

INFORMACION PARA PRESCRIBIR AMPLIA

XYNTHA®
Moroctocog alfa
Solución
250, 500, 1000, 2000 o 3000 U.I.

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Xyntha®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Moroctocog alfa

3. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

- Formulación para frascos ampula

Cada frasco ampula contiene:

Moroctocog alfa*	250 U.I.	500 U.I.	1000 U.I.	2000 U.I.
Excipiente c.b.p.	1 frasco ámpula	1 frasco ámpula	1 frasco ámpula	1 frasco ámpula

La jeringa con diluyente contiene:

Cloruro de sodio	37.8 mg
Agua inyectable	4.0 mL

Cada almohadilla contiene:

Alcohol isopropílico	c.s.
----------------------	------

- Formulación para jeringa prellenada de doble cámara

Cada cámara 1 de la jeringa prellenada contiene:

Moroctocog alfa*	250 U.I.	500 U.I.	1000 U.I.	2000 U.I.	3000 U.I.
Excipiente c.s.	Cámara 1	Cámara 1	Cámara 1	Cámara 1	Cámara 1

La cámara 2 de la jeringa prellenada contiene:

Cloruro de sodio	37.8 mg
Agua inyectable	4.0 mL

Cada almohadilla contiene:

Alcohol isopropílico	c.s.
----------------------	------

* Factor antihemofílico recombinante, libre de plasma/albumina, por proceso de cultivo celular (AF-CC).

Descripción:

Xyntha[®] es una masa compacta blanca a grisácea. Después de la reconstitución, Xyntha[®] es una solución incolora, transparente a ligeramente opalescente.

4. INDICACIÓN TERAPEUTICA

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 de factor VIII o hemofilia clásica).

Xyntha[®] no contiene factor von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Propiedades farmacocinéticas

En un estudio clínico fundamental cruzado (estudio 310), Xyntha[®] demostró ser farmacocinéticamente equivalente a Advate[®],* otro producto de factor VIII recombinante, en 30 pacientes tratados anteriormente (≥ 12 años) usando el método de bioequivalencia estándar con base en el ensayo de coagulación de una etapa. La proporción de la media geométrica de los mínimos cuadrados de Xyntha[®] - a-Advate[®] fue de 100%, 89.8% y 88.0% para el valor K, ABC_t (área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo, desde cero a la última concentración cuantificable) y ABC_∞ (área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo, desde el tiempo cero al infinito), respectivamente. Los intervalos de confianza de 90% correspondientes a las proporciones de las medias geométricas de Xyntha[®] a Advate[®] estuvieron dentro de la ventana de bioequivalencia de 80% a 125%, demostrando equivalencia farmacocinética de Xyntha[®] con Advate[®].

(*Advate[®] es una marca registrada de Baxter International, Inc.)

En el mismo estudio, los parámetros farmacocinéticos para Xyntha[®] se determinaron en la basal y se le dio seguimiento en 25 pacientes tratados anteriormente (≥ 12 años) después de la administración repetida de Xyntha[®] por seis meses. Después de una sola infusión intravenosa de 2 minutos de 50 UI/kg dosis de Xyntha[®], el FVIII:C en plasma aumentó pronunciadamente con una C_{máx} media (\pm DE [Desviación estándar]) de 1.12 (± 0.19) UI/mL. A partir de entonces, la caída del FVIII:C mostró una característica de disposición bifásica. En la fase inicial, la actividad disminuyó a una velocidad consistente con la distribución relativamente rápida, pero limitada, en el espacio extravascular. La media (\pm DE) del volumen de distribución en estado estable fue de 65.1 (± 35.1) mL/kg. Durante la fase terminal, la velocidad de disminución del FVIII:C fue menor que en la fase inicial con una vida media de eliminación terminal (\pm DE) de 11.8 (± 5.1) horas. Un perfil farmacocinético comparable se obtuvo después del uso repetido por seis meses (ver la Tabla 2). Las proporciones de las medias geométricas de los mínimos cuadrados de la farmacocinética del mes 6-a la -basal fueron 107%, 100% y 104% para el valor K, ABC_t y ABC_∞, respectivamente. Los intervalos de confianza de 90% correspondientes a las proporciones del mes 6 a la basal para los parámetros farmacocinéticos anteriores estuvieron dentro de la ventana de bioequivalencia de 80% a 125%. Esto indica que no hay cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas de Xyntha[®].

Tabla 2: Estimaciones de parámetros farmacocinéticos para XYNTHA[®] en la basal y el mes 6 en pacientes con hemofilia A tratados anteriormente

Visita	C _{máx} (UI/mL)	ABC _t (UI·hr/mL)	ABC _∞ (UI·hr/mL)	Valor K (UI/dL UI/kg)	por	Recuperación In vivo (%)
--------	-----------------------------	--------------------------------	--------------------------------	-----------------------------	-----	-----------------------------

Basal					
Media±DE	1.12±0.19	13.3 ±5.2	14.2 ±5.5	2.23 ±0.39	105 ±19
(Mín, Máx)	(0.59, 1.41)	(4.1, 23.6)	(4.7, 25.0)	(1.19, 2.83)	(53.4, 132)
N	25	25	25	25	25
Mes 6					
Media±DE	1.24 ±0.42	13.3 ±6.7	15.0 ±7.5	2.47 ±0.84	116 ±40
(Mín, Máx)	(0.65, 2.60)	(5.0, 41.0)	(5.3, 42.0)	(1.29, 5.20)	(59.3, 256)
N	25	25	25	25	25

Abreviaturas: ABC ∞ = área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo, desde el tiempo cero al infinito; ABC_t = área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo, desde cero a la última concentración cuantificable; C_{máx} = concentración máxima; valor K = recuperación gradual; DE = desviación estándar

En un estudio pivote fase III para profilaxis quirúrgica, la farmacocinética de Xyntha[®] se evaluó durante el manejo perioperatorio de pacientes con hemofilia A que se sometieron a cirugía mayor. En la visita basal, todos los pacientes recibieron una sola dosis de Xyntha[®] de aproximadamente 50 UI/kg. Las muestras de plasma fueron analizadas para actividad de FVIII utilizando un método de coagulación de una etapa (OS) validado. Los datos de recuperación están disponibles para un total de 30 pacientes; el valor-K medio (\pm desviación estándar [DE]) fue de 2.11 (\pm 0.43) UI/dL por UI/kg y el valor medio (\pm DE) del recuperación *in vivo* fue 101.0% (\pm 20%).

En pacientes no tratados anteriormente (PNTPs), los parámetros farmacocinéticos del producto predecesor Xyntha[®] se evaluaron usando el ensayo cromogénico. Estos pacientes (n=59; mediana de edad 10 \pm 8.3 meses) tuvieron una recuperación media gradual en la semana 0 de 1.5 \pm 0.6 UI/dL por UI/kg (rango 0.2-2.8 UI/dL por UI/kg), que fue menor que la obtenida en los PTP (pacientes tratados previamente) en la semana 0 con un valor-K medio de 2.4 + 0.4 UI/dL por UI/kg (rango 1.1-3.8 UI/dL por UI/kg). La recuperación media gradual fue estable con el paso del tiempo (5 visitas durante un periodo de 2 años) y variaron de 1.5 a 1.8 UI/dL por UI/kg. El modelo de farmacocinética de población utilizando los datos de 44 PNTPs condujo a una vida media promedio estimada de 8.0 \pm 2.2 horas.

FARMACODINAMIA, EFICACIA CLÍNICA

Xyntha[®], factor VIII de coagulación recombinante, es una glucoproteína con una masa molecular aproximada de 170,000 Da que consiste en 1438 aminoácidos, que no contienen el dominio B no funcional. Xyntha[®] es una sustancia recombinante basada en DNA que tiene características funcionales comparables a las del factor VIII endógeno.

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

El factor VIII activado actúa como cofactor para el factor IX activado, acelerando la conversión de factor X a factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina luego convierte el fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo.

La hemofilia A es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X, que afecta la coagulación de la sangre, debido a una disminución en los niveles del factor VIII:C y que provoca sangrado en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. Con terapia de reemplazo los niveles de factor VIII en plasma aumentan, permitiendo así una corrección momentánea de la deficiencia del factor y la corrección de las tendencias de sangrado.

En un estudio pivote de fase 3, la eficacia de Xyntha[®] se evaluó en profilaxis de rutina y tratamiento a demanda. La profilaxis se inició a dosis de 30 UI/kg 3 veces a la semana. El régimen de dosificación del

tratamiento a demanda fue determinado por el investigador. Noventa y cuatro (94) PTPs con hemofilia A de moderadamente severa a severa (FVIII:C \leq 2%) recibieron por lo menos 1 dosis de Xyntha[®] y fueron incluidos en la población de intención de tratar (ITT). Ochenta y nueve (89) pacientes acumularon por lo menos 50 días de exposición (DEs) de Xyntha[®] en el estudio.

De los 94 pacientes de la población ITT, 30 pacientes con FVIII:C \leq 1% también participaron en el periodo doble ciego, aleatorizado, cruzado de PK del estudio y fueron incluidos en la población por protocolo para análisis de la equivalencia farmacocinética versus otro producto de rFVIII, Advate[®] y caracterización PK completa. Los resultados de estos análisis mostraron que Xyntha[®] es farmacocinéticamente equivalente a Advate[®] y el perfil farmacocinético de Xyntha[®] permaneció estable después de 6 meses de uso repetido.

El análisis de intención de tratar de las variables de eficacia clínica en el periodo abierto de seguridad y eficacia produjo resultados positivos similares. Los 94 pacientes recibieron Xyntha[®] para profilaxis de rutina; la mediana de dosis administradas fue de 30.2 UI/kg (rango, 6.8 a 76.9 UI/kg). La mayoría de los pacientes (57/94; 60.6%) no reportaron sangrados espontáneos mientras estuvieron en profilaxis de rutina. La mediana de la tasa anual de sangrado (TAS) para todos los episodios de sangrado fue 1.9 (media 3.9, rango 0 a 42.1), indicando una prevención eficaz del sangrado en la población del estudio. Cincuenta y tres (53) de 94 pacientes recibieron Xyntha[®] para el tratamiento a demanda; la mediana de las dosis administradas fue de 30.6 UI/kg (rango, 6.4 a 74.4 UI/kg). La mayoría de los episodios de sangrado (173/187; 92.5%) se resolvió con 1 o 2 infusiones. Este resultado no se limitó a ninguna ubicación de sangrado en particular, se observó una eficacia similar en sangrado en articulaciones, tejidos blandos/músculos y otros sitios. Un amplio rango de dosis se usó para iniciar el tratamiento del sangrado; sin embargo, la distribución de las dosis empleadas para iniciar el tratamiento del sangrado fue similar sin importar el lugar del sangrado. Los pacientes calificaron la mayoría de las infusiones usadas para iniciar el tratamiento del sangrado como excelente o buena (132/187; 70.6%). La incidencia de efecto terapéutico menor que el esperado (LETE) ocurrió a una tasa de 0.4% (25/6404 infusiones profilácticas) cuando Xyntha[®] se administró para profilaxis y 0.5% (1/187 episodios de sangrado) cuando se administró para tratamiento a demanda.

En un estudio pivote de fase 3 (estudio 311) para profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia A incluyo PTPs con hemofilia A severa o moderadamente severa (FVII:C \leq 2%) sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores que recibieron Xyntha[®]. Treinta (30) pacientes fueron tratados con Xyntha[®] e incluyeron la población ITT; 29 pacientes experimentaron cirugía mayor y terminaron el estudio. Treinta (30) sujetos recibieron Xyntha[®] por inyección en bolo (IB; 22 pacientes) o por infusión continua (IC; 8 pacientes) a criterio del médico para apoyar la hemostasia quirúrgica seguida de cuidado postoperatorio internado y ambulatorio. Un sujeto recibió Xyntha[®] para evaluación farmacocinética pre-cirugía y elegido posteriormente para someterse o no a cirugía. Los 22 pacientes tratados por IB recibieron un total de 942 infusiones (de 16 a 72 infusiones por paciente) para una dosis total acumulada de 2,037,386 UI de Xyntha[®] durante 682 días de exposición totales acumulados (EDs) (de 15 a 40 EDs por paciente). Los 8 pacientes asignados al tratamiento por IC, incluyendo 1 paciente que recibió sólo 1 dosis para evaluación farmacéutica (PK), recibieron una dosis total de 529,977 UI de Xyntha[®] durante un total de 204 EDs (rango 1 a 37 EDs por paciente).

De los 29 pacientes que fueron sometidos a cirugía, 25 fueron incluidos en la población evaluable para eficacia. Los procedimientos quirúrgicos mayores de los 25 sujetos evaluables en términos de eficacia fueron 11 reemplazos totales de rodilla, 1 reemplazo de cadera, 5 sinovectomías, 1 liberación del nervio ulnar izquierdo con transposición, 1 reparación de hernia ventral/revisión de cicatrización, 1 artroscopia de rodilla, 1 revisión de desbridamiento de rodilla después de reemplazo total de rodilla, 1 revisión de artroplastia de cadera, 1 reemplazo de estribo, 1 artrodesis de tobillo, y 1 ablación pseudomotor. Para los 25 sujetos quirúrgicos, las evaluaciones del investigador de la eficacia al final de la cirugía y al final del periodo post-operatorio inicial fueron excelentes o buenas para todas las evaluaciones, las pérdidas de sangre intraoperatorias fueron reportadas como normales o ausentes para todos los procedimientos.

Trece de los 25 pacientes evaluables reportaron pérdida sanguínea de 800 mL después de la cirugía de reemplazo de cadera, y 1 después de sinovectomía de codo donde la pérdida sanguínea no pudo ser medida por el investigador.

En un estudio previo de soporte (estudio 306) de Xyntha[®], hubo 6 procedimientos quirúrgicos que fueron clasificados como mayores por las definiciones del estudio quirúrgico fundamental. En todos los casos, la eficacia hemostática se manejó de manera eficaz con Xyntha[®]. Ningún paciente tuvo una pérdida de sangre mayor de 50 mL y no se hicieron transfusiones de sangre.

6. CONTRAINDICACIONES

Xyntha[®] no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a proteínas de hámster. Xyntha[®] puede estar contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación y en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

7. PRECAUCIONES GENERALES

En pacientes que reciben productos que contienen factor VIII de la coagulación se pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes de su actividad (inhibidores). Como sucede con todos los productos que contienen factor VIII de la coagulación, se debe supervisar a los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores que deben ser titulados en Unidades Bethesda (UB) utilizando pruebas biológicas apropiadas. Si no se logran los niveles plasmáticos esperados de actividad de factor VIII o si no se controla el sangrado con una dosis adecuada, se debe hacer una evaluación para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII que se cuantifica en UBs utilizando el ensayo Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, siendo este riesgo mayor dentro de los primeros 20 días de exposición.

Los inhibidores son comunes en pacientes no tratados anteriormente y se han observado en pacientes tratados anteriormente con productos de factor VIII.

Se recomienda que, siempre que sea posible, cada vez que se les administre Xyntha[®], se documente el nombre y número de lote del producto.

ADVERTENCIAS ESPECIALES

Como ocurre con cualquier producto de proteínas administrado por vía intravenosa, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgico. Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión en el pecho, jadeo e hipotensión) y anafilaxia.

Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Xyntha[®] y se debe proporcionar el manejo médico apropiado, el cual puede incluir tratamiento para choque. Se debe indicar a los pacientes que si presentan alguno de estos síntomas, suspendan el uso del producto y se comuniquen con su médico y/o acudan a una sala de urgencias de inmediato, dependiendo del tipo/severidad de la reacción.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

EMBARAZO

No se han realizado estudios de reproducción animal con Xyntha®. Con base en la baja frecuencia de hemofilia A en mujeres, no se tiene experiencia en el uso de factor VIII durante el embarazo. Por lo tanto, el factor VIII se debe administrar a mujeres embarazadas sólo si está claramente indicado.

LACTANCIA

No se han realizado estudios de reproducción animal con Xyntha®. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Con base en la baja frecuencia de hemofilia A en mujeres, no se tiene experiencia en el uso de factor VIII durante la lactancia. Por lo tanto, los productos de factor VIII se deben administrar a mujeres en lactancia sólo si está claramente indicado.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En la tabla a continuación, se utilizan las siguientes categorías de frecuencia y los términos del CIOMS:

Muy común ≥10%
Común: ≥1%
Poco común: ≥0.1% y <1%
Raro: ≥0.01% y <0.1%
Muy raro: <0.01%

Clase de Sistema/Órgano (trastorno)	Muy Común ≥10%	Común ≥1%	Poco común ≥0.1% y <1%	Raro ≥0.01% y <0.1%	Muy Raro <0.01%
Trastornos del Sistema Inmune					Reacción anafilactoide
Trastornos cardiacos					Angina de pecho, taquicardia, palpitaciones*
Investigaciones				Aumento en laboratorio de anticuerpo de FVIII Aumento en laboratorio de anticuerpo proteína CHO	CPK aumentado, aspartato aminotransferasa aumentado, alanina aminotransferasa aumentada* Bilirrubina aumentada
Trastornos del Sistema Nervioso				Cefalea	Mareo, Neuropatía*,
					Aumento de la transpiración, Somnolencia, alteraciones del gusto
Trastornos del metabolismo y la nutrición					Anorexia
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo				Artralgia	Mialgia
Trastornos vasculares					Sangrado/hematoma, Bochorno*, Tromboflebitis* Hipotensión, Vasodilatación
Trastornos respiratorios,					Aumento de tos, Disnea

Trastornos gastrointestinales				Vómito*, Náusea,	Diarrea Dolor abdominal
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				Prurito,	Exantema, Urticaria
Trastorno general y condiciones en el sitio de administración					Fiebre, Astenia, Escalofrío, Complicaciones con el catéter de acceso venoso permanente, Dolor en el sitio de la inyección Reacción en el sitio de la inyección, Inflamación en el sitio de la inyección*
Inhibición del Factor VIII†	FVIII Inhibición	FVIII Inhibición			

Frecuencias de reacciones adversas calculadas con base en evento por infusión

(*) = Estas reacciones adversas fueron totalizadas de los eventos adversos y eventos de hemofilia en todos los estudios independientemente de la relación con la droga del estudio.

Todas las demás reacciones adversas fueron totalizadas en todos los estudios de los eventos adversos relacionados con la droga del estudio y los efectos de hemofilia ÚNICAMENTE

Para las frecuencias de las reacciones adversas, los pacientes quirúrgicos que recibían una infusión continua (IC), cualquier día que una IC es administrada es considerada una infusión.

(†) = La frecuencia de la inhibición del Factor VIII de la Reacción Adversa está expresada por paciente

La reacción adversa relacionada con el tratamiento, más frecuentemente reportada, con base a la infusión, fue vómito. La mayoría de las reacciones adversas reportadas fueron consideradas leves o moderadas en términos de severidad.

Además, como en el caso de cualquier producto de proteína intravenoso, reacciones de hipersensibilidad tipo alérgicas son posibles. Las manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, jadeo, hipotensión, y anafilaxia.

Si ocurre cualquier reacción que se piense está relacionada con la administración de Moroctocog Alfa (AF-CC), la tasa de infusión debe ser disminuida o se debe suspender la infusión, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII. Revise también las Secciones Inhibidores y Precauciones. Como en el caso de todos los productos de factor VIII de coagulación, los pacientes deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de inhibidores que son cuantificados en Unidades Bethesda (UBs) usando la modificación de Nijmegen de la prueba Bethesda. Si ocurren dichos inhibidores, la condición puede manifestarse como una respuesta clínica insuficiente o una actividad del factor VIII en el plasma inesperadamente baja. En dichos casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII anti-hemofílico, y el riesgo es mayor dentro de los 20 días de exposición. Raras veces, los inhibidores pueden desarrollarse después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (baja titulación) después de cambiar de un producto FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen una historia previa de desarrollo de un inhibidor. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar la ocurrencia de un inhibidor después de cualquier cambio de producto

Durante los estudios clínicos y en el ambiente post-comercialización se han recibido reportes de ausencia de efecto, principalmente en pacientes de profilaxis. La ausencia de efecto y/o baja recuperación de Factor VIII ha sido reportada en pacientes con inhibidores pero también en pacientes sin evidencia de inhibidores. La falta de efecto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones “blanco” u objetivo, sangrado en nuevas articulaciones, otros sangrados o una sensación subjetiva por parte del paciente de un nuevo inicio de sangrado. Para garantizar una respuesta terapéutica adecuada es importante AJUSTAR INDIVIDUALMENTE Y MONITOREAR la dosis de Xyntha® de cada paciente, particularmente al iniciar el tratamiento con Xyntha®

En un estudio pivote fase 3 (estudio 310), en el que pacientes con hemofilia A tratados previamente (PTPs) recibieron Xyntha® para profilaxis de rutina y tratamiento a demanda, 94 sujetos recibieron cuando menos una dosis de Xyntha® resultando en un total de 6775 infusiones. En este estudio, la incidencia de inhibidores FVIII a Xyntha® fue el criterio de evaluación de seguridad primario. Dos pacientes con baja titulación, inhibidores pasajeros, fueron observados en estos 94 pacientes (2.1%).

En un estudio de soporte de Xyntha® (estudio 306), se observó un (1) inhibidor de novo y 2 recurrentes (todos de baja titulación, determinados en el laboratorio central) en 110 pacientes; exposición media de 58 días de exposición (DE rango 5-140) y 98 pacientes tuvieron cuando menos 50 días de exposición (DE) a Xyntha®. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de soporte (307) y tuvieron una exposición prolongada posterior a Xyntha® con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9-425). Se observó un (1) inhibidor adicional de novo de baja titulación. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango esperado.

En un estudio clínico de Xyntha® fabricado a través del proceso anterior (estudio 300), uno de 113 (0.9%) pacientes tratado intensamente previamente que fueron evaluados para determinar la eficacia en los episodios de sangrado desarrolló un inhibidor de alta titulación. Un inhibidor se desarrolló en este paciente en el mismo periodo de tiempo que en el que ocurrió el desarrollo de gammopatía monoclonal de etiología incierta.

Inicialmente, en un laboratorio local se observó que el paciente presentaba un inhibidor de baja titulación relacionado con el tratamiento a los 98 días de exposición, que fue confirmado a 2 UB en el laboratorio central a los 113 días de exposición. Después de 18 meses de tratamiento continuo con Xyntha®A, el nivel del inhibidor aumentó a casi 13 UB y un episodio de sangrado no respondió al tratamiento con Xyntha®

En un análisis estadístico Bayesiano, los resultados del estudio 310 (dos de los 94 sujetos desarrollaron un inhibidor, 89 tuvieron 50 o más días de exposición a Xyntha®) fueron usados para actualizar los resultados de PTP de estudios de soporte anteriores de Xyntha®, donde se observó un inhibidor *de novo* y dos recurrentes en 110 sujetos, y 1 inhibidor fue observado en 113 sujetos. Este análisis Bayesiano indica que la tasa de inhibidor (real) en la población para Xyntha® estaba por debajo del valor predefinido aceptable de 4.4%; el cálculo del límite superior del 95% de la tasa real del inhibidor fue del 4.07%.

En un estudio Pivote fase 3 de profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia A (estudio 311), se reportaron un inhibidor persistente de baja titulación y un inhibidor falso-positivo pasajero.

En un estudio clínico (estudio 301), 32 de 101 (32%) pacientes no tratados previamente, y tratados con Xyntha® (fabricado por medio del proceso anterior) desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con una titulación >5 Unidades Bethesda (UB) y 16 de 101 (16%) con una titulación ≤5 UB. El número promedio de días de exposición antes del desarrollo del inhibidor en estos pacientes fue de 12 días (rango 3 - 49 días). De los 16 pacientes con

inhibidor de alta respuesta, 15 recibieron inducción de tolerancia inmune (ITI). Once (11) de los altos respondedores reportaron una titulación de <0.6 UB en su última prueba disponible después de ITI. Además, el tratamiento de ITI se inició en 10 de los 16 pacientes con baja titulación (≤5 UB), 9 de ellos, e reportaron una titulación de <0.6 UB en su valor más reciente. Por lo tanto, el tratamiento con ITI reportó una eficacia general de 80% (20/25), 73% para altos respondedores y 90% para bajos respondedores. Cinco (5) de los 6 pacientes bajos respondedores restantes que no recibieron ITI también reportaron una titulación de <0.6 UB en su último valor.

Se han encontrado reportes post-comercialización espontáneos de inhibidores de alta titulación desarrollados en pacientes tratados previamente.

Aumentos en las titulaciones por laboratorio de anticuerpo anti-FVIII, en ausencia del desarrollo de un inhibidor han sido observados en estudios clínicos. En un estudio de PTPs que recibieron XYNTHA para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos anti-FVIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. La importancia clínica de estos anticuerpos, en ausencia de un inhibidor no es clara.

En estudios clínicos de PTPs que recibieron Xyntha® para tratamiento de rutina y 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 en la titulación por laboratorio de anticuerpos anti-CHO (ovario de hámster chino, la línea celular que es la fuente del factor VIII de Xyntha®), sin un efecto clínico aparente. En un estudio de Xyntha® para profilaxis quirúrgica (estudio 311) 1 de 30 (3%) pacientes desarrollaron un aumento en la titulación de laboratorio para el anticuerpo de CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTPs que recibieron Xyntha® fabricado por medio del proceso anterior (estudio 300) reportaron un aumento en la titulación de anticuerpos anti-CHO, sin un efecto clínico aparente.

La seguridad de Xyntha® fue evaluada en niños y adolescentes tratados previamente (n=18, edad 12-16 en un estudio [estudio 310]; y n=49, edad 7-16 en un estudio de soporte [estudio 306]). Aunque se ha estudiado un número limitado de niños, existe la tendencia de mayores frecuencias de eventos adversos en niños de 7-16 años de edad en comparación con los adultos.

No existen datos clínicos de pacientes no tratados previamente (PNTPs) tratados con Xyntha®. Actualmente se están realizando estudios clínicos para evaluar el uso de moroctocog alfa (AF-CC) en PNTPs (estudio 4434), niños menores de 6 años de edad (estudio 313) y niños menores de 12 años de edad (estudio 4433).

REACCIONES ADVERSAS MOROCTOCOG ALFA (AF-CC) [XYNTHA]–Estados Unidos*

ESTUDIO 310					
Clase de Órgano/Sistema	Muy Común ≥10%	Común ≥1%	Poco común ≥0.1% y <1%	Raro ≥0.01% y <0.1%	Muy Raro <0.01%
Trastorno general y condiciones en el sitio de administración	Cefalea [†] ,	Pirexia [†] , Astenia [†] Inflamación en el sitio de la inyección, Reacción en el sitio de la inyección, Dolor en el sitio de la inyección			

Trastornos gastrointestinales		Náusea [†] , Diarrea [†] , Vómito			
Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo		Mialgia			
Trastornos cardiovasculares		Vasodilatación			
Trastornos del sistema inmune		Inhibición del Factor VIII			
Investigaciones		Aumento de la titulación por laboratorio de anticuerpo de FVIII			
ESTUDIO 311					
Reacción Adversa por Sistema/Órgano	Muy Común ≥10%	Común ≥1%	Poco común ≥0.1% y <1%	Raro ≥0.01% y <0.1%	Muy Raro <0.01%
Trastorno general y condiciones en el sitio de administración	Cefalea [†] , Pirexia [†]	Astenia			
Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo					
Trastornos del sistema inmune		Inhibición del Factor VIII			
Trastornos gastrointestinales	Náusea [†]	Diarrea, Vómito [†]			
Investigaciones		Aumento de anticuerpo contra FVIII en CHO por titulación en laboratorio			

***Las frecuencias de las reacciones adversas están expresadas por paciente independientemente del grado de relación de los Estudios 310 y 311**

† Estas reacciones adversas se encuentran a una frecuencia ≥ 5% (como se describe en la etiqueta de los Estados Unidos)

Estudio 310

El Estudio 310 fue un estudio pivotal fase 3 en el cual los pacientes con hemofilia A tratados previamente (PTPs) recibieron Xyntha® para profilaxis de rutina y tratamiento a demanda, 94 sujetos recibieron cuando menos una dosis de Xyntha®, resultando en un total de 6,775 infusiones [*revise los Estudios Clínicos (Abuso y dependencia, mas adelante)*].

En el Estudio 310 (estudio de seguridad y eficacia), la reacción adversa relacionada con el tratamiento que se reportó más frecuentemente fue cefalea (24% de los sujetos). Otras reacciones adversas

reportadas en $\geq 5\%$ de los sujetos fueron: náusea (6%), diarrea (5%), astenia (5%), y pirexia (5%). Ningún sujeto desarrolló anticuerpos anti-CHO o anti-TN8.2. Un paciente desarrolló anticuerpos anti-FVIII; este paciente no desarrolló un inhibidor.

Estudio 311

El Estudio 311 fue un estudio Pivote abierto para profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia A e incluyó, 25 PTPs evaluables para eficacia con hemofilia A severa o moderadamente severa (actividad del factor VIII en el plasma [FVIII:C] $\leq 2\%$) que requirieron cirugía mayor electiva y quienes se planeaba recibirían (Xyntha[®]) terapia de reemplazo cuando menos 6 días post-cirugía. Treinta sujetos fueron evaluados en términos de seguridad incluyendo 1 sujeto que recibió Xyntha[®] solo para una evaluación farmacocinética pre-quirúrgica y no fue sometido a cirugía. Todos los sujetos recibieron al menos una dosis de (Xyntha[®]), resultando en 1161 infusiones.

En el Estudio 311 la reacción adversa relacionada con el tratamiento que se reportó con mayor frecuencia fue pirexia (43%). Otras reacciones adversas reportadas en $\geq 5\%$ de los sujetos fueron: cefalea (13%), náusea (13%), y vómito (7%). Un paciente desarrolló una respuesta inmune a las proteínas celulares de CHO sin reacción alérgica asociada, y un paciente desarrolló anticuerpos anti-FVIII; este paciente no desarrolló un inhibidor. En general, no se observó manifestación alérgica a ninguna respuesta inmune reportada durante el estudio.

Las reacciones adversas reportadas en estos estudios fueron consideradas leves o moderadas en términos de severidad.

Además, como en el caso de cualquier producto de proteína intravenoso, reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Las manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, jadeo, hipotensión, y anafilaxia.

Si ocurre cualquier reacción que se piensa está relacionada con la administración de Moroctocog Alfa (AF-CC), la tasa de infusión debe ser disminuida o se debe suspender la infusión, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. Revise también las Secciones **Inhibidores** en **Dosis y vía de administración** y **Precauciones generales** más adelante. Si ocurren dichos inhibidores, la condición puede manifestarse como una respuesta clínica insuficiente. En dichos casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

En el Estudio 310, la incidencia de inhibidores de FVIII a Xyntha[®] fue el criterio de evaluación de seguridad primario. Dos sujetos con inhibidores transitorios de baja respuesta fueron observados en 89 sujetos (2.2%) que tuvieron ≥ 50 días de exposición. Estos resultados fueron consistentes con el criterio de evaluación pre-especificado de que no más de 2 inhibidores fueron observados en cuando menos 81 sujetos.

En un análisis estadístico Bayesiano, los resultados de este estudio fueron usados para actualizar los resultados PTP de un estudio de soporte previo usando Xyntha[®] fabricado en las instalaciones iniciales, donde se observó un inhibidor *de novo* y dos inhibidores recurrentes en 110 sujetos, y la experiencia con el producto predecesor (1 inhibidor en 113 sujetos). Este Análisis Bayesiano indica que la tasa del inhibidor (real) de la población para Xyntha[®], el estimado del límite superior del 95% de la tasa real del inhibidor, fue del 4.17% (revise la Tabla 1).

Tabla 1: Distribución Bayesiana Posterior de la Tasa de Inhibidor

---Características de Distribución Beta Posteriores---
--

Resultado Nijmegen Inhibidor FVIII (UB/mL)	Número de Inhibidores	Número de Sujetos Analizados	Tasa Inhibidor Observada (%)	Alfa ^a	Beta ^b	Probabilidad Posterior ^c	Límite Superior de 95% Tasa de Inhibidor (%)
≥0.6	2	89	2.25	4.5	197	0.9613	4.17

^a Alfa previo de 2.5 más el número de inhibidores observados.

^b Beta previo de 110 más el número de sujetos analizados menos el número de inhibidores observados.

^c Probabilidad posterior es la probabilidad de que la tasa real del inhibidor sea menor que el límite superior aceptable de 4.4%. Una probabilidad posterior mayor de 0.95 se considera aceptable.

^d El límite superior del 95% de la tasa real del inhibidor (la tasa máxima calculada con cuando menos un 95% de probabilidad) basada en la distribución posterior. Una tasa de inhibidor menor del 4.4% se considera aceptable.

En el Estudio 311 se reportó un inhibidor persistente de baja titulación y un inhibidor falso-positivo pasajero.

En un estudio clínico de seguridad y eficacia con Xyntha[®] en pacientes tratados previamente (PTPs, estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de evaluación de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores pasajeros, clínicamente silenciosos, de baja titulación de 94 pacientes evaluados con una exposición media de 76 días de exposición (DE, rango 1-92), correspondiente a 2.2% de los 89 pacientes con cuando menos 50 DE. En un estudio de soporte de Xyntha[®] (estudio 306), se observó 1 inhibidor *de novo* y 2 inhibidores recurrentes (todos de baja titulación, determinados en el laboratorio central) en 110 pacientes; exposición media de 58 DE (rango 5-140) y 98 pacientes tuvieron cuando menos 50 DE a Xyntha[®]. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de soporte (307) y tuvieron una exposición prolongada posterior a ReFacto AF o XYNTHA con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9-425). Se observó un (1) inhibidor adicional *de novo* de baja titulación. 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 fueron usados para actualizar los resultados de PTP de estudios de soporte anteriores. Dos de los 89 sujetos (que tuvieron ≥ 50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso de este estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que tuvieron ≥ 50 días de exposición fue consistente con un 95% de probabilidad de que la tasa de formación del inhibidor con Xyntha[®] es menor del 4.17% usando un Análisis Bayesiano.

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

En estudios clínicos se han observado aumentos en las titulaciones de laboratorio del anticuerpo anti-FVIII, en ausencia del desarrollo del inhibidor. En un estudio de PTPs que recibieron Xyntha[®] para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos anti-FVIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. La importancia clínica de estos anticuerpos, en ausencia de un inhibidor no es clara.

No existen datos clínicos de pacientes no tratados previamente (PNTPs) tratados con Xyntha[®]. Actualmente se están realizando estudios clínicos que evaluaron el uso de moroctocog alfa (AF-CC) en PNTPs, niños menores de 6 años de edad y niños menores de 12 años de edad

La seguridad de Xyntha® fue evaluada en niños y adolescentes tratados previamente (n=18, edad de 12-16 años en un estudio [estudio 310]; y n=49, edad 7-16 años en un estudio de soporte [estudio 306]). Aunque se ha estudiado un número limitado de niños, existe la tendencia de mayores frecuencias de eventos adversos en niños de edades de 7 a 16 años en comparación con los adultos.

USO PEDIATRICO

La seguridad de Xyntha® se estudió en niños y adolescentes tratados previamente (n=18, edades de 12-16 en un estudio fundamental y n=49, edades de 7-16 en un estudio de apoyo). En un estudio fundamental, 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. Actualmente, se están llevando a cabo estudios clínicos para evaluar el uso de moroctocog alfa (AF-CC) en PNTPs, niños menores de 6 años de edad (estudio 313) y niños menores de 12 años de edad.

Xyntha® se puede usar de la misma manera que el producto con la formulación anterior, porque es bioquímicamente comparable y ha demostrado características farmacocinéticas similares. La seguridad y eficacia del producto con la formulación anterior se ha estudiado en niños y adolescentes tratados anteriormente (n = 31, edades 5-18 años) y en neonatos, infantes y niños no tratados anteriormente (n=101, edades <1-52 meses). Ver también la sección de **Farmacocinética**.

USO GERIATRICO

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 anciano debe ser individualizada.

USO DE MAQUINARIA O ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACIÓN

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

ABUSO Y DEPENDENCIA

El Moroctocog alfa, Libre de Albúmina/Plasma no tiene potencial para abuso. No existe evidencia de dependencia al Moroctocog alfa, Libre de Albúmina/Plasma.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

No se han reportado hasta la fecha.

12. PRECAUCIONES EN RELACION CON EFECTO DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE FERTILIDAD

No se han realizado estudios con Xyntha® para evaluar su potencial mutagénico o carcinogénico. Xyntha® ha demostrado ser comparable con el producto de la formulación predecesora con respecto a sus propiedades bioquímicas y fisicoquímicas, así como a su farmacología y toxicología no clínica *in vivo*. Por inferencia, se espera que ambas formulaciones tengan un potencial mutagénico y carcinogénico equivalente. El producto con la formulación predecesora ha demostrado ser no genotóxico en el ensayo de micronúcleo de ratón. No se han conducido estudios en animales para evaluar carcinogénesis, alteración de la fertilidad o del desarrollo fetal.

En estudios preclínicos, Xyntha® se usó para restaurar la hemostasia de manera segura y eficaz. Xyntha® demostró un perfil toxicológico que fue similar al observado con el producto de formulación anterior, que en su momento había demostrado un perfil toxicológico similar al de un producto de factor VIII derivado de plasma cuando se probó en estudios de toxicología de dosis repetidas en animales.

13. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación

El tratamiento con Xyntha® se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependen de la severidad de la deficiencia de factor VIII, la ubicación y magnitud del sangrado y la condición clínica del paciente. La respuesta individual de los pacientes al factor VIII puede variar, logrando diferentes niveles de recuperación *in vivo* y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas deben ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, quizá sean necesarias dosis mayores o un tratamiento específico adecuado. No se ha determinado en estudios clínicos el ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Xyntha® es adecuado para su uso en adultos y niños. Ver Sección **Dosis y Vía de Administración**.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, las cuales se relacionan con el estándar internacional actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para actividad del factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa ya sea como un porcentaje (con respecto a plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con respecto a un Estándar Internacional para factor VIII en plasma).

Una UI de actividad de factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la posología de factor VIII necesaria se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad de factor VIII en plasma en 2 UI/dl. La posología necesaria se determina usando la siguiente fórmula:

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

La potencia declarada en la información de Xyntha® tiene como base el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea con el que se calibró el estándar de potencia de fabricación de Wyeth, utilizando un ensayo de coagulación de una etapa. Este método de asignación de potencia pretende armonizar Xyntha® con el monitoreo clínico, utilizando un ensayo de coagulación de una etapa. Con productos de factor VIII recombinante, el monitoreo clínico utilizando el ensayo cromogénico típicamente produce resultados que son mayores que los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una etapa.

Los datos clínicos apoyan el uso del ensayo de coagulación de una etapa para monitorear la terapia con Xyntha®.

La potencia indicada para ReFacto AF se basa en el ensayo del sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea en el cual se calibró el estándar de la potencia de trabajo de acuerdo con los Estándares Internacionales de la OMS mediante el uso de un ensayo cromogénico. Al monitorear los niveles de actividad del factor VIII en pacientes durante el tratamiento con ReFacto AF, la utilización del ensayo de sustrato cromogénico puede resultar en niveles de actividad del factor VIII en el plasma más altos que los observados con el uso de un ensayo de coagulación de una etapa. Normalmente, los resultados de un ensayo de coagulación de una etapa son entre 20% a 50% más bajos que aquellos de un ensayo de sustrato cromogénico. El estándar de laboratorio de ReFacto AF se puede utilizar para corregir esta diferencia.

Otro producto de moroctocog alfa [AF-CC], identificado con el nombre comercial de XYNTHA, tiene una potencia que se asignó con el uso de un estándar de potencia de fabricación que se calibró de acuerdo con el Estándar Internacional de la OMS mediante un ensayo de coagulación de una sola etapa. Debido a la diferencia en los métodos utilizados para asignar la potencia del producto para XYNTHA (el otro producto de moroctocog alfa [AF-CC]) y para ReFacto AF, 1 UI del producto XYNTHA (ensayo calibrado de una etapa) equivale a aproximadamente 1,38 UI del producto ReFacto AF (ensayo calibrado cromogénico).

Si se prescribe ReFacto AF a un paciente a quien normalmente se administra XYNTHA, el médico tratante debe considerar ajustar las recomendaciones de dosis con base en los valores de actividad del factor VIII.

De acuerdo con su régimen actual, se debe aconsejar a los individuos con hemofilia A que mantengan consigo un suministro adecuado de producto de factor VIII para tratamiento cuando viajen. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un profesional de la salud antes de viajar.

Se debe considerar una vigilancia meticulosa de la terapia de reemplazo, por medio del ensayo de la actividad de factor VIII en plasma, en particular para intervención quirúrgica.

Posología para Sangrado y Cirugía

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, se debe considerar mantener la actividad de factor VIII a los niveles en plasma o por arriba de los mismos (en % de normal o en UI/dl) señalados a continuación, por el periodo indicado.

Tipo de Hemorragia	Nivel Necesario de Factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de Dosis (h)/ Duración de Terapia (d)
Menor		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular superficial o de tejidos blandos y sangrados orales	20-40	Repetir cada 12-24 horas conforme sea necesario hasta que se resuelva. Por lo menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.
Moderada		
Hemorragia muscular. Trauma leve en la cabeza. Cirugías menores incluyendo extracción dental. Hemorragias en la cavidad oral.	30-60	Repetir infusión cada 12-24 horas por 3-4 días o hasta la adecuada curación de la herida. Para extracción dental una sola infusión además de terapia antifibrinolítica oral dentro del periodo de 1 hora puede ser suficiente.
Mayor		

Sangrado gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Cirugías mayores.	60-100	Repetir infusión cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o hasta la adecuada curación de la herida en caso de cirugía; después terapia durante por lo menos otros 7 días.
--	--------	--

Posología para Profilaxis

Xyntha[®] se ha administrado de manera profiláctica en un ensayo clínico fundamental en adolescentes y adultos tratados anteriormente a una dosis de 30 ± 5 UI/kg 3 veces a la semana.

Inhibidores

Los pacientes que usen terapia de reemplazo de factor VIII deben ser supervisados para detectar el desarrollo de inhibidores de factor VIII. En pacientes con inhibidores (inhibidores especialmente de alto nivel, por encima de 5 Unidades Bethesda, UB/mL), la terapia con factor VIII puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. Si no se logran los niveles plasmáticos esperados de actividad de factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar un análisis para determinar si hay un inhibidor de factor VIII presente. El tratamiento de dichos pacientes debe ser referido a médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia. Ver también las Secciones de **Precauciones** y **Reacciones adversas**.

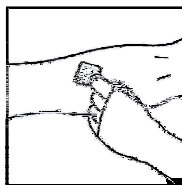
Administración

Cuando Xyntha[®] se encuentra reconstituido, contiene polisorbato-80, que es conocido por incrementar la velocidad de extracción de di-(2-etilexil)ftalato (DEHP) a partir del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe ser considerado durante la preparación y administración de Xyntha[®], incluyendo el tiempo de almacenamiento que transcurre en el contenedor de PVC después de la reconstitución. Es importante seguir las recomendaciones de esta sección cuidadosamente.

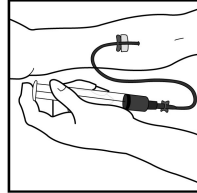
Xyntha[®] Moroctocog alfa, Libre de Albúmina/Plasma se administra por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo liofilizado con la jeringa pre-llenada con diluyente (solución de Cloruro de Sodio 0,9%, 4 mL) incluida. Si la solución y el envase lo permiten, los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar antes de la administración para detectar la presencia de materia particulada y decoloración.

Xyntha[®] Moroctocog alfa, Libre de Albúmina/Plasma se debe administrar utilizando el equipo para infusión suministrado en este estuche y la jeringa pre-llenada con diluyente incluida, o una jeringa de plástico desechable estéril. Además, la solución se debe extraer del vial utilizando el adaptador del vial.

1. Fije la jeringa al extremo del conector luer del tubo del kit de infusión incluido.
2. Aplique un torniquete y prepare el sitio de la inyección limpiando bien la piel con una torunda con alcohol incluida en el kit.



3. Realice la venopunción como lo indique su médico. Inserte la aguja en el tubo del kit de infusión en la vena como lo indique su médico, y retire el torniquete. Elimine el aire en el tubo del kit de infusión retrayendo la jeringa. El producto XYNTHA reconstituido debe ser inyectado por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración debe ser determinada de acuerdo con el nivel de comodidad del paciente.



Después de finalizar el tratamiento con Xyntha[®], retire el equipo de infusión y deséchelo.

Frasco ampola de un solo uso

Siempre lave sus manos antes de llevar a cabo los siguientes procedimientos. Se debe utilizar una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) para el procedimiento de reconstitución. Todos los componentes utilizados en la reconstitución y administración de este producto se deben usar lo antes posible después de abrir sus envases estériles para minimizar la exposición innecesaria a la atmósfera.

Xyntha[®] factor antihemofílico recombinante, libre de plasma/albumina se administra vía infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución con la jeringa con diluyente suministrada (solución de Cloruro de Sodio 0,9%). El prospecto contiene las instrucciones para la reconstitución y la administración.

Jeringa prellenada de cámara doble

Xyntha se administra vía infusión intravenosa (IV) después de su reconstitución. La jeringa prellenada consta de 2 cámaras, una cámara contiene polvo liofilizado Xyntha y la otra cámara contiene el solvente (9 mg/mL de solución de cloruro de sodio [0,9%]). Para los propósitos de estas instrucciones, se denominará a este dispositivo como jeringa prellenada.

Para la reconstitución solamente utilice la jeringa prellenada proporcionada en la caja. Se puede utilizar otra jeringa desechable para la administración.

Xyntha no debe mezclarse con otras soluciones para infusión. El prospecto contiene la información para la reconstitución y la administración.

Nota: Si necesita usar más de una jeringa prellenada de Xyntha por cada infusión, cada jeringa debe reconstituirse de acuerdo con las instrucciones específicas. Se puede utilizar una jeringa de 10 cc o una jeringa Luer Lock más grande (no incluida en este kit) para retirar el contenido reconstituido de cada jeringa.

COMPATIBILIDAD, INCOMPATIBILIDAD

En ausencia de estudios de incompatibilidad de Xyntha[®] reconstituido no se debe administrar en la misma vía o envase con otros productos medicinales. Los componentes del estuche de infusión incluidos en esta caja son compatibles con Xyntha[®] para su administración.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

15. PRESENTACIONES

Caja con un frasco ampola con 250 UI de polvo liofilizado, jeringa prellenada con diluyente, adaptador, equipo de infusión estéril, dos almohadillas impregnadas de alcohol, gasa, banda adhesiva e instructivo.

Caja con un frasco ampola con 500 UI de polvo liofilizado, jeringa prellenada con diluyente, adaptador, equipo de infusión estéril, dos almohadillas impregnadas de alcohol, gasa, banda adhesiva e instructivo.

Caja con un frasco ampola con 1000 UI de polvo liofilizado, jeringa prellenada con diluyente, adaptador, equipo de infusión estéril, dos almohadillas impregnadas de alcohol, gasa, banda adhesiva e instructivo.

Caja con un frasco ampola con 2000 UI de polvo liofilizado, jeringa prellenada con diluyente, adaptador, equipo de infusión estéril, dos almohadillas impregnadas de alcohol, gasa, banda adhesiva e instructivo.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de doble cámara conteniendo 250 UI de polvo liofilizado de en una cámara y 4 mL de diluyente en la segunda cámara, una varilla del émbolo de la jeringa, tapa con abertura, un equipo de infusión, una almohadilla impregnada de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de doble cámara conteniendo 500 UI de polvo liofilizado en una cámara y 4 mL de diluyente en la segunda cámara, una varilla del émbolo de la jeringa, tapa con abertura, un equipo de infusión, una almohadilla impregnada de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de doble cámara conteniendo 1000 UI de polvo liofilizado en una cámara y 4 mL de diluyente en la segunda cámara, una varilla del émbolo de la jeringa, tapa con abertura, un equipo de infusión, una almohadilla impregnada de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de doble cámara conteniendo 2000 UI de polvo liofilizado en una cámara y 4 mL de diluyente en la segunda cámara, una varilla del émbolo de la jeringa, tapa con abertura, un equipo de infusión, una almohadilla impregnada de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de doble cámara conteniendo 3000 UI de polvo liofilizado en una cámara y 4 mL de diluyente en la segunda cámara, una varilla del émbolo de la jeringa, tapa con abertura, un equipo de infusión, una almohadilla impregnada de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

No se use el producto después de la fecha de caducidad impresa en la caja y el frasco.

La solución reconstituida se puede almacenar a temperatura ambiente antes de la administración, pero se debe administrar dentro de las 3 horas posteriores a la reconstitución.

Debe almacenar en refrigeración a una temperatura de 2° a 8°C (36° a 46 °F) hasta por 3 años, también se puede almacenar a temperatura ambiente que no exceda 25°C por un solo periodo de hasta 3 meses, hasta la fecha de caducidad.

El paciente debe escribir en el espacio suministrado en la parte exterior de la caja, la fecha en que el producto se llevó a temperatura ambiente. Al final del periodo de 3 meses, el producto no debe volver a refrigerarse, sino que debe usarse de inmediato o desecharse. NO SE CONGELE para evitar daño a la

jeringa pre-cargada con diluyente. Durante el almacenamiento, evite la exposición prolongada del vial de Xyntha® a la luz.

Una vez reconstituido el producto, se puede almacenar a temperatura ambiente antes de su administración. El producto no contiene conservadores y debe usarse antes de 3 horas posteriores a la reconstitución..

17. LEYENDAS DE PROTECCION

Literatura exclusiva para el médico.

Vía de administración: Intravenosa. Léase instructivo anexo.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No se congele.

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

Su venta requiere receta médica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

Km. 63 Carretera México-Toluca

Zona Industrial, C.P. 50140

Toluca, México, México.

19. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 127M2012 SSA IV
® Marca Registrada

Equipo de infusión estéril.
Reg. No. 1131C2015 SSA.

Clave de IPP: 163300423M0036
Fecha de aprobación: 16Nov2017

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	15Oct16
Médico que revisó y aprobó:	María Rubio
Fecha de Aprobación:	03Nov16
Referencia:	CDS 09/JAN/2012 version 12
Motivo y descripción del cambio:	Nueva presentación: jeringa de doble cámara. Actualización de los rubros 3. Forma farmacéutica y formulación, 13. Dosis y vía de administración, 15. Presentaciones, 17. Leyendas de protección y 18. Nombre y domicilio del laboratorio.

INFORMACION PARA PRESCRIBIR REDUCIDA

XYNTHA®
Moroctocog alfa
Solución
250, 500, 1000, 2000 o 3000 U.I.

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Xyntha®

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Moroctocog alfa

3. FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

- Formulación para frascos ampula

Cada frasco ampula contiene:

Moroctocog alfa*	250 U.I.	500 U.I.	1000 U.I.	2000 U.I.
Excipiente c.b.p.	1 frasco ámpula	1 frasco ámpula	1 frasco ámpula	1 frasco ámpula

La jeringa con diluyente contiene:

Cloruro de sodio	37.8 mg
Agua inyectable	4.0 mL

Cada almohadilla contiene:

Alcohol isopropílico	c.s.
----------------------	------

- Formulación para jeringa prellenada de doble cámara

Cada cámara 1 de la jeringa prellenada contiene:

Moroctocog alfa*	250 U.I.	500 U.I.	1000 U.I.	2000 U.I.	3000 U.I.
Excipiente c.s.	Cámara 1	Cámara 1	Cámara 1	Cámara 1	Cámara 1

La cámara 2 de la jeringa prellenada contiene:

Cloruro de sodio	37.8 mg
Agua inyectable	4.0 mL

Cada almohadilla contiene:

Alcohol isopropílico	c.s.
----------------------	------

* Factor antihemofílico recombinante, libre de plasma/albúmina, por proceso de cultivo celular (AF-CC).

Descripción:

Xyntha[®] es una masa compacta blanca a grisácea. Después de la reconstitución, Xyntha[®] es una solución incolora, transparente a ligeramente opalescente.

4. INDICACIÓN TERAPEUTICA

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 de factor VIII o hemofilia clásica).

Xyntha[®] no contiene factor von Willebrand y por lo tanto no está indicado para la enfermedad de Von Willebrand.

5. CONTRAINDICACIONES

Xyntha[®] no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a proteínas de hámster. Xyntha[®] puede estar contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la preparación y en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

6. PRECAUCIONES GENERALES

En pacientes que reciben productos que contienen factor VIII de la coagulación se pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes de su actividad (inhibidores). Como sucede con todos los productos que contienen factor VIII de la coagulación, se debe supervisar a los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores que deben ser titulados en Unidades Bethesda (UB) utilizando pruebas biológicas apropiadas. Si no se logran los niveles plasmáticos esperados de actividad de factor VIII o si no se controla el sangrado con una dosis adecuada, se debe hacer una evaluación para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII.

Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII que se cuantifica en UBs utilizando el ensayo Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, siendo este riesgo mayor dentro de los primeros 20 días de exposición.

Los inhibidores son comunes en pacientes no tratados anteriormente y se han observado en pacientes tratados anteriormente con productos de factor VIII.

Se recomienda que, siempre que sea posible, cada vez que se les administre Xyntha[®], se documente el nombre y número de lote del producto.

ADVERTENCIAS ESPECIALES

Como ocurre con cualquier producto de proteínas administrado por vía intravenosa, se pueden presentar reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgico. Se debe informar a los pacientes de los signos iniciales de hipersensibilidad (incluyendo erupción cutánea, urticaria generalizada, opresión en el pecho, jadeo e hipotensión) y anafilaxia.

Si se presentan reacciones alérgicas o anafilácticas, se debe interrumpir inmediatamente la administración de Xyntha[®] y se debe proporcionar el manejo médico apropiado, el cual puede incluir tratamiento para choque. Se debe indicar a los pacientes que si presentan alguno de estos síntomas,

suspendan el uso del producto y se comuniquen con su médico y/o acudan a una sala de urgencias de inmediato, dependiendo del tipo/severidad de la reacción.

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

EMBARAZO

No se han realizado estudios de reproducción animal con Xyntha®. Con base en la baja frecuencia de hemofilia A en mujeres, no se tiene experiencia en el uso de factor VIII durante el embarazo. Por lo tanto, el factor VIII se debe administrar a mujeres embarazadas sólo si está claramente indicado.

LACTANCIA

No se han realizado estudios de reproducción animal con Xyntha®. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche humana. Con base en la baja frecuencia de hemofilia A en mujeres, no se tiene experiencia en el uso de factor VIII durante la lactancia. Por lo tanto, los productos de factor VIII se deben administrar a mujeres en lactancia sólo si está claramente indicado.

8. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

En la tabla a continuación, se utilizan las siguientes categorías de frecuencia y los términos del CIOMS:

Muy común	≥10%
Común:	≥1%
Poco común:	≥0.1% y <1%
Raro:	≥0.01% y <0.1%
Muy raro:	<0.01%

Clase de Sistema/Órgano (trastorno)	Muy Común ≥10%	Común ≥1%	Poco común ≥0.1% y <1%	Raro ≥0.01% y <0.1%	Muy Raro <0.01%
Trastornos del Sistema Inmune					Reacción anafilactoide
Trastornos cardiacos					Angina de pecho, taquicardia, palpitaciones*
Investigaciones				Aumento en laboratorio de anticuerpo de FVIII Aumento en laboratorio de anticuerpo proteína CHO	CPK aumentado, aspartato aminotransferasa aumentado, alanina aminotransferasa aumentada* Bilirrubina aumentada
Trastornos del Sistema Nervioso				Cefalea	Mareo, Neuropatía*,
					Aumento de la transpiración, Somnolencia, alteraciones del gusto
Trastornos del metabolismo y la nutrición					Anorexia
Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conectivo				Artralgia	Mialgia

Trastornos vasculares					Sangrado/hematoma, Bochorno*, Tromboflebitis* Hipotensión, Vasodilatación
Trastornos respiratorios,					Aumento de tos, Disnea
Trastornos gastrointestinales				Vómito*, Náusea,	Diarrea Dolor abdominal
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				Prurito,	Exantema, Urticaria
Trastorno general y condiciones en el sitio de administración					Fiebre, Astenia, Escalofrío, Complicaciones con el catéter de acceso venoso permanente, Dolor en el sitio de la inyección Reacción en el sitio de la inyección, Inflamación en el sitio de la inyección*
Inhibición del Factor VIII†	FVIII Inhibición	FVIII Inhibición			

Frecuencias de reacciones adversas calculadas con base en evento por infusión

(*) = Estas reacciones adversas fueron totalizadas de los eventos adversos y eventos de hemofilia en todos los estudios independientemente de la relación con la droga del estudio.

Todas las demás reacciones adversas fueron totalizadas en todos los estudios de los eventos adversos relacionados con la droga del estudio y los efectos de hemofilia ÚNICAMENTE

Para las frecuencias de las reacciones adversas, los pacientes quirúrgicos que recibían una infusión continua (IC), cualquier día que una IC es administrada es considerada una infusión.

(†) = La frecuencia de la inhibición del Factor VIII de la Reacción Adversa está expresada por paciente

La reacción adversa relacionada con el tratamiento, más frecuentemente reportada, con base a la infusión, fue vómito. La mayoría de las reacciones adversas reportadas fueron consideradas leves o moderadas en términos de severidad.

Además, como en el caso de cualquier producto de proteína intravenoso, reacciones de hipersensibilidad tipo alérgicas son posibles. Las manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, jadeo, hipotensión, y anafilaxia.

Si ocurre cualquier reacción que se piense está relacionada con la administración de Moroctocog Alfa (AF-CC), la tasa de infusión debe ser disminuida o se debe suspender la infusión, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII. Revise también las Secciones Inhibidores y Precauciones. Como en el caso de todos los productos de factor VIII de coagulación, los pacientes deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de inhibidores que son cuantificados en Unidades Bethesda (UBs) usando la modificación de Nijmegen de la prueba Bethesda. Si ocurren dichos inhibidores, la condición puede manifestarse como una respuesta clínica insuficiente o una actividad del factor VIII en el plasma inesperadamente baja. En dichos casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

El riesgo de desarrollar inhibidores está correlacionado con la exposición al factor VIII anti-hemofílico, y el riesgo es mayor dentro de los 20 días de exposición. Raras veces, los inhibidores pueden desarrollarse después de los primeros 100 días de exposición.

Se han observado casos de inhibidor recurrente (baja titulación) después de cambiar de un producto FVIII a otro en pacientes tratados previamente con más de 100 días de exposición que tienen una historia previa de desarrollo de un inhibidor. Por lo tanto, se recomienda monitorear a los pacientes cuidadosamente para detectar la ocurrencia de un inhibidor después de cualquier cambio de producto

Durante los estudios clínicos y en el ambiente post-comercialización se han recibido reportes de ausencia de efecto, principalmente en pacientes de profilaxis. La ausencia de efecto y/o baja recuperación de Factor VIII ha sido reportada en pacientes con inhibidores pero también en pacientes sin evidencia de inhibidores. La falta de efecto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones “blanco” u objetivo, sangrado en nuevas articulaciones, otros sangrados o una sensación subjetiva por parte del paciente de un nuevo inicio de sangrado. Para garantizar una respuesta terapéutica adecuada es importante AJUSTAR INDIVIDUALMENTE Y MONITOREAR la dosis de Xyntha® de cada paciente, particularmente al iniciar el tratamiento con Xyntha®

En un estudio pivote fase 3 (estudio 310), en el que pacientes con hemofilia A tratados previamente (PTPs) recibieron Xyntha® para profilaxis de rutina y tratamiento a demanda, 94 sujetos recibieron cuando menos una dosis de Xyntha® resultando en un total de 6775 infusiones. En este estudio, la incidencia de inhibidores FVIII a Xyntha® fue el criterio de evaluación de seguridad primario. Dos pacientes con baja titulación, inhibidores pasajeros, fueron observados en estos 94 pacientes (2.1%).

En un estudio de soporte de Xyntha® (estudio 306), se observó un (1) inhibidor de novo y 2 recurrentes (todos de baja titulación, determinados en el laboratorio central) en 110 pacientes; exposición media de 58 días de exposición (DE rango 5-140) y 98 pacientes tuvieron cuando menos 50 días de exposición (DE) a Xyntha®. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de soporte (307) y tuvieron una exposición prolongada posterior a Xyntha® con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9-425). Se observó un (1) inhibidor adicional de novo de baja titulación. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango esperado.

En un estudio clínico de Xyntha® fabricado a través del proceso anterior (estudio 300), uno de 113 (0.9%) pacientes tratado intensamente previamente que fueron evaluados para determinar la eficacia en los episodios de sangrado desarrolló un inhibidor de alta titulación. Un inhibidor se desarrolló en este paciente en el mismo periodo de tiempo que en el que ocurrió el desarrollo de gammopatía monoclonal de etiología incierta.

Inicialmente, en un laboratorio local se observó que el paciente presentaba un inhibidor de baja titulación relacionado con el tratamiento a los 98 días de exposición, que fue confirmado a 2 UB en el laboratorio central a los 113 días de exposición. Después de 18 meses de tratamiento continuo con Xyntha®A, el nivel del inhibidor aumentó a casi 13 UB y un episodio de sangrado no respondió al tratamiento con Xyntha®

En un análisis estadístico Bayesiano, los resultados del estudio 310 (dos de los 94 sujetos desarrollaron un inhibidor, 89 tuvieron 50 o más días de exposición a Xyntha®) fueron usados para actualizar los resultados de PTP de estudios de soporte anteriores de Xyntha®, donde se observó un inhibidor *de novo* y dos recurrentes en 110 sujetos, y 1 inhibidor fue observado en 113 sujetos. Este análisis Bayesiano indica que la tasa de inhibidor (real) en la población para Xyntha® estaba por debajo del valor predefinido aceptable de 4.4%; el cálculo del límite superior del 95% de la tasa real del inhibidor fue del 4.07%.

En un estudio Pivote fase 3 de profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia A (estudio 311), se reportaron un inhibidor persistente de baja titulación y un inhibidor falso-positivo pasajero.

En un estudio clínico (estudio 301), 32 de 101 (32%) pacientes no tratados previamente, y tratados con Xyntha® (fabricado por medio del proceso anterior) desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con una titulación >5 Unidades Bethesda (UB) y 16 de 101 (16%) con una titulación ≤5 UB. El número promedio de días de exposición antes del desarrollo del inhibidor en estos pacientes fue de 12 días (rango 3 - 49 días). De los 16 pacientes con inhibidor de alta respuesta, 15 recibieron inducción de tolerancia inmune (ITI). Once (11) de los altos respondedores reportaron una titulación de <0.6 UB en su última prueba disponible después de ITI. Además, el tratamiento de ITI se inició en 10 de los 16 pacientes con baja titulación (≤5 UB), 9 de ellos, e reportaron una titulación de <0.6 UB en su valor más reciente. Por lo tanto, el tratamiento con ITI reportó una eficacia general de 80% (20/25), 73% para altos respondedores y 90% para bajos respondedores. Cinco (5) de los 6 pacientes bajos respondedores restantes que no recibieron ITI también reportaron una titulación de <0.6 UB en su último valor.

Se han encontrado reportes post-comercialización espontáneos de inhibidores de alta titulación desarrollados en pacientes tratados previamente.

Aumentos en las titulaciones por laboratorio de anticuerpo anti-FVIII, en ausencia del desarrollo de un inhibidor han sido observados en estudios clínicos. En un estudio de PTPs que recibieron XYNTHA para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos anti-FVIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. La importancia clínica de estos anticuerpos, en ausencia de un inhibidor no es clara.

En estudios clínicos de PTPs que recibieron Xyntha® para tratamiento de rutina y 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 en la titulación por laboratorio de anticuerpos anti-CHO (ovario de hámster chino, la línea celular que es la fuente del factor VIII de Xyntha®), sin un efecto clínico aparente. En un estudio de Xyntha® para profilaxis quirúrgica (estudio 311) 1 de 30 (3%) pacientes desarrollaron un aumento en la titulación de laboratorio para el anticuerpo de CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTPs que recibieron Xyntha® fabricado por medio del proceso anterior (estudio 300) reportaron un aumento en la titulación de anticuerpos anti-CHO, sin un efecto clínico aparente.

La seguridad de Xyntha® fue evaluada en niños y adolescentes tratados previamente (n=18, edad 12-16 en un estudio [estudio 310]; y n=49, edad 7-16 en un estudio de soporte [estudio 306]). Aunque se ha estudiado un número limitado de niños, existe la tendencia de mayores frecuencias de eventos adversos en niños de 7-16 años de edad en comparación con los adultos.

No existen datos clínicos de pacientes no tratados previamente (PNTPs) tratados con Xyntha®. Actualmente se están realizando estudios clínicos para evaluar el uso de moroctocog alfa (AF-CC) en PNTPs (estudio 4434), niños menores de 6 años de edad (estudio 313) y niños menores de 12 años de edad (estudio 4433).

REACCIONES ADVERSAS MOROCTOCOG ALFA (AF-CC) [XYNTHA]–Estados Unidos*

ESTUDIO 310					
Clase de Órgano/Sistema	Muy Común ≥10%	Común ≥1%	Poco común ≥0.1% y <1%	Raro ≥0.01% y <0.1%	Muy Raro <0.01%

Trastorno general y condiciones en el sitio de administración	Cefalea [†] ,	Pirexia [†] , Astenia [†] Inflamación en el sitio de la inyección, Reacción en el sitio de la inyección, Dolor en el sitio de la inyección			
Trastornos gastrointestinales		Náusea [†] , Diarrea [†] , Vómito			
Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo		Mialgia			
Trastornos cardiovasculares		Vasodilatación			
Trastornos del sistema inmune		Inhibición del Factor VIII			
Investigaciones		Aumento de la titulación por laboratorio de anticuerpo de FVIII			
ESTUDIO 311					
Reacción Adversa por Sistema/Órgano	Muy Común ≥10%	Común ≥1%	Poco común ≥0.1% y <1%	Raro ≥0.01% y <0.1%	Muy Raro <0.01%
Trastorno general y condiciones en el sitio de administración	Cefalea [†] , Pirexia [†]	Astenia			
Trastornos músculo-esqueléticos y de tejido conectivo					
Trastornos del sistema inmune		Inhibición del Factor VIII			
Trastornos gastrointestinales	Náusea [†]	Diarrea, Vómito [†]			
Investigaciones		Aumento de anticuerpo contra FVIII en CHO por titulación en laboratorio			

***Las frecuencias de las reacciones adversas están expresadas por paciente independientemente del grado de relación de los Estudios 310 y 311**

† Estas reacciones adversas se encuentran a una frecuencia ≥ 5% (como se describe en la etiqueta de los Estados Unidos)

Estudio 310

El Estudio 310 fue un estudio pivotal fase 3 en el cual los pacientes con hemofilia A tratados previamente (PTPs) recibieron Xyntha® para profilaxis de rutina y tratamiento a demanda, 94 sujetos recibieron

cuando menos una dosis de Xyntha[®], resultando en un total de 6,775 infusiones [*revise los Estudios Clínicos (Abuso y dependencia, mas adelante)*].

En el Estudio 310 (estudio de seguridad y eficacia), la reacción adversa relacionada con el tratamiento que se reportó más frecuentemente fue cefalea (24% de los sujetos). Otras reacciones adversas reportadas en $\geq 5\%$ de los sujetos fueron: náusea (6%), diarrea (5%), astenia (5%), y pirexia (5%). Ningún sujeto desarrolló anticuerpos anti-CHO o anti-TN8.2. Un paciente desarrolló anticuerpos anti-FVIII; este paciente no desarrolló un inhibidor.

Estudio 311

El Estudio 311 fue un estudio Pivote abierto para profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia A e incluyó, 25 PTPs evaluables para eficacia con hemofilia A severa o moderadamente severa (actividad del factor VIII en el plasma [FVIII:C] $\leq 2\%$) que requirieron cirugía mayor electiva y quienes se planeaba recibirían (Xyntha[®]) terapia de reemplazo cuando menos 6 días post-cirugía. Treinta sujetos fueron evaluados en términos de seguridad incluyendo 1 sujeto que recibió Xyntha[®] solo para una evaluación farmacocinética pre-quirúrgica y no fue sometido a cirugía. Todos los sujetos recibieron al menos una dosis de (Xyntha[®]), resultando en 1161 infusiones.

En el Estudio 311 la reacción adversa relacionada con el tratamiento que se reportó con mayor frecuencia fue pirexia (43%). Otras reacciones adversas reportadas en $\geq 5\%$ de los sujetos fueron: cefalea (13%), náusea (13%), y vómito (7%). Un paciente desarrolló una respuesta inmune a las proteínas celulares de CHO sin reacción alérgica asociada, y un paciente desarrolló anticuerpos anti-FVIII; este paciente no desarrolló un inhibidor. En general, no se observó manifestación alérgica a ninguna respuesta inmune reportada durante el estudio.

Las reacciones adversas reportadas en estos estudios fueron consideradas leves o moderadas en términos de severidad.

Además, como en el caso de cualquier producto de proteína intravenoso, reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico son posibles. Las manifestaciones de las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, jadeo, hipotensión, y anafilaxia.

Si ocurre cualquier reacción que se piensa está relacionada con la administración de Moroctocog Alfa (AF-CC), la tasa de infusión debe ser disminuida o se debe suspender la infusión, de acuerdo con la respuesta del paciente.

Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII. Revise también las Secciones **Inhibidores** en **Dosis y vía de administración** y **Precauciones generales** más adelante. Si ocurren dichos inhibidores, la condición puede manifestarse como una respuesta clínica insuficiente. En dichos casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia.

En el Estudio 310, la incidencia de inhibidores de FVIII a Xyntha[®] fue el criterio de evaluación de seguridad primario. Dos sujetos con inhibidores transitorios de baja respuesta fueron observados en 89 sujetos (2.2%) que tuvieron ≥ 50 días de exposición. Estos resultados fueron consistentes con el criterio de evaluación pre-especificado de que no más de 2 inhibidores fueron observados en cuando menos 81 sujetos.

En un análisis estadístico Bayesiano, los resultados de este estudio fueron usados para actualizar los resultados PTP de un estudio de soporte previo usando Xyntha[®] fabricado en las instalaciones iniciales, donde se observó un inhibidor *de novo* y dos inhibidores recurrentes en 110 sujetos, y la experiencia con el producto predecesor (1 inhibidor en 113 sujetos). Este Análisis Bayesiano indica que la tasa del

inhibidor (real) de la población para Xyntha[®], el estimado del límite superior del 95% de la tasa real del inhibidor, fue del 4.17% (revise la Tabla 1).

Tabla 1: Distribución Bayesiana Posterior de la Tasa de Inhibidor

---Características de Distribución Beta Posteriores---							
Resultado Nijmegen Inhibidor FVIII (UB/mL)	Número de Inhibidores	Número de Sujetos Analizados	Tasa Inhibidor Observada (%)	Alfa ^a	Beta ^b	Probabilidad Posterior ^c	Límite Superior de 95% Tasa de Inhibidor (%)
≥0.6	2	89	2.25	4.5	197	0.9613	4.17

^a Alfa previo de 2.5 más el número de inhibidores observados.

^b Beta previo de 110 más el número de sujetos analizados menos el número de inhibidores observados.

^c Probabilidad posterior es la probabilidad de que la tasa real del inhibidor sea menor que el límite superior aceptable de 4.4%. Una probabilidad posterior mayor de 0.95 se considera aceptable.

^d El límite superior del 95% de la tasa real del inhibidor (la tasa máxima calculada con cuando menos un 95% de probabilidad) basada en la distribución posterior. Una tasa de inhibidor menor del 4.4% se considera aceptable.

En el Estudio 311 se reportó un inhibidor persistente de baja titulación y un inhibidor falso-positivo pasajero.

En un estudio clínico de seguridad y eficacia con Xyntha[®] en pacientes tratados previamente (PTPs, estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de evaluación de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores pasajeros, clínicamente silenciosos, de baja titulación de 94 pacientes evaluados con una exposición media de 76 días de exposición (DE, rango 1-92), correspondiente a 2.2% de los 89 pacientes con cuando menos 50 DE. En un estudio de soporte de Xyntha[®] (estudio 306), se observó 1 inhibidor *de novo* y 2 inhibidores recurrentes (todos de baja titulación, determinados en el laboratorio central) en 110 pacientes; exposición media de 58 DE (rango 5-140) y 98 pacientes tuvieron cuando menos 50 DE a Xyntha[®]. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de soporte (307) y tuvieron una exposición prolongada posterior a ReFacto AF o XYNTHA con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9-425). Se observó un (1) inhibidor adicional *de novo* de baja titulación. 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 fueron usados para actualizar los resultados de PTP de estudios de soporte anteriores. Dos de los 89 sujetos (que tuvieron ≥ 50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso de este estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que tuvieron ≥ 50 días de exposición fue consistente con un 95% de probabilidad de que la tasa de formación del inhibidor con Xyntha[®] es menor del 4.17% usando un Análisis Bayesiano.

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

En estudios clínicos se han observado aumentos en las titulaciones de laboratorio del anticuerpo anti-FVIII, en ausencia del desarrollo del inhibidor. En un estudio de PTPs que recibieron Xyntha[®] para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron

anticuerpos anti-FVIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. La importancia clínica de estos anticuerpos, en ausencia de un inhibidor no es clara.

No existen datos clínicos de pacientes no tratados previamente (PNTPs) tratados con Xyntha®. Actualmente se están realizando estudios clínicos que evaluaron el uso de moroctocog alfa (AF-CC) en PNTPs, niños menores de 6 años de edad y niños menores de 12 años de edad

La seguridad de Xyntha® fue evaluada en niños y adolescentes tratados previamente (n=18, edad de 12-16 años en un estudio [estudio 310]; y n=49, edad 7-16 años en un estudio de soporte [estudio 306]). Aunque se ha estudiado un número limitado de niños, existe la tendencia de mayores frecuencias de eventos adversos en niños de edades de 7 a 16 años en comparación con los adultos.

USO PEDIATRICO

La seguridad de Xyntha® se estudió en niños y adolescentes tratados previamente (n=18, edades de 12-16 en un estudio fundamental y n=49, edades de 7-16 en un estudio de apoyo). En un estudio fundamental, 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. Actualmente, se están llevando a cabo estudios clínicos para evaluar el uso de moroctocog alfa (AF-CC) en PNTPs, niños menores de 6 años de edad (estudio 313) y niños menores de 12 años de edad.

Xyntha® se puede usar de la misma manera que el producto con la formulación anterior, porque es bioquímicamente comparable y ha demostrado características farmacocinéticas similares. La seguridad y eficacia del producto con la formulación anterior se ha estudiado en niños y adolescentes tratados anteriormente (n = 31, edades 5-18 años) y en neonatos, infantes y niños no tratados anteriormente (n=101, edades <1-52 meses). Ver también la sección de **Farmacocinética**.

USO GERIATRICO

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 anciano debe ser individualizada.

USO DE MAQUINARIA O ACTIVIDADES QUE REQUIEREN CONCENTRACIÓN

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

ABUSO Y DEPENDENCIA

El Moroctocog alfa, Libre de Albúmina/Plasma no tiene potencial para abuso. No existe evidencia de dependencia al Moroctocog alfa, Libre de Albúmina/Plasma.

9. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

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

No se han realizado estudios con Xyntha® para evaluar su potencial mutagénico o carcinogénico. Xyntha® ha demostrado ser comparable con el producto de la formulación predecesora con respecto a sus propiedades bioquímicas y fisicoquímicas, así como a su farmacología y toxicología no clínica *in vivo*. Por inferencia, se espera que ambas formulaciones tengan un potencial mutagénico y carcinogénico equivalente. El producto con la formulación predecesora ha demostrado ser no genotóxico en el ensayo de micronúcleo de ratón. No se han conducido estudios en animales para evaluar carcinogénesis, alteración de la fertilidad o del desarrollo fetal.

En estudios preclínicos, Xyntha® se usó para restaurar la hemostasia de manera segura y eficaz. Xyntha® demostró un perfil toxicológico que fue similar al observado con el producto de formulación anterior, que en su momento había demostrado un perfil toxicológico similar al de un producto de factor VIII derivado de plasma cuando se probó en estudios de toxicología de dosis repetidas en animales.

11. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación

El tratamiento con Xyntha® se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de hemofilia A.

La posología y duración del tratamiento dependen de la severidad de la deficiencia de factor VIII, la ubicación y magnitud del sangrado y la condición clínica del paciente. La respuesta individual de los pacientes al factor VIII puede variar, logrando diferentes niveles de recuperación *in vivo* y demostrando diferentes vidas medias. Las dosis administradas deben ajustarse de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, quizá sean necesarias dosis mayores o un tratamiento específico adecuado. No se ha determinado en estudios clínicos el ajuste de la posología en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Xyntha® es adecuado para su uso en adultos y niños. Ver Sección **Dosis y Vía de Administración**.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en UI, las cuales se relacionan con el estándar internacional actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para actividad del factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa ya sea como un porcentaje (con respecto a plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (con respecto a un Estándar Internacional para factor VIII en plasma).

Una UI de actividad de factor VIII corresponde aproximadamente a la cantidad de factor VIII en un ml de plasma humano normal. El cálculo de la posología de factor VIII necesaria se basa en el hallazgo empírico de que, en promedio, 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad de factor VIII en plasma en 2 UI/dl. La posología necesaria se determina usando la siguiente fórmula:

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

La potencia declarada en la información de Xyntha® tiene como base el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea con el que se calibró el estándar de potencia de fabricación de Wyeth, utilizando un ensayo de coagulación de una etapa. Este método de asignación de potencia pretende armonizar Xyntha® con el monitoreo clínico, utilizando un ensayo de coagulación de una etapa. Con productos de factor VIII recombinante, el monitoreo clínico utilizando el ensayo cromogénico típicamente produce resultados que son mayores que los resultados obtenidos con el ensayo de coagulación de una etapa.

Los datos clínicos apoyan el uso del ensayo de coagulación de una etapa para monitorear la terapia con Xyntha®.

La potencia indicada para ReFacto AF se basa en el ensayo del sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea en el cual se calibró el estándar de la potencia de trabajo de acuerdo con los Estándares Internacionales de la OMS mediante el uso de un ensayo cromogénico. Al monitorear los niveles de actividad del factor VIII en pacientes durante el tratamiento con ReFacto AF, la utilización del ensayo de sustrato cromogénico puede resultar en niveles de actividad del factor VIII en el plasma más altos que los observados con el uso de un ensayo de coagulación de una etapa. Normalmente, los resultados de un ensayo de coagulación de una etapa son entre 20% a 50% más bajos que aquellos de un ensayo de sustrato cromogénico. El estándar de laboratorio de ReFacto AF se puede utilizar para corregir esta diferencia.

Otro producto de moroctocog alfa [AF-CC], identificado con el nombre comercial de XYNTHA, tiene una potencia que se asignó con el uso de un estándar de potencia de fabricación que se calibró de acuerdo con el Estándar Internacional de la OMS mediante un ensayo de coagulación de una sola etapa. Debido a la diferencia en los métodos utilizados para asignar la potencia del producto para XYNTHA (el otro producto de moroctocog alfa [AF-CC]) y para ReFacto AF, 1 UI del producto XYNTHA (ensayo calibrado de una etapa) equivale a aproximadamente 1,38 UI del producto ReFacto AF (ensayo calibrado cromogénico).

Si se prescribe ReFacto AF a un paciente a quien normalmente se administra XYNTHA, el médico tratante debe considerar ajustar las recomendaciones de dosis con base en los valores de actividad del factor VIII.

De acuerdo con su régimen actual, se debe aconsejar a los individuos con hemofilia A que mantengan consigo un suministro adecuado de producto de factor VIII para tratamiento cuando viajen. Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a un profesional de la salud antes de viajar.

Se debe considerar una vigilancia meticulosa de la terapia de reemplazo, por medio del ensayo de la actividad de factor VIII en plasma, en particular para intervención quirúrgica.

Posología para Sangrado y Cirugía

En caso de los siguientes eventos hemorrágicos, se debe considerar mantener la actividad de factor VIII a los niveles en plasma o por arriba de los mismos (en % de normal o en UI/dl) señalados a continuación, por el periodo indicado.

Tipo de Hemorragia	Nivel Necesario de Factor VIII (% o UI/dL)	Frecuencia de Dosis (h)/ Duración de Terapia (d)
Menor		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular superficial o de tejidos blandos y sangrados orales	20-40	Repetir cada 12-24 horas conforme sea necesario hasta que se resuelva. Por lo menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia.
Moderada		
Hemorragia muscular. Trauma leve en la cabeza. Cirugías menores incluyendo extracción dental. Hemorragias en la cavidad oral.	30-60	Repetir infusión cada 12-24 horas por 3-4 días o hasta la adecuada curación de la herida. Para extracción dental una sola infusión además de terapia antifibrinolítica oral dentro del periodo de 1 hora puede ser suficiente.

Mayor			
Sangrado gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Cirugías mayores.	60-100	Repetir infusión cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o hasta la adecuada curación de la herida en caso de cirugía; después terapia durante por lo menos otros 7 días.	

Posología para Profilaxis

Xyntha[®] se ha administrado de manera profiláctica en un ensayo clínico fundamental en adolescentes y adultos tratados anteriormente a una dosis de 30 ± 5 UI/kg 3 veces a la semana.

Inhibidores

Los pacientes que usen terapia de reemplazo de factor VIII deben ser supervisados para detectar el desarrollo de inhibidores de factor VIII. En pacientes con inhibidores (inhibidores especialmente de alto nivel, por encima de 5 Unidades Bethesda, UB/mL), la terapia con factor VIII puede no ser eficaz y se deben considerar otras opciones terapéuticas. Si no se logran los niveles plasmáticos esperados de actividad de factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe realizar un análisis para determinar si hay un inhibidor de factor VIII presente. El tratamiento de dichos pacientes debe ser referido a médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia. Ver también las Secciones de **Precauciones** y **Reacciones adversas**.

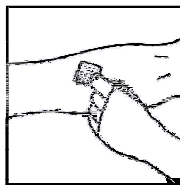
Administración

Cuando Xyntha[®] se encuentra reconstituido, contiene polisorbato-80, que es conocido por incrementar la velocidad de extracción de di-(2-etilexil)ftalato (DEHP) a partir del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe ser considerado durante la preparación y administración de Xyntha[®], incluyendo el tiempo de almacenamiento que transcurre en el contenedor de PVC después de la reconstitución. Es importante seguir las recomendaciones de esta sección cuidadosamente.

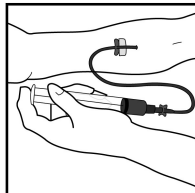
Xyntha[®] Moroctocog alfa, Libre de Albúmina/Plasma se administra por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo liofilizado con la jeringa pre-llenada con diluyente (solución de Cloruro de Sodio 0,9%, 4 mL) incluida. Si la solución y el envase lo permiten, los productos farmacéuticos parenterales se deben inspeccionar antes de la administración para detectar la presencia de materia particulada y decoloración.

Xyntha[®] Moroctocog alfa, Libre de Albúmina/Plasma se debe administrar utilizando el equipo para infusión suministrado en este estuche y la jeringa pre-llenada con diluyente incluida, o una jeringa de plástico desechable estéril. Además, la solución se debe extraer del vial utilizando el adaptador del vial.

1. Fije la jeringa al extremo del conector luer del tubo del kit de infusión incluido.
2. Aplique un torniquete y prepare el sitio de la inyección limpiando bien la piel con una torunda con alcohol incluida en el kit.



3. Realice la venopunción como lo indique su médico. Inserte la aguja en el tubo del kit de infusión en la vena como lo indique su médico, y retire el torniquete. Elimine el aire en el tubo del kit de infusión retrayendo la jeringa. El producto XYNTHA reconstituido debe ser inyectado por vía intravenosa durante varios minutos. La velocidad de administración debe ser determinada de acuerdo con el nivel de comodidad del paciente.



Después de finalizar el tratamiento con Xyntha[®], retire el equipo de infusión y deséchelo.

Frasco ampola de un solo uso

Siempre lave sus manos antes de llevar a cabo los siguientes procedimientos. Se debe utilizar una técnica aséptica (limpia y libre de gérmenes) para el procedimiento de reconstitución. Todos los componentes utilizados en la reconstitución y administración de este producto se deben usar lo antes posible después de abrir sus envases estériles para minimizar la exposición innecesaria a la atmósfera.

Xyntha[®] factor antihemofílico recombinante, libre de plasma/albúmina se administra vía infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución con la jeringa con diluyente suministrada (solución de Cloruro de Sodio 0,9%). El prospecto contiene las instrucciones para la reconstitución y la administración.

Jeringa prellenada de cámara doble

Xyntha se administra vía infusión intravenosa (IV) después de su reconstitución. La jeringa prellenada consta de 2 cámaras, una cámara contiene polvo liofilizado Xyntha y la otra cámara contiene el solvente (9 mg/mL de solución de cloruro de sodio [0,9%]). Para los propósitos de estas instrucciones, se denominará a este dispositivo como jeringa prellenada.

Para la reconstitución solamente utilice la jeringa prellenada proporcionada en la caja. Se puede utilizar otra jeringa desechable para la administración.

Xyntha no debe mezclarse con otras soluciones para infusión. El prospecto contiene la información para la reconstitución y la administración.

Nota: Si necesita usar más de una jeringa prellenada de Xyntha por cada infusión, cada jeringa debe reconstituirse de acuerdo con las instrucciones específicas. Se puede utilizar una jeringa de 10 cc o una jeringa Luer Lock más grande (no incluida en este kit) para retirar el contenido reconstituido de cada jeringa.

COMPATIBILIDAD, INCOMPATIBILIDAD

En ausencia de estudios de incompatibilidad de Xyntha[®] reconstituido no se debe administrar en la misma vía o envase con otros productos medicinales. Los componentes del estuche de infusión incluidos en esta caja son compatibles con Xyntha[®] para su administración.

12. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

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

13. PRESENTACIONES

Caja con un frasco ampula con 250 UI de polvo liofilizado, jeringa prellenada con diluyente, adaptador, equipo de infusión estéril, dos almohadillas impregnadas de alcohol, gasa, banda adhesiva e instructivo.

Caja con un frasco ampula con 500 UI de polvo liofilizado, jeringa prellenada con diluyente, adaptador, equipo de infusión estéril, dos almohadillas impregnadas de alcohol, gasa, banda adhesiva e instructivo.

Caja con un frasco ampula con 1000 UI de polvo liofilizado, jeringa prellenada con diluyente, adaptador, equipo de infusión estéril, dos almohadillas impregnadas de alcohol, gasa, banda adhesiva e instructivo.

Caja con un frasco ampula con 2000 UI de polvo liofilizado, jeringa prellenada con diluyente, adaptador, equipo de infusión estéril, dos almohadillas impregnadas de alcohol, gasa, banda adhesiva e instructivo.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de doble cámara conteniendo 250 UI de polvo liofilizado de en una cámara y 4 mL de diluyente en la segunda cámara, una varilla del émbolo de la jeringa, tapa con abertura, un equipo de infusión, una almohadilla impregnada de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de doble cámara conteniendo 500 UI de polvo liofilizado en una cámara y 4 mL de diluyente en la segunda cámara, una varilla del émbolo de la jeringa, tapa con abertura, un equipo de infusión, una almohadilla impregnada de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de doble cámara conteniendo 1000 UI de polvo liofilizado en una cámara y 4 mL de diluyente en la segunda cámara, una varilla del émbolo de la jeringa, tapa con abertura, un equipo de infusión, una almohadilla impregnada de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de doble cámara conteniendo 2000 UI de polvo liofilizado en una cámara y 4 mL de diluyente en la segunda cámara, una varilla del émbolo de la jeringa, tapa con abertura, un equipo de infusión, una almohadilla impregnada de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

Caja de cartón con una jeringa prellenada de doble cámara conteniendo 3000 UI de polvo liofilizado en una cámara y 4 mL de diluyente en la segunda cámara, una varilla del émbolo de la jeringa, tapa con abertura, un equipo de infusión, una almohadilla impregnada de alcohol, una gasa, una banda adhesiva e instructivo anexo.

14. LEYENDAS DE PROTECCION

Literatura exclusiva para el médico.

Vía de administración: Intravenosa. Léase instructivo anexo.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo y la lactancia.

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No se congele.

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

Su venta requiere receta médica.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y MEX.AEReporting@pfizer.com

15. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Pfizer, S.A. de C.V.

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

16. NUMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Registro Numero SSA: 127M2012 SSA IV
® Marca Registrada

Equipo de infusión estéril.
Reg. No. 1131C2015 SSA.

Clave de IPP: 163300423M0036
Fecha de aprobación: 16Nov2017

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Lluvia De Gante
Fecha de elaboración:	15Oct16
Médico que revisó y aprobó:	María Rubio
Fecha de Aprobación:	03Nov16
Referencia:	CDS 09/JAN/2012 version 12
Motivo y descripción del cambio:	Nueva presentación: jeringa de doble cámara. Actualización de los rubros 3. Forma farmacéutica y formulación, 13. Dosis y vía de administración, 15. Presentaciones, 17. Leyendas de protección y 18. Nombre y domicilio del laboratorio.