el extremo roscado del vástago del émbolo hacia el émbolo de la jeringa del diluyente presionando y girando con firmeza.



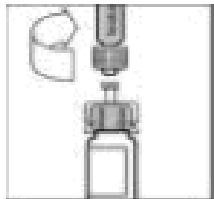
7. Rompa la tapa plástica de seguridad de la jeringa del diluyente al ajustar la perforación de la tapa. No toque el interior de la tapa ni la punta de la jeringa. Es posible que se necesite volver a tapar la jeringa del diluyente (si no se administra inmediatamente XYNTHA reconstituida), por lo tanto, coloque la tapa sobre su parte superior en una superficie limpia y en un lugar donde sería menos probable que se contamine con el medio ambiente.



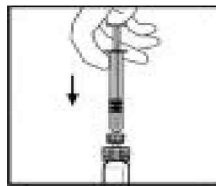
8. Retire el envase del adaptador y deseche el envase.



9. Coloque el vial de XYNTHA, con el adaptador conectado, sobre una superficie plana. Conecte la jeringa del diluyente al adaptador del vial insertando la punta dentro de la abertura del adaptador mientras presiona y gira con firmeza la jeringa en sentido de las agujas del reloj hasta asegurarla.



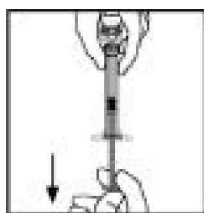
10. Presione lentamente el vástago del émbolo para inyectar todo el diluyente dentro del vial de XYNTHA.



11. Sin quitar la jeringa agite **suavemente** el contenido del vial de XYNTHA hasta que el polvo se disuelva.

Nota: Se debe inspeccionar visualmente la solución final para detectar material particulado antes de la administración. La solución debe ser clara a levemente opalescente e incolora. Si no es así, descartar la solución y utilizar un nuevo kit.

12. Invierta el vial de XYNTHA y extraiga suavemente la solución hacia la jeringa.



13. Separe la jeringa del adaptador del vial tirando y girando suavemente la jeringa en sentido contrario al de las agujas del reloj. Deseche el vial de XYNTHA vacío con el adaptador conectado.

Nota:

- Si no se utiliza inmediatamente la solución, vuelva a colocar la tapa de la jeringa cuidadosamente. No toque la punta de la jeringa o el interior de la tapa.
- Almacenar la solución reconstituida a temperatura ambiente antes de su administración, pero usar en un lapso de 3 horas después de la reconstitución.
- XYNTHA, cuando se reconstituye, contiene Polisorbato 80, que es conocido por aumentar la tasa de extracción de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe ser considerado durante la preparación y administración de XYNTHA, incluyendo el tiempo de almacenamiento transcurrido en un envase PVC luego de la reconstitución. **La tubería del equipo de infusión incluida con este juego no contiene DEHP.**

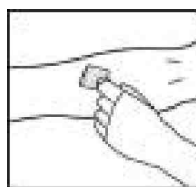
6.3 Administración

Para infusión intravenosa luego de la reconstitución solamente.

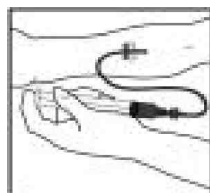
Inspeccionar la solución final de XYNTHA visualmente para detectar materia particulada y decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. La solución debe ser clara o ligeramente opalescente e incolora. Si no lo es, desechar la solución y utilizar un nuevo kit.

Usar la tubería y la jeringa prellenada de diluyente proveído en este kit, o una jeringa plástica desechable estéril única. No administrar XYNTHA en la misma tubería o envase con otros productos medicinales.

1. Conecte la jeringa al extremo luer de la tubería del equipo de infusión proporcionado.
2. Aplique un torniquete y prepare el lugar de inyección limpiando bien la piel con una torunda con alcohol que se proporciona en el kit.



3. Retire la cubierta protectora de la aguja y realice venopunción. Inserte la aguja de la tubería del equipo de infusión en la vena y retire el torniquete. Verificar la colocación correcta de la aguja.
4. Inyectar el producto XYNTHA reconstituido vía intravenosa durante varios minutos. Se debe determinar la tasa de administración según el nivel de comodidad del paciente.



5. Después de la infusión de XYNTHA, retirar y desechar el equipo de infusión. La cantidad de medicamento sobrante en el equipo de infusión no afectará el tratamiento.

Nota: Elimine toda solución no utilizada, el(los) vial(es) vacío(s) y otros suministros médicos utilizados en un recipiente adecuado.

7. CONTRAINDICACIONES

XYNTHA está contraindicado en pacientes que han manifestado reacciones de hipersensibilidad inmediatas que pongan en riesgo su vida, incluyendo anafilaxia, al producto o sus componentes, incluyendo las proteínas de hámster.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1 Reacciones de Hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgica, incluida anafilaxia, son posibles con XYNTHA. Informar a los pacientes de los primeros signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo la urticaria [erupción con picazón], urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, e hipotensión) y anafilaxia. Interrumpa el tratamiento con XYNTHA si se producen síntomas de hipersensibilidad y administrar el tratamiento de emergencia adecuado.

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

8.2 Anticuerpos Neutralizantes

Se han informado inhibidores luego de la administración de XYNTHA. Monitoree a los pacientes para el desarrollo de inhibidores del factor VIII mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad esperados del factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, realizar un ensayo que mida la concentración del inhibidor del factor VIII para determinar si un inhibidor del factor VIII está presente [*ver Advertencias y Precauciones (8.3)*].

8.3 Pruebas de Laboratorio de Monitoreo

Utilice los valores individuales de factor VIII para la recuperación y, si está clínicamente indicado, otras características farmacocinéticas para guiar la dosificación y la administración.

- Monitorear los niveles de actividad del factor VIII en plasma mediante la prueba de coagulación de una etapa para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles adecuados de factor VIII, según indicación clínica [*ver Dosis y Administración (6)*].
- Monitorear el desarrollo de inhibidores de factor VIII. Realizar un ensayo para determinar si el inhibidor de factor VIII se encuentra presente cuando no se obtengan los niveles plasmáticos esperados de actividad de factor VIII, o cuando no se controle el sangrado con la dosis esperada de XYNTHA. Utilice Unidades Bethesda (UB) para titular los inhibidores.

9. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 10\%$) con XYNTHA en PTP adultos y pediátricos fueron dolor de cabeza, artralgia, pirexia y tos.

9.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones ampliamente variables, no se pueden comparar de manera directa las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

XYNTHA fue evaluado en cinco estudios clínicos (N=155), cuatro estudios completados con PTP adultos y pediátricos y un estudio en curso en PTP pediátricos <6 años de edad.

Se evaluó la seguridad y eficacia de XYNTHA en dos estudios pivotaes completados. En el primer estudio (n=94), seguridad y eficacia fueron examinados en pacientes anteriormente tratados (PTPs) con hemofilia A (la actividad de factor VIII en plasma [FVIII: C] \leq 2%) quienes recibieron XYNTHA para la profilaxis de rutina y el tratamiento a demanda. Noventa y cuatro sujetos recibieron por lo menos una dosis de XYNTHA, dando como resultado un total de 6,775 infusiones. El segundo estudio (n=30), examinó el uso de XYNTHA para profilaxis quirúrgica en los tratados previamente con hemofilia A severa o moderadamente severa (FVIII: C \leq 2%) que necesitaron cirugía mayor electiva y que se esperó que recibieran terapia de reemplazo con XYNTHA durante por lo menos 6 días posteriores a la cirugía. Todos los sujetos recibieron al menos una dosis de XYNTHA, resultando en 1161 infusiones. Un sujeto recibió XYNTHA para una evaluación farmacocinética previa a la cirugía solamente y no se sometió a cirugía.

En todos los estudios, se evaluó la seguridad en 48 pacientes pediátricos tratados previamente <16 años de edad (28 niños, < 6 años de edad y 20 adolescentes, 12 a < 16 años de edad). Se administró un total de 7,150 infusiones de XYNTHA con una mediana de dosis por infusión de 29 UI/kg (mín., máx.: 9,108 UI/kg).

En todos los estudios, las reacciones adversas más comunes (\geq 10%) con XYNTHA en PTP adultos y pediátricos fueron dolor de cabeza (26% de los sujetos), artralgia (25%), pirexia (21%), tos (11%). Otras reacciones adversas informadas en \geq 5% de los sujetos fueron: diarrea (8%), vómitos (7%), astenia (7%) y náuseas (6%).

9.2 Inmunogenicidad

Hay un potencial de inmunogenicidad con proteínas terapéuticas. Se evaluó el desarrollo de los inhibidores del factor VIII con XYNTHA en 144 PTP adultos y pediátricos con al menos 50 días de exposición (EDs, *por sus siglas en inglés*). Las evaluaciones de laboratorio del inhibidor del FVIII (modificación parcial de Nijmegen del ensayo del inhibidor de Bethesda) se realizaron en los estudios clínicos. El criterio de un resultado de prueba positivo del FVIII fue \geq 0.6 BU/mL. En todos los estudios, 3 sujetos desarrollaron inhibidores del factor VIII (2.1%).

Los estudios clínicos para XYNTHA examinaron a 124 sujetos (94 por sangrado y 30 por cirugía) que se habían tratado previamente con factor VIII (PTP). En el estudio de seguridad y eficacia, se observó a dos sujetos con inhibidores entre 89 sujetos (2.2%) que completaron \geq 50 días de exposición. En un análisis estadístico Bayesiano, los resultados de este estudio se utilizaron para actualizar los resultados de PTP de un estudio de respaldo previo utilizando XYNTHA fabricados en la instalación inicial (con una *de novo* y dos inhibidores recurrentes observados en 110 sujetos) y la experiencia con el producto antecesor (con un inhibidor observado en 113 sujetos). El análisis bayesiano indicó que la tasa de inhibidor de la población para XYNTHA, una estimación del límite superior de 95% de la tasa de inhibidor real, era de un 4.17%.

Ninguno de los PTP desarrolló anti-CHO (ovario de hámster chino) o anticuerpos anti-TN8.2. Un PTP desarrolló anticuerpos anti-FVIII, pero, este sujeto no desarrolló un inhibidor.

En el estudio de la cirugía, un inhibidor persistente de valor bajo y un inhibidor transitorio de falsos positivos fueron reportados. En este estudio, un sujeto quirúrgico desarrolló anticuerpos celulares anti-CHO con ninguna reacción alérgica asociada. Un sujeto desarrolló anticuerpos anti-FVIII, pero, este sujeto no desarrolló un inhibidor.

En todos los estudios, se evaluó la seguridad en 40 pacientes pediátricos tratados previamente < 16 años de edad con al menos 50 EDs (25 niños, <6 años de edad y 15 adolescentes, 12 a <16 años de edad). De estos, un sujeto pediátrico desarrolló un inhibidor.

La detección de la formación de anticuerpo es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de anticuerpo, incluyendo anticuerpo neutralizante, positividad en un ensayo, puede estar influenciada por diversos factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de muestras, el momento de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, las comparaciones de la incidencia de anticuerpos contra XYNTHA con la incidencia de anticuerpos contra otros productos pueden ser engañosas.

9.3 Experiencia de Postmarketing

Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las siguientes reacciones adversas postmarketing se han notificado para XYNTHA:

Anafilaxia
Respuesta terapéutica inadecuada

“Puede informar los efectos secundarios al correo PER.AEReporting@pfizer.com; si se encuentra en Perú puede llamar al teléfono (511) 6152100 ext. 2117 y/o escribir a la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas al correo electrónico farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe

10. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

10.1 Embarazo

Embarazo, Categoría C. No se han realizado estudios de reproducción en animales con XYNTHA. Se desconoce si XYNTHA puede provocar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad de reproducción. XYNTHA se debe administrar a una mujer embarazada solamente si está clínicamente indicado.

10.2 Trabajo de Parto y Parto

No se dispone de ninguna información sobre el efecto de la terapia de reemplazo de factor VIII sobre el trabajo de parto y el parto. XYNTHA debe utilizarse solamente si está clínicamente indicado.

10.3 Madres en lactancia

No se conoce si este medicamento se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana, se debe tener cuidado si se administra XYNTHA a madres en lactancia. Se debe administrar XYNTHA a madres en lactancia solo si está clínicamente indicado.

10.4 Uso Pediátrico

En el estudio de seguridad y eficacia abierto y completado de XYNTHA (n=94), 17 sujetos adolescentes de 12 a <16 años de edad con hemofilia A severa o moderadamente severa (FVIII: C \leq 2%), que se trataron previamente con al menos 150 EDs a productos del FVIII, recibieron XYNTHA para tratamiento a demanda y de seguimiento. La dosis mediana por infusión fue de 47 UI/kg (mín.-máx.: 24-74) y la mediana de la exposición por sujeto fue de 6 días (mín.-máx.: 1-26).

De los 17 sujetos <16 años de edad que recibieron al menos 1 dosis de XYNTHA, 10 sujetos presentaron episodios de sangrado durante el estudio. Entre los 10 sujetos con evaluaciones de respuesta, se trató un total de 66 episodios de sangrado con infusiones a demanda de XYNTHA. La mayoría de los episodios de sangrado (63/66 o 95.5%) se resolvieron con 1 o 2 infusiones. Treinta y ocho (38) de los 66 episodios de sangrado (57.6%) se calificaron como excelentes o buenos en cuanto a su respuesta al tratamiento inicial, 24 (36.4%) se calificaron como moderados y 4 (6.1%) no se calificaron.

Se dispone de datos adicionales de un estudio de seguridad y eficacia de XYNTHA en niños < 6 años de edad con hemofilia A severa o moderadamente severa (FVIII: C \leq 2%) y con al menos 20 EDs previos a productos del FVIII. En este estudio los sujetos recibieron XYNTHA para el tratamiento a demanda y de seguimiento de episodios de sangrado. La mediana de la dosis por infusión fue de 28 UI/kg y la mediana de la exposición por sujeto fue de 16 días.

De los 27 sujetos < 6 años de edad que recibieron al menos 1 dosis de XYNTHA, 25 presentaron episodios de sangrado durante el estudio. Entre los 24 sujetos con evaluaciones de respuesta hubo 493 sangrados. La mayoría de

los episodios de sangrado (462/493 o 93.7%) se resolvieron con 1 o 2 infusiones. Los sujetos calificaron los resultados de las infusiones en una escala previamente especificada de eficacia hemostática de cuatro (4) puntos. De los 493 episodios de sangrado tratados con XYNTHA, 468 (94.9%) se calificaron como excelentes o buenos en cuanto a su respuesta al tratamiento inicial y 22 (4.5%) se calificaron como moderados.

En comparación a los parámetros farmacocinéticos informados en adultos, los niños tienen vidas medias más cortas, mayores volúmenes de distribución y una recuperación más baja del factor VIII después de la administración de XYNTHA. La depuración (basado en kg de peso corporal) es aproximadamente 40% más alta en niños. Para compensar las diferencias observadas en los parámetros farmacocinéticos, es posible que se necesiten dosis más altas o más frecuentes [ver *Farmacología Clínica* (11.3)].

10.5 Uso Geriátrico

Estudios clínicos de XYNTHA no incluyeron a sujetos de 65 años y más. En términos generales, se debe individualizar la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada.

11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de Acción

XYNTHA reemplaza temporalmente al factor VIII de coagulación faltante que se necesita para la hemostasia eficaz

11.2 Farmacodinámica

El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) se prolonga en pacientes con hemofilia. La determinación del TTPa es un ensayo *in vitro* convencional para la actividad biológica del factor VIII. El tratamiento con XYNTHA normaliza el TTPa durante el período de dosificación efectiva.

11.3 Farmacocinética

Los parámetros farmacocinéticos de XYNTHA en 30 pacientes adultos tratados previamente (PTP) de 12 a 60 años de edad, que recibieron una infusión única de 50 UI/kg de XYNTHA se resumen en la Tabla 3.

Además, 25 de los mismos sujetos recibieron posteriormente una única infusión de 50 UI/kg de XYNTHA durante un estudio farmacocinética de seguimiento de 6 meses. Los parámetros fueron comparables entre la evaluación basal y los 6 meses, lo que indicó que no había cambios dependientes del tiempo en la farmacocinética de XYNTHA.

En un estudio separado, 8 de 30 sujetos, de al menos 12 años de edad, con hemofilia A que se sometieron a una cirugía mayor electiva, recibieron una infusión única de 50 UI/kg de XYNTHA. Los Parámetros farmacocinéticas en estos sujetos también son resumidos en la Tabla 3.

Tabla 3: Media ± SD XYNTHA Parámetros Farmacocinéticas en Pacientes con Hemofilia A tratados anteriormente después de una Dosis Única de 50 UI/kg

Parámetro	Visita Inicial (n=30)	Mes 6 (n=25)	Pre – cirugía (n=8)
C _{max} (UI/mL)	1.08 ± 0.22	1.24 ± 0.42	1.08 ± 0.24
ABC _∞ (UI•h/mL)	13.5 ± 5.6	15.0 ± 7.5	16.0 ± 5.2
t _{1/2} (h)	11.2 ± 5.0	11.8 ± 6.2*	16.7 ± 5.4
CL (mL/h/kg)	4.51 ± 2.23	4.04 ± 1.87	3.48 ± 1.25
V _{ss} (mL/Kg)	66.1 ± 33.0	67.4 ± 32.6	69.0 ± 20.1
Recuperación (UI/dL por UI/kg)	2.15 ± 0.44	2.47 ± 0.84	2.17 ± 0.47

Abreviaturas: ABC_∞ = área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo de cero al infinito; C_{máx} = concentración máxima; t_{1/2} = vida media de eliminación en plasma; CL= depuración; n= número de sujetos; SD = desviación estándar; V_{ss} = volumen de distribución en estado de equilibrio
*Se excluyó a un sujeto del cálculo debido a falta de una fase terminal bien definida.

La Tabla 4 muestra los parámetros farmacocinéticos de nueve niños; cuatro de 14 o 15 años de edad, que también están incluidos en el resumen anterior de los adultos, junto con cinco niños de 3.7-5.8 años de edad después de dosis únicas de 50 UI/kg de XYNTHA. En comparación a los adultos, la vida media de XYNTHA es más corta en niños y la depuración (basado en kg por peso corporal) es aproximadamente 40% más alta en niños.

Tabla 4: Media ± SD de XYNTHA Parámetros Farmacocinéticos en Pacientes Pediátricos Previamente Tratados con Hemofilia A después de una Dosis Única de 50 UI/kg		
Parámetro	Niños Pequeños (n=5)	Adolescentes (n=4)
Edad (mín. - máx., años)	3.7 - 5.8	14 - 15
C _{máx} (UI/mL)	0.78 ± 0.34	0.97 ± 0.21
ABC _∞ (UI · h/mL)	12.2 ± 6.50	8.5 ± 4.0
t _{1/2} (h)	8.3 ± 2.7	6.9 ± 2.4
CL (mL/h/kg)	6.29 ± 4.87	6.62 ± 2.16
V _{ss} (mL/kg)	66.9 ± 55.6	67.1 ± 13.6
Recuperación (UI/dL por UI/kg)	1.52 ± 0.69	1.95 ± 0.41
Abreviaturas: ABC _∞ = área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo de cero al infinito; C _{máx} = concentración máxima; t _{1/2} = vida media de eliminación en plasma; CL = depuración; n = número de sujetos; SD = desviación estándar; V _{ss} = volumen de distribución en estado de equilibrio.		

12. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogenicidad, Mutagenicidad, Deterioro de la Fertilidad

No se ha realizado ningún estudio con XYNTHA para evaluar su potencial mutagénico o carcinogénico. XYNTHA ha demostrado ser comparable al producto predecesor con respecto a sus propiedades bioquímicas y fisicoquímicas, así como a su farmacología y toxicología no clínica *in vivo*. Por inferencia, se esperaría que el producto predecesor y XYNTHA tengan un potencial mutagénico y carcinogénico equivalente. El producto predecesor ha demostrado no ser genotóxico en el ensayo de micronúcleo de ratón. No se ha realizado ningún estudio en animales para evaluar el deterioro de la fertilidad o del desarrollo fetal.

12.2 Toxicología y/o Farmacología Animal

Estudios preclínicos que evaluaron XYNTHA en perros con hemofilia A sin inhibidores demostraron una restauración segura y efectiva de la hemostasia. XYNTHA demostró un perfil toxicológico que fue similar al perfil toxicológico observado con el producto predecesor. La toxicidad asociada con XYNTHA fue principalmente asociada con la generación de anticuerpos neutralizantes anti FVIII detectable por primera vez a los 15 días de la dosis repetida en primates no humanos que recibieron dosis elevadas (aproximadamente 735 UI/kg/día).

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio de Seguridad y Eficacia

En un estudio abierto de seguridad y eficacia (n = 94), los pacientes recibieron XYNTHA en un régimen de tratamiento preventivo de rutina con un tratamiento a petición, administrado según las instrucciones clínicas. Los 94 pacientes recibieron al menos una dosis y todos se incluyeron en la población con intención de tratar (IDT). Todos los pacientes habían recibido tratamiento previo (pacientes previamente tratados o PTP) con el factor VIII. Ochenta y nueve (89) pacientes acumularon ≥50 días de exposición (DE). La edad mediana de los 94 pacientes tratados fue de 24 años (media de 27,7 y rango de 12 a 60 años). Todos los pacientes tuvieron ≥150 días de exposición previos con un nivel de actividad del FVIII en el periodo inicial de ≤2%.

De los 94 pacientes inscritos en este estudio, 30 pacientes evaluables participaron en un estudio farmacocinético aleatorizado y cruzado. Veinticinco (25/30) de estos sujetos con FVIII:C ≤1% completaron la primera (PK1) y la segunda (PK2) evaluación farmacocinética [ver la sección *Farmacología Clínica (11.3)*].

Para la prevención de rutina, XYNTHA se administró en una dosis de 30 ± 5 UI/kg 3 veces por semana, con condiciones para hacer un aumento escalonado de la dosis con base en criterios previamente especificados. Durante

el transcurso del estudio, se prescribieron siete aumentos escalonados de la dosis para 6 pacientes. Cuarenta y tres pacientes (43/94 o un 45,7%) no informaron sangrado durante la prevención de rutina. La tasa anualizada de sangrado (TAS) mediana para todos los episodios de sangrado fue de 1,9 (media de 3,9; rango de 0 a 42,1).

Cincuenta y tres pacientes (53/94) recibieron tratamiento con XYNTHA a petición para un total de 187 episodios de sangrado. Siete de estos episodios de sangrado se presentaron en pacientes que todavía no se habían cambiado a un régimen de tratamiento de prevención. Ciento diez de 180 sangrados (110/180 o un 61,1%) se presentaron \leq 48 horas después de la última dosis, y un 38,9% (70/180 sangrados) se presentó $>$ 48 horas después de la última dosis. La mayoría de los sangrados informados con aparición \leq 48 horas después de la última dosis de prevención fueron traumáticos (64/110 sangrados o un 58,2%). Cuarenta y dos sangrados (42/70 o un 60%) informados con aparición $>$ 48 horas después de la última dosis de prevención fueron espontáneos. El régimen de dosificación del tratamiento a petición lo determinó el investigador. La mediana de dosis para tratamiento a pedido fue de 30,6 UI/kg (rango de 6,4 a 74,4 UI/kg).

La mayoría de los episodios de sangrado (173/187 o un 92,5%) se resolvieron con 1 o 2 infusiones (Tabla 5). Los pacientes calificaron los resultados de las infusiones en una escala de eficacia hemostática previamente especificada de cuatro (4) puntos. Ciento treinta y dos de 187 episodios de sangrado (132/187 o un 70,6%) tratados con XYNTHA se calificaron como excelentes o buenos en cuanto a su respuesta al tratamiento inicial, y 45 (24,1%) se calificaron como moderados. Cinco (2,7%) se calificaron como sin respuesta y 5 (2,7%) no se calificaron.

Tabla 5: Resumen de las Respuestas a las Infusiones para Tratar Nuevos Episodios de Sangrado según la Cantidad de Infusiones Necesarias para la Resolución						
Cantidad de Infusiones (%)						
Respuesta a la 1. ^{era} infusión	1	2	3	4	$>$ 4	Cantidad Total de Sangrados
Excelente ^a	42 (95,5)	2 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	44
Buena ^b	69 (78,4)	16 (18,2)	3 (3,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	88
Moderada ^c	24 (53,3)	16 (35,6)	2 (4,4)	0 (0,0)	3 (6,7)	45
Sin Respuesta ^d	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	5
Sin Evaluar	4 (80,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (20,0)	0 (0,0)	5 ^e
Total	139 (74,3)	34 (18,2)	7 (3,7)	3 (1,6)	4 (2,1)	187

^a *Excelente*: alivio definitivo y/o mejoría en los signos del sangrado que comienzan en el plazo de 8 horas después de una infusión, sin la administración de infusiones adicionales.

^b *Buena*: alivio definitivo y/o la mejoría en los signos del sangrado que comienzan en el plazo de 8 horas después de una infusión, con la administración de al menos una infusión adicional para la resolución completa del episodio de sangrado.

^c *Moderada*: alivio probable o leve que comienza 8 horas después de la infusión, con la administración de al menos una infusión adicional para la resolución completa del episodio de sangrado.

^d *Sin Respuesta*: no se observa ninguna mejoría entre todas las infusiones ni durante el intervalo de 24 horas después de una infusión, o la condición empeora.

^e Incluye una infusión con FVIII comercial, que se presentó antes del comienzo de la profilaxis de rutina.

Estudio del Manejo Perioperatorio

En un estudio abierto (n=30) de profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia A, se administró XYNTHA a 25 PTP evaluables para eficacia con hemofilia A severa o moderadamente severa (FVIII:C \leq 2%) que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos importantes (11 reemplazos totales de rodilla, 1 reemplazo de cadera, 5 sinovectomías, 1 liberación de transposición del nervio cubital izquierdo, 1 reparación de hernia vertical/revisión cicatricial, 1 artroscopía de rodilla, 1 revisión y desbridamiento de rodilla después de un reemplazo total de la rodilla, 1 revisión de artroplastia de cadera, 1 reemplazo de estribo, 1 artrodesis de tobillo y 1 escisión de un pseudotumor).

En la Tabla 6, se presentan los resultados de las calificaciones de eficacia hemostática de estos pacientes. Las calificaciones de eficacia del investigador al final de la cirugía y al final del periodo posoperatorio inicial fueron “excelente” o “buena” en todas las evaluaciones. La pérdida de sangre intraoperatoria se informó como “normal” o “ausente” en todos los pacientes. Trece de los pacientes (13/25 o un 52%) presentaron una pérdida de sangre en el periodo posoperatorio. La pérdida de sangre post-operatoria se calificó como “normal” en diez de estos casos,

mientras que en tres casos, se calificó como “anormal” (1 debido a hemorragia después de un traumatismo quirúrgico en la arteria epigástrica, 1 debido a una pérdida de sangre de 800 mL después de una cirugía de reemplazo de cadera y 1 después de una sinovectomía de codo en la que el investigador no pudo medir la pérdida de sangre).

Tabla 6: Resumen de la Eficacia Hemostática			
Momento de la Evaluación de la Eficacia Hemostática	Excelente^a	Buena^b	Cantidad de pacientes
Fin de la cirugía	18 (72%)	7 (28%)	25
Fin del periodo posoperatorio inicial ^c	23 (92%)	2 (8%)	25
^a <i>Excelente</i> : hemostasis alcanzada, comparable a la esperada después de una cirugía similar en un paciente no hemofílico. ^b <i>Buena</i> : tiempo prolongado hasta la hemostasis, con un poco más de sangrado, en comparación con el esperado después de una cirugía similar en un paciente no hemofílico. ^c El fin del periodo postoperatorio inicial es la fecha del alta o el día postoperatorio 6, lo que ocurra más tarde.			

14. DATOS FARMACÉUTICOS

14.1 Lista de excipientes

Polisorbato 80, Cloruro de sodio, L-Histidina, Sacarosa, Cloruro de calcio dihidrato.

14.2 Incompatibilidades

Ninguna conocida

14.3 Tiempo de vida útil

No utilizar después de la fecha de vencimiento indicada en el empaque.

14.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Antes de la reconstitución, almacenar y transportar a una temperatura entre 2 °C y 8 °C. Dentro del período de vida útil, XYNTHA se puede almacenar a temperatura ambiente que no exceda los 25°C por hasta 3 meses. Después del tiempo a temperatura ambiente se puede retornar a refrigeración entre 2°C y 8°C hasta que se cumpla el período de expiración de la vida útil. Este cambio de refrigeración a temperatura ambiente sólo se puede realizar una vez.

No congelar. Proteger de la luz.

Realizar la infusión con XYNTHA dentro de las 3 horas después de la reconstitución. Puede mantener la solución reconstituida a temperatura ambiente antes de la infusión por hasta 3 horas. Si no la ha utilizado en 3 horas, deséchela.

14.5 Precauciones especiales de desecho y manipulación

No utilice XYNTHA reconstituido si no es transparente a levemente opalescente e incoloro.

Deseche todos los materiales, ya sean reconstituidos o no, en un recipiente de desechos médicos adecuado.

Teléfono: +511-615-2100

LLD_Per_USPI_17Oct2014_v2