



MEDICAMENTO BIOTECNOLOGICO INNOVADOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XYNTHA®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Moroctocog alfa (DCI)

Los viales de uso único contienen valores nominales de 250, 500, 1000 Unidades Internacionales (UI) de moroctocog alfa (factor de coagulación VIII recombinante) por vial.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y solvente para solución inyectable.

Características físicas

Polvo sin reconstituir: Torta blanca esencialmente libre de partículas claramente visibles, humedad y defectos en el cierre del recipiente.

Solvente: Solución transparente e incolora prácticamente libre de partículas

Solución Reconstituída: La solución reconstituída está esencialmente libre de partículas visibles.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

XYNTHA® está indicado para el control y prevención de episodios hemorrágicos y para la profilaxis de rutina y quirúrgica en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

XYNTHA® no contiene el factor von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de von Willebrand.

4.2. Posología y método de administración

El tratamiento con XYNTHA® debe iniciarse bajo supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, el lugar y nivel de hemorragia y la condición clínica del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, lográndose niveles diferentes de recuperación y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas se deben titular de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, es posible que se necesiten dosis mayores o tratamientos específicos apropiados. No se ha

evaluado en estudios clínicos el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático.

XYNTHA® puede utilizarse en adultos y niños. Ver también sección 4.2 Posología y método de administración.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que corresponden con la norma vigente de la OMS para productos del factor VIII. La actividad plasmática del factor VIII se expresa como un porcentaje (con relación al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con relación al Estándar Internacional para el factor VIII en el plasma).

Una UI de la actividad del factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la dosis requerida de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, una (1) UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dL. La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (% del valor normal o UI/dL) x 0,5 (UI/kg por UI/dL)

La potencia especificada en la etiqueta de XYNTHA® se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea que se utiliza para calibrar el estándar de potencia en el proceso de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una fase. Este método de asignación de potencia está diseñado para armonizar XYNTHA® con el control clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una fase. Con los productos del factor VIII recombinante, los controles clínicos que utilizan el ensayo cromogénico normalmente obtienen resultados que son mayores a los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una fase.

Los datos clínicos respaldan la utilización del ensayo de coagulación de una fase para controlar la terapia con XYNTHA®.

Con base en su régimen de tratamiento actual, deberá recomendarse a las personas con hemofilia A que, cuando realicen un viaje, lleven el suministro adecuado del producto del factor VIII para los tratamientos necesarios. Deberá recomendarse a los pacientes consultar con su médico antes de viajar.

Debe considerarse el control preciso de la terapia sustitutiva utilizando un ensayo de la actividad plasmática del factor VIII, particularmente durante intervención quirúrgica.

Posología para hemorragia y cirugía

En caso de presentarse los siguientes eventos hemorrágicos, se debe mantener la actividad del factor VIII a los niveles plasmáticos o niveles superiores (en % del valor normal o en UI/dL) establecidos a continuación para el periodo de duración indicado.

Tabla 1.

Tipo de Hemorragia	Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de las Dosis (h) Duración de la Terapia (d)
Menor		
Hemartrosis temprana, hemorragias de músculos superficiales	20-40	Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la

o tejido blando y hemorragias orales

hemorragia.

Moderada

Hemorragia en los músculos. Traumatismo craneoencefálico leve. Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral

30-60

Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente. Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora.

Mayor

Hemorragia gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores.

60-100

Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días.

Posología para profilaxis

XYNTHA® se ha administrado profilácticamente en un estudio clínico principal en pacientes adolescentes y adultos con tratamiento previo a una dosis de 30 ± 5 UI/kg suministradas 3 veces a la semana.

Inhibidores

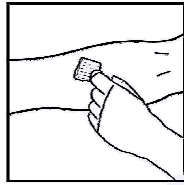
Los pacientes que utilizan terapia sustitutiva del factor VIII se deben controlar para determinar si se desarrollan inhibidores del factor VIII. En pacientes con inhibidores (especialmente con niveles altos de inhibidores, mayores de 5 Unidades Bethesda, UB), el tratamiento con el factor VIII podría no ser efectivo y deberán considerarse otras opciones terapéuticas. Si los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor VIII no se obtienen o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, se debe realizar un análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia. Ver también secciones 4.4 Advertencias y precauciones especiales para su uso y 4.8 Efectos indeseables.

Administración

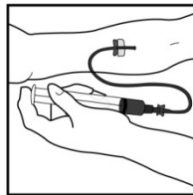
XYNTHA® Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina se administra por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo liofilizado con la jeringa prellenada suministrada con solvente (solución de Cloruro de Sodio 0,9%, 4 ml). Si la solución y el contenedor lo permiten, los medicamentos parenterales se deben inspeccionar antes de la administración para determinar la presencia de material particulado y decoloración.

XYNTHA® Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina se debe administrar utilizando el equipo de infusión suministrado en este kit y la jeringa prellenada de solvente suministrada o una única jeringa plástica desechable estéril. Adicionalmente, la solución se debe extraer del vial utilizando el adaptador de vial.

1. Conecte la jeringa al extremo del equipo de infusión suministrado.
2. Coloque un torniquete y prepare el sitio de inyección limpiando bien la piel con una de las torundas de alcohol suministradas con el kit.



3. Realice la venopunción como se lo indicó su médico. Inserte la aguja del equipo de infusión dentro de la vena como se lo indicó su médico y retire el torniquete. Remueva el aire presente en el equipo de infusión retrayendo la jeringa. El producto XYNTHA[®] reconstituido se debe inyectar vía intravenosa durante varios minutos. La tasa de administración se debe determinar de acuerdo con el nivel de comodidad del paciente.



Luego de finalizar el tratamiento con XYNTHA[®], retire el equipo de infusión y deséchelo. Descarte toda la solución no utilizada, los viales vacíos, las agujas y jeringas utilizadas depositándolos dentro de un recipiente apropiado para eliminación de desechos que pueden hacer daño a los demás si no se manipulan adecuadamente.

Pacientes pediátricos

La seguridad de XYNTHA[®] se estudió en niños y adolescentes tratados previamente - PTP (n=18, de 12 a 16 años de edad en un estudio pivotal y n=49, de 7 a 16 años de edad en un estudio de respaldo). En un estudio pivotal, los datos de eventos adversos en pacientes ≤ 16 años de edad se compararon con los datos de mayores de 16 años de edad. Dieciocho (18) pacientes tenían ≤ 16 años de edad y 76 tenían >16 años de edad. El grado de exposición fue similar en los pacientes de los dos grupos de edad. Los eventos adversos surgidos durante el tratamiento fueron similares en severidad e incidencia en los dos grupos de edad.

XYNTHA[®] se puede usar de la misma manera que el producto predecesor ReFacto con la formulación anterior, porque es bioquímicamente comparable y ha demostrado características farmacocinéticas similares. La seguridad y eficacia del producto predecesor ReFacto se ha estudiado en niños y adolescentes tratados previamente - PTP (n = 31, 5 a 18 años de edad) y en neonatos, infantes y niños no tratados previamente – PUP (por sus siglas en inglés – *previously untreated patients*) [n = 101, <1 a 52 meses]. Datos clínicos derivados de estudios completados con moroctocog alfa (AF-CC) en PTP (XYNTHA[®]: n = 37, 18 pacientes <6 años y 19 pacientes de 6 a <12 años de edad); XYNTHA[®]: n=51, 46 pacientes <6 años y 5 pacientes de 6 a <16 años de edad) y PUP (XYNTHA[®]: n = 23, pacientes <6 años de edad) demostraron un perfil de seguridad similar al del producto predecesor moroctocog alfa (ReFacto). Ver también la sección 5.2 Propiedades farmacocinéticas.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de XYNTHA[®] no incluyeron sujetos de 65 años de edad y mayores. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe ser individualizada.

4.3. Contraindicaciones

XYNTHA® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a alguno de los componentes de la preparación y en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a proteínas de hámster. XYNTHA® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

4.4. Advertencias y precauciones especiales para su uso

Hipersensibilidad

Como ocurre con todos los productos de proteínas administrados vía intravenosa, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgico. Debe informarse a los pacientes de los signos iniciales de hipersensibilidad (que incluyen ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, jadeo e hipotensión) y anafilaxia (véase la Sección 4.8. Efectos indeseables)

Si se presentan reacciones alérgicas o de anafilaxia, debe interrumpirse inmediatamente la administración de XYNTHA® y proporcionar manejo médico apropiado, que puede incluir el tratamiento para choque. Si alguno de los síntomas descritos ocurre, debe aconsejarse a los pacientes para que discontinúen el medicamento y contacten al médico y/o a un centro de urgencias dependiendo del tipo y la severidad de la reacción.

Anticuerpos neutralizantes de su actividad (inhibidores)

En los pacientes que reciben productos que contienen el factor VIII de la coagulación se pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes de su actividad (inhibidores). Como sucede con todos los productos que contienen el factor VIII de la coagulación, se debe controlar a los pacientes para determinar si se presenta el desarrollo de inhibidores que deben ser titulados en Unidades Bethesda (UB) utilizando las pruebas biológicas apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad plasmática esperados del factor VIII o si no se controla la hemorragia con una dosis apropiada, se deberá realizar un ensayo para determinar si se encuentra presente un inhibidor del factor VIII. Véase la sección 4.8 Efectos indeseables.

Estos inhibidores usualmente son inmunoglobulinas IgG que se dirigen contra la actividad pro-coagulante del factor VIII que se identifican en UB utilizando el ensayo Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, este riesgo es mayor dentro de los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, se pueden desarrollar inhibidores después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son comunes en pacientes no tratados previamente y se han observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de efecto, principalmente en pacientes profilácticos, en los ensayos clínicos y en el entorno posterior a la comercialización de ReFacto. La falta de efecto informada con ReFacto se ha descrito como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en nuevas articulaciones o una sensación subjetiva por parte del paciente de un nuevo sangrado de inicio. Cuando se prescribe XYNTHA® es importante titular y controlar el nivel del factor en cada paciente con el fin de garantizar una adecuada respuesta terapéutica. Véase también la sección 4.2 Posología y método de administración y la sección 4.8 Efectos indeseables.

Se recomienda que, cuando sea posible, todas las veces que XYNTHA® se administre a los pacientes, se documente el nombre y número de lote del producto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción animal con XYNTHA®. Debido a la ocurrencia poco frecuente de hemofilia A en mujeres, no se encuentra disponible experiencia relacionada con la utilización del factor VIII durante el embarazo. Por tanto, XYNTHA® se debe administrar a mujeres embarazadas únicamente si está claramente indicado.

Lactancia

No se han realizado con XYNTHA® estudios de reproducción animal. Se desconoce si el medicamento se elimina en la leche materna. Debido a la ocurrencia poco frecuente de hemofilia A en mujeres, no se encuentra disponible experiencia relacionada con la utilización de productos del factor VIII durante la lactancia. Por lo tanto, XYNTHA® debe administrarse a mujeres que están lactando únicamente si está claramente indicado.

4.7. Efectos sobre la capacidad para manejar y usar máquinas

No se han realizado estudios sobre efectos en la habilidad para manejar y utilizar máquinas.

4.8. Efectos indeseables

Las reacciones adversas a XYNTHA® se enumeran en la tabla a continuación. La información en esta sección se encuentra respaldada por los siguientes estudios: 300, 301, 306, 307, 310, 311, 313, 4432, 4433 y 4434.

Tabla Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP)
Trastornos del sistema inmunitario	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza
Trastornos cardíacos	Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones
Trastornos vasculares	Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea; tos
Trastornos gastrointestinales	Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas
Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos	Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia; mialgia
Trastornos generales y	Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter;

Tabla Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones Adversas al Medicamento
afecciones en el lugar de la administración	astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección
Pruebas complementarias	Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón ^a ; anomalías en la prueba de función hepática; aumento de la fosfoquinasa creatina en la sangre
Abreviaturas: AF-CC = Cultivo celular libre de albumina (siglas en ingles); PTP = Pacientes tratados previamente; PUP = Pacientes no tratados previamente	
^a Solo ReFacto	

Se ha observado hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, dolor de cabeza, erupción, hipotensión, letargo, náuseas, agitación, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con poca frecuencia con ReFacto, y en algunos casos pueden progresar hacia la anafilaxia severa (incluido shock).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (bajo título) después del cambio de un producto de FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición, quienes tienen antecedentes de desarrollo de inhibidores. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes con atención para detectar la aparición de inhibidores después de cualquier cambio de producto.

Inhibición del Factor VIII

Pacientes tratados previamente

En un conjunto de datos agrupados de 641 PTPs tratados con ReFacto (1 estudio clínico) o ReFacto AF/XYNTHA[®] (7 estudios clínicos), hubo 11 (1,7%) casos confirmados de inhibidores del factor VIII [1 alto título (≥ 5 BU/ml), 10 bajo título (< 5 BU/ml)].

En un estudio clínico de seguridad y eficacia en pacientes tratados previamente (PTPs, estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores transitorios, clínicamente silenciosos, de bajo título de 94 pacientes con una mediana de 76 días de exposición (DE, rango 1-92), que corresponde a 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo (estudio 306), se observó 1 inhibidor *de novo* y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título, determinados en el laboratorio central) en 110 pacientes; mediana de exposición de 58 DE (rango 5-140) y 98 pacientes tuvieron cuando menos 50 DE. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (estudio 307) y tuvieron una exposición prolongada posterior con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9-425). Se observó un (1) inhibidor de bajo título adicional *de novo*. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango esperado.

En un análisis estadístico bayesiano, los resultados del Estudio 310 se utilizaron para actualizar los resultados de PTPs de estudios de soporte anteriores. Dos de 89 sujetos (que completaron ≥ 50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el desarrollo del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron ≥ 50 días de exposición fue consistente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores sea menos del 4,17% utilizando un análisis bayesiano.

En un estudio clínico de PTPs con hemofilia A (factor VIII $\leq 2\%$) sometidos a cirugía mayor (estudio 311), se observó 1 inhibidor en 30 pacientes que recibieron tratamiento.

En un estudio clínico (estudio 4433) en PTPs (FVIII: C <1%) pediátricos (n = 37, <12 años de edad), el resultado de seguridad primario fue el porcentaje de pacientes con desarrollo clínicamente significativo de inhibidores. Ningún paciente cumplió con los criterios definidos por el protocolo de inhibición clínicamente significativa del FVIII. Se observó desarrollo transitorio de inhibidor de FVIII de bajo título en 2 pacientes (<6 años de edad). Ambos pacientes mostraron un descenso en la recuperación en la misma visita (DE 10-15), la prueba del inhibidor fue positiva, con el consiguiente retorno a la recuperación esperada. Ninguno de los pacientes experimentó alguna manifestación clínica de la inhibición de FVIII ni recibió tratamiento específico para el evento.

En un estudio clínico (estudio 313) en PTPs pediátricos (6 meses a <16 años) con hemofilia A (FVIII: C ≤ 2%) de ≥20 días de exposición, se observó 1 inhibidor clínicamente silencioso de bajo título en 49 pacientes en riesgo de desarrollar un inhibidor en el estudio.

En un estudio clínico con ReFacto en PTPs (estudio 300), se observó 1 inhibidor de alto título en 113 pacientes. Además, ha habido informes espontáneos posteriores a la comercialización de PTPs con inhibidores de alto título.

En estudios clínicos, se han observado aumentos en el título de anticuerpos anti-FVIII en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTPs para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios hemorrágicos (estudio 310) y en otro estudio de PTPs para la profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 pacientes (1%) y 1 de 30 pacientes (3%), respectivamente, desarrollaron anticuerpos anti-FVIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. La importancia clínica de estos anticuerpos, en ausencia de un inhibidor, no está clara.

Pacientes que no han sido tratados previamente

En un ensayo clínico utilizando ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) pacientes sin tratamiento previo (PUPs, por sus siglas en inglés) desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título >5 UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título ≤5 UB/mL. La mediana del número de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3-49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibieron tratamiento de inducción de tolerancia inmune (ITI). De los 16 pacientes con títulos bajos, el tratamiento con ITI se inició en 10. La ITI tuvo una eficacia del 73% para los pacientes con títulos altos y del 90% para aquellos con títulos bajos. Para los 101 PUPs tratados, independientemente del desarrollo de inhibidores, el número promedio de días de exposición es 197 (rango 1-1299).

En un estudio clínico (estudio 4434) en PUPs (<6 años de edad, n = 23), hubo 8 pacientes (34,8%) con inhibidores de FVIII (4 pacientes con títulos altos > 5 BU / ml y 4 pacientes con títulos bajos ≤5 BU/ml). Cinco (21,7%) de estos pacientes cumplieron los criterios definidos por el protocolo de inhibidores de FVIII clínicamente significativos con inhibidor positivo en 2 extracciones de sangre consecutivas y la necesidad de administrar productos hemostáticos alternativos y/o niveles bajos de recuperación de FVIII y falta de eficacia.

Pueden encontrarse cantidades traza de proteína de hámster en XYNTHA®. El desarrollo de anticuerpos contra la proteína del hámster se ha observado en estudios clínicos, pero no hubo secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTPs para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310, y 3 de 110 (3%) pacientes en el estudio 306/307, desarrollaron un aumento de laboratorio en el título de anticuerpos anti-CHO (ovario de hámster chino, la línea celular que es la fuente del factor VIII para XYNTHA®), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de XYNTHA® para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 pacientes (3%) desarrolló un aumento de laboratorio para anticuerpos contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibieron XYNTHA® fabricado por el proceso anterior (estudio 300) tuvieron un aumento en el título de anticuerpos anti-CHO, sin ningún efecto clínico aparente.

4.9. Sobredosis

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

4.10. Abuso y dependencia

El Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina no tiene potencial para abuso. No existe evidencia de dependencia del Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Antihemorrágicos: Factor de coagulación VIII de la sangre

Código ATC: B02BD02

Mecanismo de acción

El factor VIII activado actúa como un cofactor para el factor IX activado que acelera la conversión del factor X a factor X activado. El factor X activado convierte protrombina en trombina. La trombina convierte fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo. La actividad del factor VIII es muy reducida en pacientes con hemofilia A y por ello es necesaria la terapia de reemplazo. La administración de XYNTHA[®] aumenta los niveles plasmáticos de la actividad del factor VIII y pueden corregir temporalmente el problema de coagulación de estos pacientes.

XYNTHA[®], factor VIII de la coagulación recombinante es una glucoproteína con una masa molecular aproximada de 170.000 Da, se compone de 1.438 aminoácidos, que no contienen el dominio B no funcional. XYNTHA[®] es una sustancia basada en ADN recombinante que tiene características funcionales similares al del factor VIII endógeno.

El complejo de factor VIII/factor de von Willebrand se compone de dos moléculas, (el factor VIII y el factor von Willebrand) con funciones fisiológicas diferentes. Cuando se aplica por infusión en un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor von Willebrand en la circulación del paciente.

La hemofilia A es un trastorno de la coagulación sanguínea hereditario vinculado al cromosoma X debido a la disminución de los niveles del factor VIII:C y produce hemorragias en las articulaciones, los músculos o los órganos internos, de forma espontánea o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Mediante la terapia de reemplazo, los niveles plasmáticos del factor VIII se aumenta, permitiendo de esta forma una corrección temporal de la deficiencia del factor y una corrección de la tendencia de hemorragia.

Datos de eficacia de ensayos clínicos

Datos pivotaes con XYNTHA[®]:

En un estudio principal de fase 3, se evaluó la eficacia de XYNTHA[®] para profilaxis de rutina y tratamiento a demanda. La profilaxis se inició a una dosis de 30 UI/kg administradas 3 veces por semana. El régimen posológico en el tratamiento a demanda fue determinado por el investigador. Noventa y cuatro (94) PTPs con hemofilia A moderadamente severa a severa (FVIII:C \leq 2%) recibieron al menos una dosis de XYNTHA[®] y fueron incluidos en la población con intención de tratar (ITT). En este estudio, 89 pacientes acumularon al menos 50 días de exposición (DE) con XYNTHA[®].

De los 94 pacientes de la población ITT, 30 pacientes con FVIII:C \leq 1% participaron también en el

periodo de estudio de farmacocinética transversal, doble ciego, aleatorio y fueron incluidos en la población por protocolo para análisis de la equivalencia farmacocinética con relación a otro producto recombinante (FVIIIr), Advate[®], y para caracterización farmacocinética completa. Los resultados de estos análisis muestran que XYNTHA[®] es farmacocinéticamente equivalente a Advate[®], y el perfil farmacocinético de XYNTHA[®] permaneció estable después de 6 meses de utilización continua.

El análisis por intención de tratar de las variables de eficacia clínica en el periodo de análisis de la seguridad y eficacia del estudio abierto produjo resultados positivos similares. Todos los 94 pacientes recibieron XYNTHA[®] para profilaxis de rutina; la mediana de la dosis administrada fue 30,2 UI/kg (intervalo, 6,8 a 76,9 UI/kg). La mayoría de los pacientes (57/94; 60,6%) no reportaron hemorragias espontáneas mientras recibían profilaxis de rutina. La mediana de la tasa anualizada de sangrados (ABR por sus siglas en inglés - *annualized bleeding rate*) para todos los episodios de hemorragia fue 1,9 (promedio 3,9, intervalo 0 a 42,1), lo que indica prevención efectiva de la hemorragia en la población del estudio. Cincuenta y tres (53) de los 94 pacientes recibieron XYNTHA[®] durante el tratamiento a demanda. La mediana de la dosis administrada fue 30,6 UI/kg (intervalo, 6,4 a 74,4 UI/kg). La mayoría de los episodios de hemorragia (173/187; 92,5%) se resolvieron con 1 o 2 infusiones. Estos resultados no se limitaron a ubicaciones específicas de hemorragia, ya que la eficacia fue similar en las hemorragias que ocurrían en las articulaciones, los tejidos blandos/los músculos y otros sitios. Se utilizó un rango amplio de dosis para iniciar el tratamiento de la hemorragia; sin embargo, la distribución de las dosis utilizadas para iniciar el tratamiento de la hemorragia fue similar sin importar la ubicación de la misma. Los pacientes calificaron la mayoría de las infusiones utilizadas para iniciar el tratamiento de la hemorragia como excelentes o buenas (132/187; 70,6%). La incidencia del efecto terapéutico menor al esperado (LETE por sus siglas en inglés - *less than expected therapeutic effect*) ocurrió a una tasa de 0,4% (25/6.404 infusiones profilácticas) cuando se administró XYNTHA[®] para profilaxis y 0,5% (1/187 episodios de hemorragia) cuando se administró para tratamiento a demanda.

Un estudio pivotal fase 3 (estudio 311) para profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia A incluyó PTPs con hemofilia A severa o moderadamente severa (FVIII:C \leq 2%) sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores que recibieron XYNTHA[®]. Treinta (30) pacientes fueron tratados con XYNTHA[®] y conformaron la población ITT; 29 pacientes fueron sometidos a cirugía mayor y completaron el estudio. Treinta pacientes (30) fueron asignados para recibir XYNTHA[®] por inyección en bolo (IB; 22 pacientes) o por infusión continua (IC; 8 pacientes) a criterio del médico para apoyar la hemostasia quirúrgica luego de atención hospitalaria y atención ambulatoria posoperatorias. Un sujeto asignado a IC recibió XYNTHA[®] únicamente durante una evaluación farmacocinética prequirúrgica y no fue sometido a cirugía. Los 22 pacientes tratados con IB recibieron un total de 942 infusiones (que varían entre 16 y 72 infusiones por paciente) para un total acumulado de dosis de 2.037.386 UI de XYNTHA[®] durante 682 días de exposición (DE) total acumulada (que variaron entre 15 y 40 DE por paciente). Los 8 pacientes asignados al tratamiento con IC, incluyendo un paciente que recibió solamente una dosis para evaluación PK, recibieron una dosis total de 529.977 UI de XYNTHA[®] durante 204 DE en total (intervalo 1 a 37 DE por paciente).

De los 29 pacientes que fueron sometidos a cirugía, 25 fueron incluidos en la población evaluable para eficacia. Los procedimientos quirúrgicos mayores para los 25 pacientes evaluables para eficacia fueron 11 artroplastias totales de rodilla, 1 artroplastia de cadera, 5 sinovectomías, 1 liberación de transposición del nervio cubital, 1 reparación de hernia ventral/revisión cicatricial, 1 artroscopia de rodilla, 1 revisión y desbridamiento de rodilla después de artroscopia total de rodilla, 1 revisión de artroplastia de cadera, 1 estapedoctomía, 1 artrodesis de tobillo y 1 extirpación de pseudotumor. Para los 25 pacientes quirúrgicos las calificaciones del investigador al final de la cirugía y al final del periodo posoperatorio inicial, fueron excelentes o buenas para todas las evaluaciones, la pérdida de sangre intraoperatoria fue reportada como normal o ausente para todos los procedimientos. Trece de los 25 pacientes evaluables presentaron pérdida de sangre en el periodo posoperatorio y en 10 casos la pérdida de sangre posoperatoria fue calificada normal. En 3 casos la pérdida posoperatoria de sangre fue calificada anormal: 1 debido a hemorragia después de trauma quirúrgico de la arteria epigástrica, 1 debido a una pérdida de sangre de 800 mL

después de cirugía de artroplastia de cadera y 1 después de sinovectomía del codo en la que la pérdida de sangre no pudo medirla el investigador.

Datos adicionales con XYNTHA® en pacientes pediátricos de <16 años de edad

La seguridad y eficacia de XYNTHA® y la farmacocinética de FVIII:C después de la administración de XYNTHA® en niños <16 años con hemofilia A severa a moderadamente severa (FVIII:C ≤2%) se evaluaron en un estudio abierto, en el cual se comparó (1) la eficacia de la profilaxis de rutina para tratamiento a demanda en una cohorte de pacientes pediátricos <6 años de edad y (2) se compararon dos regímenes de profilaxis de rutina en una cohorte de niños <16 años de edad.

Cincuenta y un (51) sujetos con al menos 20 días de exposición (DE) previos a los productos de FVIII se enrolaron e incluyeron en la población con intención de tratar (ITT). Cincuenta (50) sujetos recibieron al menos 1 dosis de XYNTHA® y 41 sujetos completaron el estudio.

Nueve (9) pacientes pediátricos <6 años de edad recibieron tratamiento a demanda con XYNTHA® con una dosis mediana de 24 UI por kg durante un periodo de 6 meses, seguido de un régimen de profilaxis de rutina con una dosis de 25 UI/kg interdiario durante 12 meses para 8 de estos sujetos. La mediana de la tasa anualizada de sangrados (ABR) que se observó durante el periodo del tratamiento a demanda fue de 34,0 (promedio de 47,0, rango de 0 a 92,4) en comparación con 0,6 (promedio de 1,5, rango de 0 a 6,2) durante el régimen de profilaxis de rutina (p = 0,0040) (Tabla 1).

TABLA 1: Tasa anualizada de sangrados en pacientes que recibieron tratamiento de profilaxis y a demanda				
	A demanda Cantidad de hemorragias = 363 N = 9 (población ITT)		Profilaxis de rutina (Régimen interdiario de 25 UI/kg) Cantidad de hemorragias = 10 N = 8 (población ITT)	
	Mediana	Media (DE)	Mediana	Media (DE)
Tipo de hemorragia				
General	34,0	47,0 (32,2)	0,6	1,5 (2,2)
Traumática	31,8	37,9 (31,6)	0,0	0,8 (1,3)
Espontánea	7,6	9,1 (9,2)	0,0	0,6 (1,3)
Ubicación de la hemorragia				
Articulación	17,5	26,2 (21,1)	0,0	0,5 (1,3)
Tejido blando/ músculo	16,5	21,2 (15,3)	0,0	0,7 (1,1)
Otro	1,1	2,2 (2,4)	0,0	0,3 (0,5)

Abreviaturas: ABR = tasa anualizada de sangrados; EOD = interdiario; ITT = intención de tratar; N = cantidad de pacientes con datos de ABR incluidos para cada régimen; DE = desviación estándar

Cuarenta y dos (42) pacientes pediátricos <16 años de edad recibieron un régimen de dosificación de profilaxis de rutina de 45 UI/kg dos veces a la semana o 25 UI/kg interdiario durante 12 meses antes del entrecruzamiento para recibir el régimen alterno, y 35 sujetos proporcionaron datos para los dos regímenes. Debido a que el intervalo de confianza (IC) del 90% para la diferencia de [(0,03, 2,22)] estaba dentro del límite de equivalencia definido de forma prospectiva de (-3,3), se estableció la eficacia equivalente con respecto a la ABR para ambos regímenes (promedio ± DE 3,3 ± 5,3 en comparación con 2,2 ± 4,1).

Se administraron un total de 838 infusiones una vez al día para tratar los 562 episodios de hemorragia. La mayoría de los episodios de hemorragias (518/562; 92,2%) se resolvieron con 1 o 2 infusiones. Un total de 526 (93,6%) episodios de hemorragias tratados con el medicamento en estudio se calificaron como

“Excelente” o “Bueno” en su respuesta al tratamiento inicial (es decir, primera infusión).

La incidencia del efecto terapéutico menor al esperado (LETE) ocurrió a una tasa de 0,16% (18/10927 infusiones profilácticas) cuando se administró XYNTHA® para profilaxis y ningún caso cuando se administró para el tratamiento a demanda.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos del FVIII después de XYNTHA® en el período inicial y se hizo su seguimiento en 25 pacientes tratados previamente (≥ 12 años) después de la administración repetida de XYNTHA® por seis meses. No se observaron cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas de XYNTHA® (Tabla 2).

TABLA 2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PROMEDIOS DEL FACTOR VIII DE 25 PTP DESPUÉS DE UNA INFUSIÓN RÁPIDA DE XYNTHA® EN UNA DOSIS DE 50 UI/KG									
Parámetro	C _{máx} (UI/mL)	ABC _T (h*UI/ mL)	Vida media (h)	ABC _∞ (h*UI/ mL)	Depuración (mL/h/kg)	Tiempo medio de residencia (h)	V _{ss} (mL/kg)	Recuperación (UI/dl/UI/kg)	
Periodo inicial									
Promedio	1,12	13,3	11,8	14,2	4,21	16,3	65,1	2,23	
DE	0,19	5,2	5,1	5,5	2,08	5,9	35,1	0,39	
Mín.	0,59	4,1	6,4	4,7	2,00	7,9	34,8	1,19	
Máx	1,41	23,6	33,9	25,0	10,63	40,0	195,1	2,83	
Mes 6									
Promedio	1,24	13,3	11,8	15,0	4,04	19,5	67,4	2,47	
DE	0,42	6,7	6,2	7,5	1,87	16,1	32,6	0,84	
Mín.	0,65	5,0	5,8	5,3	1,19	7,6	18,5	1,29	
Máx	2,60	41,0	32,6	14,8	9,45	89,2	168,8	5,20	

Abreviaturas: ABC_∞= área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo desde tiempo cero hasta el infinito; ABC_T= área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo desde cero a la última concentración medible; C_{máx}= concentración máxima; DE = desviación estándar; V_{ss}=volumen de distribución en estado de equilibrio
Referencia: Tabla 16.20, CSR-66997

La Tabla 3 muestra los parámetros farmacocinéticos de nueve niños, cuatro de 14 o 15 años de edad, incluidos también en el resumen para adultos arriba, junto con cinco niños de entre 3,7 y 5,8 años después de la administración de XYNTHA®. En comparación con los adultos, la vida media del factor VIII después de XYNTHA® es más corta en niños, y la depuración (según el peso corporal) es aproximadamente 40% mayor en niños.

TABLA 3. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS PROMEDIOS DE ±FVIII EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A TRATADOS PREVIAMENTE DESPUÉS DE 50 UI/kg DE XYNTHA®		
Parámetro	Niños jóvenes (n= 5)	Adolescentes (n= 4)
Edad [(mín-máx) año]	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/UI/kg)	1,52 ± 0,69	1,95 ± 0,41

Abreviaturas: ABC_{∞} = área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo desde tiempo cero hasta el infinito; $C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima; $t_{1/2}$ = vida media terminal; CL= depuración; V_{ss} =volumen de distribución en estado de equilibrio

5.3. Datos de seguridad preclínica

No se han realizado estudios con XYNTHA[®] para evaluar su potencial mutagénico o carcinógeno. XYNTHA[®] ha demostrado similitud con el producto predecesor ReFacto con relación a sus propiedades bioquímicas y fisicoquímicas, y en su farmacología y toxicología no clínica *in vivo*. Por inferencia se podría esperar que el producto predecesor ReFacto y XYNTHA[®] tengan potencial mutagénico y carcinógeno equivalentes. El producto predecesor ReFacto demostró en el ensayo de micronúcleos de ratón que no es genotóxico. No se han realizado estudios en animales para evaluar la carcinogénesis, el deterioro de la fertilidad o del desarrollo fetal.

En estudios preclínicos, XYNTHA[®] se utilizó para restauración segura y efectiva de la hemostasia. XYNTHA[®] demostró un perfil toxicológico similar al perfil toxicológico observado en el producto predecesor ReFacto, que a su vez ha demostrado perfil toxicológico similar a un producto del factor VIII derivado del plasma cuando se someten a pruebas de dosis repetidas en estudios toxicológicos con animales.

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio, sacarosa, L-histidina, cloruro de calcio dihidratado, polisorbato 80.

6.2. Incompatibilidades

Debido a la ausencia de estudios de incompatibilidad, no se debe administrar XYNTHA[®] reconstituido en el mismo tubo o contenedor con otros medicamentos. Los componentes del kit para administración de infusión suministrados en esta caja son compatibles con XYNTHA[®].

6.3. Vida útil

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

6.4. Precauciones especiales para el almacenamiento

Conservar en refrigeración de 2°C a 8 °C. No congelar. También puede almacenarse a temperatura ambiente que no supere los 25 °C por un periodo único de 3 meses, hasta la fecha de vencimiento.

Al final del periodo de 3 meses, el producto no debe ponerse de nuevo en el refrigerador, sino que debe utilizarse de inmediato o desecharse.

Se ha demostrado la estabilidad física y química del producto reconstituido por 3 horas a temperaturas que no superen los 25 °C. Este producto no contiene conservantes, por lo cual debe ser utilizado inmediatamente, o como máximo en las siguientes 3 horas después de la reconstitución o remoción de la tapa plástica de cierre del vial. Otros tiempos y condiciones de temperatura diferentes a los mencionados son responsabilidad del usuario.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Presentación comercial: Caja x 1 vial con polvo + 1 jeringa prellenada con 4 mL de solvente + 1 dispositivo estéril de adaptación al vial para reconstitución + 1 sistema de infusión estéril + 2 torundas con alcohol + 1 esparadrapo + 1 gasa + prospecto.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otra manipulación

XYNTHA[®], cuando se reconstituye, contiene polisorbato 80, que se conoce aumenta la tasa de extracción de di-(2-etilexil) ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe ser considerado durante la preparación y la administración de XYNTHA[®], incluyendo el tiempo de almacenamiento transcurrido en el envase de PVC después de la reconstitución. Es importante que las recomendaciones de la sección 4.2 Posología y método de administración sean seguidas de manera estricta.

Vial de uso único

Reconstitución

Lávese siempre las manos antes de realizar los siguientes procedimientos. Durante el procedimiento de reconstitución se debe utilizar técnica aséptica (es decir bajo condiciones de limpieza y sin gérmenes). Para minimizar su exposición innecesaria a la atmósfera, todos los componentes utilizados en la reconstitución y administración de este producto se deben utilizar tan pronto como sea posible después de abrir sus contenedores estériles.

XYNTHA[®] se administra vía infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución con la jeringa de solvente suministrada (Solución de Cloruro de Sodio 0,9%).

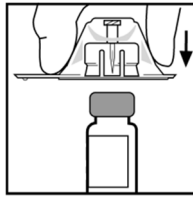
Nota: Si utiliza más de un vial de XYNTHA[®] por infusión, cada vial se debe reconstituir de acuerdo con las siguientes instrucciones. La jeringa de solvente se debe retirar, dejando el adaptador vial en su lugar y se puede utilizar una única jeringa grande para extraer el contenido reconstituido de cada uno de los viales individuales. No suelte las jeringas de solvente o la jeringa grande hasta que esté listo para colocar la jeringa grande al siguiente adaptador para vial.

1. Deje que los viales de XYNTHA[®] liofilizados y la jeringa prellenada de solvente alcancen la temperatura ambiente de forma natural, sin calentar.
2. Retire la tapa plástica de cierre del vial de XYNTHA[®] para que quede visible la parte central del tapón de caucho.



3. Limpie la parte superior del vial con la torunda de alcohol suministrada o utilice otra solución antiséptica, deje que se seque. Después de limpiar el tapón de caucho, no lo toque con su mano ni permita que toque ninguna superficie.
4. Desprenda la tapa del empaque del adaptador de vial plástico transparente. No retire el adaptador del empaque.
5. Coloque el vial en una superficie plana. Mientras sujeta el empaque del adaptador, coloque el

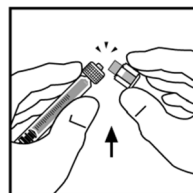
adaptador de vial sobre el vial y presione firmemente hacia abajo sobre el empaque hasta que el punzón penetre en el tapón del vial. Deje en su lugar el empaque del adaptador.



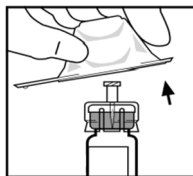
6. Tome la barra del émbolo como se presenta en la figura. Evite tocar el eje de la barra del émbolo. Ensamble el extremo roscado de la barra del émbolo a la jeringa de solvente insertando la barra dentro de la abertura del tapón de la jeringa y empujando y girando firmemente la barra hasta que se asegure al tapón.



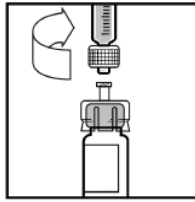
7. Rompa la tapa de la punta de cierre inviolable de la jeringa de solvente partiendo la perforación de la tapa. Esto se puede realizar doblando la tapa hacia arriba y hacia abajo hasta que la perforación se rompa. No toque el interior de la tapa o la punta de la jeringa. Podría ser necesario volver a colocar la tapa (sino se administra inmediatamente XYNTHA[®], por ello se recomienda poner la tapa a un lado colocándola apoyada sobre su parte superior.



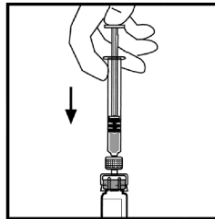
8. Retire el empaque del adaptador y deséchelo.



9. Coloque el vial sobre una superficie plana. Conecte la jeringa del solvente al adaptador del vial insertando la punta de la jeringa dentro de la abertura del adaptador y al mismo tiempo empuje firmemente y gire la jeringa en dirección de las manecillas del reloj hasta que asegure la unión.



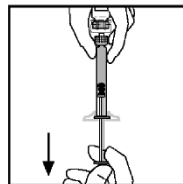
10. Empuje lentamente la barra del émbolo para inyectar todo el solvente dentro del vial de XYNTHA®.



11. Sin retirar la jeringa, rote suavemente el vial hasta que el polvo se disuelva.

Nota: Antes de la administración la solución final se debe inspeccionar visualmente para determinar si existe material particulado. La solución reconstituida debe estar esencialmente libre de partículas visibles. Si no es así, se debe descartar la solución y utilizar un nuevo kit.

12. Asegúrese que la barra del émbolo de la jeringa se encuentra todavía completamente oprimida, invierta el vial y suavemente extraiga dentro de la jeringa toda la solución a través del adaptador para vial.



13. Suelte la jeringa del adaptador del vial jalando y girando suavemente la jeringa en dirección contraria de las manecillas del reloj. Deseche el vial con el adaptador puesto.

Nota: Si no se va a utilizar inmediatamente la solución, la tapa de la jeringa se debe volver a colocar cuidadosamente. No toque la punta de la jeringa o el interior de la tapa.

El producto no contiene conservantes. Adminístrese inmediatamente, o como máximo en las siguientes 3 horas después de la reconstitución, siempre que el producto reconstituido haya sido conservado a temperaturas menores a 25 °C.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Venta bajo receta médica

Fabricado por:

Polvo liofilizado: Wyeth Pharma S.A, Algete, San Sebastián de los Reyes, Madrid – España

Solvente: Vetter Pharma Fertigung GmbH & Co KG, Langenargen, Alemania

Importado y distribuido por: Pfizer Cía. Ltda. Quito - Ecuador

LLD_Ecu_CDSv13.0_06Nov2015_CDSv14.0_23Oct2017_CDSv15.0_18Jan2019_v5

LLD_Ecu_CDSv13.0_06Nov2015_CDSv14.0_23Oct2017_CDSv15.0_18Jan2019_v5