



Documento Local de Producto

Título del Documento de Producto: Factor Antihemofílico (Recombinante),
Libre de Plasma/Albúmina.
Fecha de CDS que reemplaza: 23 de Octubre de 2017
Fecha Efectiva: 18 de Enero de 2019
Versión CDS: 14+15.0

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XYNTHA®

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo

Moroctocog alfa (DCI)

Características Físicas

XYNTHA® es un polvo liofilizado blanco a blancuzco. Después de reconstituido, la apariencia de XYNTHA® es la de una solución incolora clara a levemente opalescente.

Los viales de uso único contienen valores nominales de 250, 500, 1000 o 2000 unidades internacionales (UI) de moroctocog alfa (factor de coagulación VIII recombinante).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Vial de uso único:

Polvo y solvente para solución para inyección intravenosa (IV)

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2. Posología y Vía de Administración

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

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

XYNTHA® puede utilizarse en adultos y niños. Ver también la Sección 4.2 Posología y Vía de Administración.

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

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

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

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

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

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

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

Posología para Hemorragia y Cirugía

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

| Tipo de Hemorragia | Nivel Requerido del Factor VIII (% o UI/dL) | Frecuencia de las Dosis (h) Duración de la Terapia (d) |
|---|---|---|
| Menor hemartrosis temprana, hemorragias de músculos superficiales o tejido blando y hemorragias orales | 20-40 | Repetir cada 12-24 horas de acuerdo con las necesidades hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la severidad de la hemorragia. |
| Moderada Hemorragia en los músculos. Traumatismo craneoencefálico leve. Operaciones menores que incluyen extracción de dientes. Hemorragias en la cavidad oral | 30-60 | Infusión repetida cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta que la herida cure adecuadamente. Para extracción de dientes podría ser suficiente una única infusión más terapia antifibrinolítica oral dentro de la siguiente hora. |
| Mayor Hemorragia gastrointestinal. Hemorragias intracraneales, intraabdominales o intratorácicas. Fracturas. Operaciones mayores. | 60-100 | Infusión repetida cada 8-24 horas hasta que la amenaza se resuelva o en caso de cirugía hasta que sane adecuadamente la herida; se continúa con la terapia durante al menos otros 7 días. |

Posología para Profilaxis

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

Inhibidores

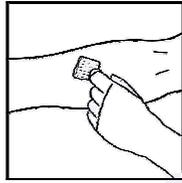
Los pacientes que utilizan terapia sustitutiva del factor VIII se deben controlar para determinar si se desarrollan inhibidores del factor VIII. En pacientes con inhibidores (en especial inhibidores de título alto, por encima de 5 unidades Bethesda (UB)/mL), es posible que la terapia con el factor VIII no sea eficaz, por lo que deberían considerarse otras opciones terapéuticas. Si los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor VIII no se obtienen o si la hemorragia no se controla con la dosis apropiada, se deben realizar análisis para determinar la presencia de inhibidores del factor VIII. El manejo de estos pacientes debe ser dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia. Ver también la Sección 4.4 Advertencias y Precauciones Especiales y 4.8 Reacciones Adversas.

Administración

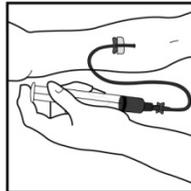
XYNTHA® Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina se administra por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo liofilizado con la jeringa prellenada suministrada con diluyente (solución de Cloruro de Sodio 0,9%, 4 mL). Si la solución y el contenedor lo permiten,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

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

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



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



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

Población Pediátrica

Se estudió la seguridad de XYNTHA® en niños y adolescentes tratados previamente (n= 18, de entre 12 y 16 años de edad en un estudio pivotal, y n= 49, de entre 7 y 16 años de edad en un estudio de respaldo). En un estudio pivotal, se compararon los datos de eventos adversos de pacientes de ≤16 años con los datos de pacientes mayores de 16 años. Dieciocho (18) pacientes tenían ≤16 años y 76 tenían >16 años. El grado de exposición fue similar en los pacientes en ambos grupos etarios. Los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron similares en severidad e incidencia en los dos grupos etarios.

XYNTHA® puede usarse de la misma forma como el producto predecesor ReFacto, dado que es comparable, en términos bioquímicos, con este y ha demostrado características farmacocinéticas similares. Se ha estudiado la seguridad y la eficacia del producto predecesor ReFacto en niños y adolescentes tratados previamente (n= 31, entre 5 - 18 años de edad) y en neonatos, lactantes y niños no tratados previamente (n= 101, edades <1 a 52 meses). La información clínica derivada de los estudios completados con moroctocog alfa (AF-CC) en pacientes tratados previamente - PTP (ReFacto AF): n= 37, 18 pacientes <6 y 19 pacientes entre 6 y < 12 años de edad; XYNTHA® n=51, 46 pacientes <6 y 5 pacientes entre 6 a <16 años de edad) y pacientes no tratados previamente – PUP, por sus siglas en inglés (ReFacto AF: n = 23 pacientes, <6 años de edad) demostró un perfil de seguridad similar al del producto predecesor de moroctocog alfa (ReFacto). Ver también la sección 5.2 Propiedades Farmacocinéticas.

Población Anciana

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 debería ser según cada paciente.

4.3. Contraindicaciones

XYNTHA® puede estar contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la preparación.

XYNTHA® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes conocidos de hipersensibilidad a las proteínas de hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales para el uso

Hipersensibilidad

Como sucede con cualquier otro producto de proteína para aplicación intravenosa, es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad del tipo alérgicas. Se debe informar a los pacientes sobre los primeros signos de hipersensibilidad (como urticaria, erupción generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia (ver la Sección 4.8 Reacciones Adversas).

Si se producen reacciones alérgicas o anafilácticas, debe suspenderse la administración de XYNTHA® de inmediato y proveer tratamiento médico apropiado, que puede incluir la terapia para shock. Si se presenta alguno de estos signos, se debe recomendar a los pacientes que suspendan el consumo del producto y contacten a su médico y/o busquen atención de urgencia de inmediato, según el tipo/severidad de la reacción.

Anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores)

Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores) en pacientes que reciben productos que contienen el factor de coagulación VIII. Como sucede con todos los productos del factor de coagulación VIII, se debe monitorear a los pacientes para detectar la aparición de inhibidores que deberían titularse en UB mediante análisis biológico adecuado. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII esperados, o si no se controla el sangrado con una dosis apropiada, se debe realizar un ensayo para determinar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Ver también la sección 4.8.

Estos inhibidores por lo general son inmunoglobulinas de IgG dirigidas contra la actividad procoaguladora del factor VIII, que se cuantifican en UB mediante un ensayo de Bethesda. El riesgo de desarrollar inhibidores se correlaciona con la exposición al factor VIII antihemofílico, y el riesgo es mayor durante los primeros 20 días de exposición. En raras ocasiones, los anticuerpos pueden aparecer después de los primeros 100 días de exposición. Los inhibidores son frecuentes en pacientes no tratados previamente y se los ha observado en pacientes tratados previamente con productos del factor VIII.

Se han recibido informes de falta de eficacia, ante todo en pacientes que reciben profilaxis, en los ensayos clínicos y en el marco poscomercialización de ReFacto. La falta de eficacia informada con ReFacto ha sido descrita como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en las nuevas articulaciones o una sensación subjetiva de una nueva aparición de sangrado. Al prescribir XYNTHA®, es importante titular y monitorear el nivel del factor de cada paciente para

garantizar una respuesta terapéutica adecuada. Ver también la Sección 4.2 Posología y Vía de Administración y la Sección 4.8 Reacciones Adversas.

Se recomienda que, cuando sea posible, se documente el nombre y el número de lote del producto cada vez que se administre XYNTHA® a un paciente.

4.5 Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción animal con XYNTHA®. Debido a los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de datos de experiencia en relación con la administración del factor VIII durante el embarazo. Por lo tanto, XYNTHA® debería administrarse a mujeres embarazadas solo bajo evidente indicación.

Lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con XYNTHA®. Se desconoce si este medicamento se excreta por la leche materna. Debido a los raros casos de hemofilia A en mujeres, no se dispone de datos de experiencia en relación con la administración del factor VIII durante la lactancia. Por lo tanto, XYNTHA® debería administrarse a mujeres dando lactancia solo bajo evidente indicación.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y manipular maquinaria

No se han realizado estudios sobre la capacidad de conducir y manipular maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

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

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento |
|---|--|
| Trastornos de la sangre y sistema linfático | Inhibición del factor VIII (PTP); inhibición del factor VIII (PUP) |
| Trastornos del sistema inmunitario | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y la nutrición | Disminución del apetito |
| Trastornos del sistema nervioso | Neuropatía periférica; somnolencia; mareos; disgeusia; dolor de cabeza |
| Trastornos cardíacos | Angina pectoris; taquicardia; palpitaciones |

Tabla de Reacciones Adversas de Moroctocog Alfa (AF-CC)

| Clasificación por Órganos y Sistemas | Reacciones Adversas al Medicamento |
|--|--|
| Trastornos vasculares | Hemorragia; hematoma; hipotensión; tromboflebitis; rubefacción |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Disnea; tos |
| Trastornos gastrointestinales | Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náuseas |
| Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos | Urticaria; erupción; prurito; hiperhidrosis |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo | Artralgia; mialgia |
| Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración | Pirexia; escalofríos; reacción relacionada con el lugar del catéter; astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación en el lugar de la inyección |
| Pruebas complementarias | Positivo para prueba de anticuerpos; positivo para anticuerpo antifactor VIII; positivo para anticuerpo humano antirratón ^a ; anomalías en la prueba de función hepática; aumento de la fosfocinasa creatina en la sangre |
| Abreviaturas: AF-CC = Cultivo celular libre de albumina (siglas en inglés), PTP = Paciente tratado previamente; PUP = Paciente no tratado previamente ^a Solo ReFacto | |

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

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

Inhibición del Factor VIII

Pacientes tratados previamente

Al interior de un conjunto de datos agrupados de 641 PTP, tratados con ReFacto (1 estudio clínico) o ReFacto AF/Xyntha (7 estudios clínicos), habían 11 (1.7%) casos confirmados con inhibidor de factor VIII (1 con título alto (≥ 5 BU/ml), 10 con título bajo (< 5 BU/ml).

En un estudio de seguridad y eficacia clínica en PTP (estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio de valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores clínicamente silenciosos, de bajo título y transitorios en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, rango 1 a 92), que corresponde con el 2,2% de los 89 pacientes con al menos 50 DE. En un estudio de respaldo (estudio 306), se observaron 1 inhibidor *de novo* y 2 inhibidores recurrentes (todos de bajo título) en 110 pacientes: mediana de exposición de 58 DE (rango 5 a 140) y 98 pacientes con al menos 50 DE. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (307) y presentaron una exposición posterior extendida, con una

mediana de 169 DE adicionales (rango 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor adicional de bajo título de novo. La frecuencia de los inhibidores observados en estos estudios se encuentra dentro del rango previsto.

En un análisis estadístico bayesiano, se emplearon los resultados del estudio 310 para actualizar los resultados de PTP a partir de estudios de respaldo previos. Dos de 89 sujetos (que completaron ≥ 50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso del estudio 310. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron ≥ 50 días de exposición fue coherente con una probabilidad del 95% de que la tasa de formación de inhibidores menor a 4,17% mediante un análisis bayesiano.

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

En un estudio clínico (estudio 4433) en pacientes pediátricos ($n = 37$, < 12 años de edad) PTP (FVIII:C $< 1\%$), el porcentaje de pacientes con desarrollo clínicamente significativo de inhibidores fue el primer resultado de seguridad. Ningún paciente cumplió con el criterio definido en el protocolo para inhibición clínicamente significativa de FVIII. Se observó la aparición de inhibidor de FVIII de bajo título en 2 pacientes (< 6 años de edad). Ambos pacientes mostraron una inclinación hacia la recuperación en la misma visita (ED 10-15), la prueba de inhibidores fue positiva, con un regreso posterior a la recuperación esperada. Ambos pacientes no experimentaron ninguna manifestación clínica de la inhibición de FVIII y no recibieron tratamiento específico para el evento.

En un estudio clínico (estudio 313) en PTP pediátricos (6 meses a < 16 años) (≥ 20 DE) con hemofilia A (FVIII: C $\leq 2\%$), se observó 1 inhibidor clínicamente silencioso de bajo título en 49 pacientes en riesgo en el estudio de desarrollo de un inhibidor

En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 paciente con inhibidor de título alto entre 113 pacientes. Además, se han recibido informes espontáneos poscomercialización de inhibidores de alto título que involucran PTP.

En ensayos clínicos, se han observado aumentos de laboratorio en títulos de anticuerpos antifactor VIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP para tratamiento de rutina y prevención de episodios de sangrado (estudio 310) y en un estudio de PTP para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 94 (1%) pacientes, y 1 de 30 (3%) pacientes, respectivamente, desarrollaron anticuerpos antifactor VIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. No está clara la importancia clínica de estos anticuerpos en ausencia de un inhibidor.

Pacientes no tratados previamente

En un ensayo clínico anterior con ReFacto (estudio 301), 32 de 101 (32%) PUP tratados con ReFacto desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con un título > 5 UB/mL y 16 de 101 (16%) con un título ≤ 5 UB/mL. La mediana de la cantidad de días de exposición hasta el desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 (rango 3 a 49). De los 16 pacientes con títulos altos, 15 recibían tratamiento de inmunotolerancia (ITI). De los 16 pacientes con títulos bajos, se inició el tratamiento para ITI en 10. La ITI tuvo una eficacia del 73% en pacientes con títulos altos y del 90% en pacientes con títulos bajos. En los 101 PUP tratados, sin importar el desarrollo de inhibidores, la mediana de la cantidad de días de exposición es de 197 (rango 1 a 1299).

En un estudio clínico (estudio 4334) en PUP (6 años de edad, $n = 23$), había 8 pacientes (34.8%) con inhibidores al FVIII (4 pacientes con títulos altos > 5 BU/ml) y 4 pacientes con títulos

bajos ≤ 5 BU/ml). Cinco de esos pacientes (21.7%) cumplen con el criterio definido en el protocolo para una presencia clínicamente significativa de inhibidores al FVIII con inhibidor positivo en 2 extracciones de sangre consecutivas y la necesidad de administrar productos hemostáticos alternativos y/o niveles de recuperación baja de FVIII, así como falta en la eficacia.

Pueden presentarse trazas de proteína de hámster en XYNTHA. Se ha observado el desarrollo de anticuerpos contra la proteína de hámster en estudios clínicos, pero no se evidenciaron secuelas clínicas asociadas. En ensayos clínicos de PTP que recibían para el tratamiento de rutina y la prevención de episodios de sangrado, 0 de 94 (0%) pacientes en el estudio 310 y 3 de 110 (3%) pacientes en los estudios 306/307 desarrollaron un incremento de laboratorio en título de anticuerpo antiCHO (ovario de hámster chino, la línea celular fuente del factor VIII para XYNTHA), sin ningún efecto clínico aparente. En un estudio de ReFacto AF para profilaxis quirúrgica (estudio 311), 1 de 30 (3%) pacientes desarrolló un aumento de laboratorio para el anticuerpo contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibían XYNTHA, fabricado mediante el proceso previo (estudio 300), presentaron un aumento en el título de anticuerpos antiCHO sin ningún efecto clínico aparente.

4.9 Sobredosis

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

4.10 Abuso y dependencia

El factor antihemofílico (recombinante), libre de plasma/albúmina no tiene potencial de abuso. No hay evidencia de dependencia con el factor antihemofílico (recombinante), libre de plasma/albúmina.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Antihemorrágicos: factor de coagulación VIII de la sangre.

Código ATC: B02BD02

Mecanismo de acción

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

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

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

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

Datos de eficacia de ensayos clínicos

Datos pivotaes con el producto predecesor (ReFacto)

Se evaluó la eficacia del producto predecesor, ReFacto, en estudios no controlados de fase 3 de 113 PTP y 101 PUP que recibían ReFacto para tratamiento a demanda, profilaxis de rutina y/o profilaxis quirúrgica, y se les hizo seguimiento por hasta 6 años. Se clasificó la eficacia hemostática en una escala ordinal de excelente, buena, regular y nula.

En 112 de 113 PTP tratados por demanda, se informó un total de 10.882 episodios de sangrado, con una mediana de 77,5 episodios de sangrado por sujeto de estudio. De estos, se evaluó la eficacia hemostática de ReFacto después de la primera infusión para el tratamiento de 10.445 episodios de sangrado: 9944 (95%) clasificaron como excelente o bueno en su respuesta al tratamiento, 429 (4%) clasificaron como regular y 72 (0,7%) clasificaron como sin respuesta; 437 (4%) de los episodios de sangrado no fueron clasificados. De los 10.882 episodios de sangrado, 7981 (73%) se trataron con una única infusión, 1612 (15%) requirieron 2 infusiones, 623 (6%) requirieron 3 infusiones y 666 (6%) requirieron 4 o más infusiones para una resolución satisfactoria. La dosis media por infusión fue de 31 UI/kg.

En 100 de 101 PUP tratados por demanda, se informó un total de 2715 episodios de sangrado con una mediana de 19,5 episodios de sangrado por sujeto de estudio. De estos, se evaluó la eficacia hemostática de ReFacto después de la primera infusión para el tratamiento de 2604 episodios de sangrado: 2459 (94%) clasificaron como excelente o bueno en su respuesta al tratamiento, 142 (5%) clasificaron como regular y 3 (0,1%) clasificaron como sin respuesta; no se clasificó el 4% (111) de los episodios de sangrado. De los 2715 episodios de sangrado, 1794 (66%) se trataron con una única infusión, 502 (19%) requirieron 2 infusiones, 229 (8%) requirieron 3 infusiones y 190 (7%) requirieron 4 o más infusiones para una resolución satisfactoria. La dosis media por infusión fue de 51 UI/kg.

Se han recopilado datos sobre la inducción a la inmunotolerancia (ITI) en pacientes con hemofilia A que habían desarrollado inhibidores al factor VIII. Como parte del ensayo pivotal con ReFacto en PUP, se revisaron los datos de ITI de 25 pacientes (ver sección 4.8). De estos 25 pacientes, 20 presentaban una disminución en los títulos de inhibidores de <0,6 UB/mL, de los cuales, en un principio, 11 de 15 presentaban títulos altos (≥ 5 UB/mL) y 9 de 10 presentaban títulos bajos. De los 6 pacientes que desarrollaron inhibidores de título bajo en este estudio, pero que no recibieron ITI, 5 presentaron disminuciones de título similares. No se dispone de resultado a largo plazo.

Se ha estudiado ReFacto en la profilaxis de rutina a corto plazo. En ensayos clínicos no

controlados de fase 3, se administró una dosis media de 27 ± 11 UI/kg por infusión en PTP (n= 85) y una dosis media de 49 ± 17 UI/kg por infusión en PUP (n= 45) en intervalos variables (para PTP: mediana de 94 semanas, rango de 3 a 296 semanas; para PUP, mediana de 61 semanas, rango de 2 a 222 semanas). En PTP y PUP, la tasa media de episodios espontáneos de sangrado musculoesquelético fue menor durante los periodos de profilaxis de rutina. Los PTP (n= 85) presentaron una media de 10 episodios de sangrado (espontáneos y relacionados con la lesión) por año durante los periodos profilácticos, en comparación con una media de 25 episodios de sangrado por año durante los periodos por demanda. Los PUP (n= 45) presentaron una media de 6 episodios de sangrado (espontáneos y relacionados con la lesión) por año durante los periodos profilácticos, en comparación con una media de 11 episodios de sangrado por año durante los periodos por demanda. Estos resultados de ensayos no aleatorizados deberían interpretarse con cautela, ya que los investigadores decidieron a discreción propia cuándo y en quién debía iniciarse y finalizarse la profilaxis.

Se evaluó el tratamiento de la hemostasia en el marco quirúrgico, donde se realizaron 51 procedimientos quirúrgicos en 39 sujetos de estudio. Estos incluyeron procedimientos ortopédicos (p. ej., reemplazos de rodilla y cadera totales, eliminación de un pseudomotor del codo izquierdo y sinovectomía artroscópica de la rodilla), reparación de hernia inguinal, evacuación de hematoma epidural, transposición del nervio ulnar, tonsilectomía, colecistectomía con extirpación de absceso hepático y otros procedimientos menores (p. ej., colocación y explantación de catéter venoso de acceso y eliminación de uñas del pie). De los 51 procedimientos quirúrgicos, 44 se realizaron en 32 PTP y 7 en 7 PUP. En los PTP, la dosis total media para cada uno de los 44 procedimientos fue de 104.064 UI administradas en una media de 22,1 días de exposición; la dosis media por infusión (peri y posoperatoria) fue de 37,4 UI/kg. En los PUP, la dosis total media para cada uno de los 7 procedimientos fue de 21.766 UI administradas en una media de 12,4 días de exposición; la dosis media por infusión (peri y posoperatoria) fue de 93,5 UI/kg. Se monitorearon los niveles de actividad del factor VIII en el laboratorio local mediante un ensayo de una etapa en 40 procedimientos y un ensayo cromogénico en 11 procedimientos. Se alcanzaron niveles objetivos de factor VIII circulante para restablecer y mantener la hemostasia independientemente de qué ensayo se empleó. En 50 de 51 procedimientos quirúrgicos clasificados, se evaluó la eficacia hemostática como excelente o buena en el 99,6% (494/496) de las evaluaciones.

Datos pivotaes con XYNTHA®:

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

De los 94 pacientes de la población ITT, 30 pacientes con FVIII:C $\leq 1\%$ participaron también en el periodo PK transversal, doble ciego, aleatorio de estudio y fueron incluidos en la población por protocolo para análisis de la equivalencia farmacocinética con relación a otro producto FVIIIr, Advate® y para caracterización completa PK. Los resultados de estos análisis muestran que XYNTHA® es farmacocinéticamente equivalente a Advate®, y el perfil farmacocinético de XYNTHA® permaneció estable después de 6 meses de uso continuo.

El análisis por intención de tratamiento de las variables de eficacia clínica en el periodo de

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

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

De los 29 pacientes que fueron sometidos a cirugía, 25 fueron incluidos en la población evaluable para eficacia. Los procedimientos quirúrgicos mayores para los 25 pacientes evaluables para eficacia fueron 11 artroplastias totales de rodilla, 1 artroplastia de cadera, 5 sinovectomías, 1 liberación de transposición del nervio cubital, 1 reparación de hernia ventral/revisión cicatricial, 1 artroscopia de rodilla, 1 revisión y desbridamiento de rodilla después de artroscopia total de rodilla, 1 revisión de artroplastia de cadera, 1 estapedotomía, 1 artrodesis de tobillo y 1 extirpación de pseudotumor. Para los 25 pacientes quirúrgicos las calificaciones del investigador, al final de la cirugía y al final del periodo postoperatorio inicial fueron excelentes o buenas para todas las evaluaciones, la pérdida de sangre intraoperatoria fue reportada como normal o ausente para todos los procedimientos. Trece de los 25 pacientes evaluables presentaron pérdida de sangre en el periodo postoperatorio y en 10 casos la pérdida de sangre postoperatoria fue calificada normal. En 3 casos la pérdida postoperatoria de sangre fue calificada anormal: 1 debido a hemorragia después de trauma quirúrgico de la arteria epigástrica, 1 debido a una pérdida de sangre de 800 mL después de cirugía de artroplastia de cadera y 1 después de sinovectomía del codo en la que la pérdida de sangre no pudo medirla el investigador.

Datos adicionales con XYNTHA en población pediátrica <16 años de edad.

La seguridad y eficacia de XYNTHA y la farmacocinética del FVIII: C de XYNTHA en niños <16 años de edad con hemofilia A moderadamente severa a severa (FVIII: C \leq 2%) se evaluaron en un estudio abierto que comparó (1) la eficacia de la profilaxis de rutina para el tratamiento a pedido en una cohorte de sujetos pediátricos <6 años de edad, y (2) compararon dos regímenes de profilaxis de rutina en una cohorte de niños <16 años de edad.

Cincuenta y un (51) sujetos con al menos 20 ED previas a productos FVIII se inscribieron e incluyeron en la población por intención de tratar (ITT). Cincuenta (50) sujetos recibieron al menos 1 dosis de XYNTHA, y 41 sujetos completaron el estudio.

Nueve (9) sujetos pediátricos de <6 años de edad recibieron tratamiento a demanda con XYNTHA a una dosis media de 24 UI por kg durante un período de 6 meses seguido de un régimen de profilaxis de rutina a una dosis de 25 UI / kg cada dos días (EOD por sus siglas en inglés) durante 12 meses para 8 de estos sujetos. La mediana de la ABR observada durante el período de tratamiento bajo demanda fue de 34.0 (media 47.0, rango 0 a 92.4) en comparación con 0.6 (media 1.5, rango 0 a 6.2) mientras estaba en el régimen de profilaxis de rutina ($p = 0.0040$) (Tabla 1).

| TABLA 1: TASA DE SANGRADO ANUALIZADA EN LOS SUJETOS QUE RECIBEN TRATAMIENTO A DEMANDA Y PROFILAXIS | | | | |
|---|---|-------------|---|------------|
| | A demanda Número de sangrados = 363 N = 9 (Población ITT) | | Profilaxis de rutina (25 IU/kg Régimen EOD) Numero de sangrados = 10 N = 8 (Poblacion ITT) | |
| | Mediana | Media (DE) | Mediana | Media (DE) |
| Tipo de sangrado | | | | |
| General | 34.0 | 47.0 (32.2) | 0.6 | 1.5 (2.2) |
| Traumático | 31.8 | 37.9 (31.6) | 0.0 | 0.8 (1.3) |
| Espontáneo | 7.6 | 9.1 (9.2) | 0.0 | 0.6 (1.3) |
| Ubicación del sangrado | | | | |
| Articulación | 17.5 | 26.2 (21.1) | 0.0 | 0.5 (1.3) |
| Tejido blando / Músculo | 16.5 | 21.2 (15.3) | 0.0 | 0.7 (1.1) |
| Otro | 1.1 | 2.2 (2.4) | 0.0 | 0.3 (0.5) |

Abreviaturas: ABR = tasa de sangrado anualizada; EOD = cada dos días; ITT = intención de tratar; N =

número de sujetos con datos ABR incluidos para cada régimen; DE = desviación estándar.

Cuarenta y dos (42) sujetos pediátricos de <16 años de edad recibieron un régimen de dosificación de profilaxis de rutina 45 UI / kg dos veces por semana o 25 UI / kg cada dos días durante 12 meses antes de cruzar para recibir el régimen alternativo, y 35 sujetos recibieron datos para ambos regímenes. Debido a que el intervalo de confianza (IC) del 90% para la diferencia de [(0.03, 2.22)] estaba dentro del límite de equivalencia definido prospectivamente de (-3.3), se estableció una eficacia equivalente con respecto a ABR para ambos regímenes (media ± DE 3.3 ± 5.3 comparado con 2.2 ± 4.1).

Se administraron un total de 838 infusiones OD para tratar los 562 episodios de sangrado. La mayoría de los episodios hemorrágicos (518/562; 92,2%) se resolvieron con 1 o 2 infusiones. Un total de 526 (93,6%) episodios de sangrado tratados con el fármaco del estudio se calificaron como "Excelente" o "Bueno" en su respuesta al tratamiento inicial (es decir, la primera infusión).

La incidencia de LETE se produjo a una tasa del 0,16% (18/10927 infusiones profilácticas) cuando se administró XYNTHA para la profilaxis y no ocurrió cuando se administró para el tratamiento a demanda.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

ReFacto

Se recopilaron datos farmacocinéticos en 37 sujetos, tanto en el periodo inicial como en el mes 12 (tabla 2) después de la dosificación con ReFacto. Los intervalos de confianza del 90% para las proporciones de los valores medios del ABC_T de mes 12 al periodo inicial, el ABC_∞ y la recuperación se encontraron bien dentro de la ventana de bioequivalencia de 80% a 125%, lo que demuestra la estabilidad de estos parámetros farmacocinéticos en el plazo de 1 año.

TABLA 2. PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS MEDIOS DEL FACTOR VIII DE 37 PTP DESPUÉS DE UNA INFUSIÓN RÁPIDA DE REFACTO EN UNA DOSIS DE 50 UI/KG

| Parámetro | C _{máx} (UI/mL) | ABC _T (h*UI/mL) | Vida media (h) | ABC _∞ (h*UI/mL) | Depuración (mL/h/kg) | Tiempo medio de residencia (h) | V _{ss} (mL/kg) | Recuperación (UI/dL/UI/kg) |
|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------|-------------------------------|-------------------------|---|----------------------------|-------------------------------|
| Periodo inicial | | | | | | | | |
| Media | 1,17 | 13,6 | 10,6 | 15,4 | 3,53 | 15,0 | 50,9 | 2,34 |
| SD | 0,24 | 3,4 | 2,5 | 4,5 | 1,03 | 3,4 | 13,0 | 0,49 |
| Mín. | 0,55 | 6,0 | 6,8 | 7,6 | 1,78 | 9,8 | 36,9 | 1,10 |
| Máx. | 1,90 | 21,1 | 17,2 | 28,1 | 6,60 | 24,7 | 99,0 | 3,80 |
| Mes 12 | | | | | | | | |
| Media | 1,20 | 14,0 | 11,4 | 16,5 | 3,37 | 16,1 | 51,1 | 2,40 |
| SD | 0,29 | 4,7 | 3,5 | 5,7 | 1,08 | 4,6 | 11,4 | 0,58 |
| Mín. | 0,84 | 7,8 | 6,6 | 8,8 | 1,49 | 9,7 | 21,3 | 1,67 |
| Máx. | 2,31 | 32,4 | 20,1 | 33,5 | 5,66 | 27,8 | 83,2 | 4,61 |

Abreviaturas: ABC_∞= área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo desde tiempo cero hasta infinito; ABC_T= área bajo la curva de concentración plasmática/tiempo desde cero a la última concentración medible; C_{máx}= concentración máxima; SD= desviación estándar; V_{ss}=volumen de distribución en estado de equilibrio

Se han llevado a cabo evaluaciones farmacocinéticas en PUP. En PUP (n= 59; mediana de edad 10 ± 8,3 meses), se observó una recuperación media de 1,5 ± 0,6 UI/dL por UI/kg (rango

de 0,2 a 2,8 UI/dL por UI/kg) en la semana 0. La recuperación fue estable en un periodo de 2 años y osciló entre 1,5 y 1,8 UI/dL por UI/kg de ReFacto. El modelado farmacocinético poblacional que usaba datos de 44 PUP llevó a una media de vida media estimada de $8,0 \pm 2,2$ horas. En comparación con los adultos, la vida media de ReFacto es más corta en niños, y la recuperación es similar.

ReFacto AF

En un estudio de 19 PUP (estudio 4434), la recuperación al comienzo del estudio en los 17 niños con edades de 28 días a menos de 2 años fue 1.32 ± 0.65 IU/dl por UI/kg y en 2 niños con edades de 2 a < 6 años fue 1.7 y 1.8 UI/dl por UI/kg. Con excepción de casos en donde se detectaron inhibidores, la recuperación media fue estable en el tiempo (6 visitas durante un periodo de 2 años) y los valores individuales se encontraron en el rango de 0 (en presencia de inhibidor) a 2.7 UI/dl por UI/kg.

En un estudio de 37 PTP pediátricos (estudio 4433), los parámetros farmacocinéticos observados después de una dosis de 50 UI/kg son mostrados en la tabla3:

| TABLA 3. PARAMETROS FARMACOCINETICOS MEDIOS \pm SD. PARA FVIII DESPUES DE UNA DOSIS DE 50 UI/KG EN PTP PEDIATRICOS | | |
|--|-------------------|----------------|
| Parámetro | Numero de Sujetos | Media \pm SD |
| Recuperación, IU/dl por IU/kg | | |
| Edades <6 años | 17 | 1.7 \pm 0.4 |
| Edades de 6 a <12 años | 19 | 2.1 \pm 0.8 |
| C_{max} , UI/ml ^b | 19 | 0.9 (45) |
| ABC_{inf} , UI·h/ml ^b | 14 | 9.9 (41) |
| $t_{1/2}$, h ^b | 14 | 9.1 \pm 1.9 |
| CL, ml/h/kg ^b | 14 | 4.4 (30) |
| V_{ss} , ml/kg ^b | 14 | 56.4 (15) |

Abreviaturas: SD: Desviación estándar. PTP = Pacientes tratados previamente. C_{max} = concentración máxima; CV = Coeficiente de variación; ABC = Area bajo el perfil de concentración plasmática – tiempo desde el tiempo cero extrapolado a tiempo infinito; $t_{1/2}$: vida media terminal, CL: Aclaramiento V_{ss} = Volumen de distribución en estado estacionario.

^a Media geométrica (CV% geométrico) para todos, excepto para la media aritmética \pm SD para la recuperación progresiva y $t_{1/2}$.

^b Pacientes con edades de 6 a <12 años únicamente.

XYNTHA

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos del FVIII después de XYNTHA en el período inicial y se hizo su seguimiento en 25 pacientes tratados previamente (≥ 12 años) después de la

administración repetida de XYNTHA por seis meses. No se observaron cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas de XYNTHA (Tabla 4).

| Parámetro | C _{máx} (UI/mL) | ABC _T (h*UI/mL) | Vida media (h) | ABC _∞ (h*UI/mL) | Depuración (mL/h/kg) | Tiempo medio de residencia (h) | V _{ss} (mL/kg) | Recuperación (UI/dl/UI/kg) |
|-----------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------------|---|----------------------------|-------------------------------|
| Periodo inicial | | | | | | | | |
| Media | 1,12 | 13,3 | 11,8 | 14,2 | 4,21 | 16,3 | 65,1 | 2,23 |
| SD | 0,19 | 5,2 | 5,1 | 5,5 | 2,08 | 5,9 | 35,1 | 0,39 |
| Mín. | 0,59 | 4,1 | 6,4 | 4,7 | 2,00 | 7,9 | 34,8 | 1,19 |
| Máx. | 1,41 | 23,6 | 33,9 | 25,0 | 10,63 | 40,0 | 195,1 | 2,83 |
| Mes 6 | | | | | | | | |
| Media | 1,24 | 13,3 | 11,8 | 15,0 | 4,04 | 19,5 | 67,4 | 2,47 |
| SD | 0,42 | 6,7 | 6,2 | 7,5 | 1,87 | 16,1 | 32,6 | 0,84 |
| Mín. | 0,65 | 5,0 | 5,8 | 5,3 | 1,19 | 7,6 | 18,5 | 1,29 |
| Máx. | 2,60 | 41,0 | 32,6 | 14,8 | 9,45 | 89,2 | 168,8 | 5,20 |

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

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

| Parámetro | Niños jóvenes (n= 5) | Adolescentes (n= 4) |
|----------------------------|----------------------|---------------------|
| Edad [(mín.-máx.) año] | 3,7–5,8 | 14–15 |
| C _{máx} (UI/mL) | 0,78 ± 0,34 | 0,97 ± 0,21 |
| ABC _∞ (UI.h/mL) | 12,2 ± 6,50 | 8,5 ± 4,0 |
| t _{1/2} (h) | 8,3 ± 2,7 | 6,9 ± 2,4 |
| CL (mL/h/kg) | 6,29 ± 4,87 | 6,62 ± 2,16 |
| V _{ss} (mL/kg) | 66,9 ± 55,6 | 67,1 ± 13,6 |
| Recuperación (UI/dL/UI/kg) | 1,52 ± 0,69 | 1,95 ± 0,41 |

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

5.3 Datos de seguridad preclínica

En estudios preclínicos, se administró el producto predecesor ReFacto para restablecer con seguridad y eficacia la hemostasia. ReFacto y el factor VIII derivado del plasma demostraron perfiles toxicológicos semejantes cuando se los analizó en estudios toxicológicos de repetición de dosis en animales.

ReFacto no muestra propiedades genotóxicas en el ensayo de micronúcleo de ratón. No se han realizado otros estudios de mutagenicidad ni estudios complementarios sobre carcinogénesis, deterioro de la fertilidad o desarrollo fetal.

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

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

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Incompatibilidades

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

6.2 Precauciones especiales para el almacenamiento

Producto después de reconstitución: la solución reconstituida puede almacenarse a temperatura ambiente antes de la administración. El producto no contiene preservante y debería administrarse en el plazo de 3 horas.

Producto en el empaque de venta: XYNTHA® debe almacenarse en condiciones refrigeradas a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) por hasta 3 años.

XYNTHA® también puede almacenarse a temperatura ambiente que no supere los 25 °C (77 °F) por un periodo único de 3 meses, hasta la fecha de vencimiento. El paciente debería escribir, en el espacio suministrado en la caja externa, la fecha en que el producto se colocó a temperatura ambiente. Al final del periodo de 3 meses, el producto no debe ponerse de nuevo en el refrigerador, sino que debe consumirse de inmediato o desecharse. No se lo debe congelar a fin de no dañar la jeringa precargada con diluyente. Durante el almacenamiento, evite la exposición prolongada del vial de XYNTHA® a la luz.

6.3 Precauciones especiales para el desecho y otro tipo de manipulación

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

Reconstitución

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

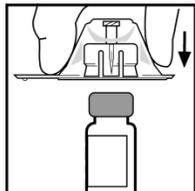
XYNTHA® Factor Antihemofílico (Recombinante), Libre de Plasma/Albúmina se administra vía infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución con la jeringa de diluyente suministrada (Solución de Cloruro de Sodio 0,9%).

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

1. Deje que los viales de XYNTHA® liofilizados y la jeringa prellenada de diluyente alcance la temperatura ambiente.
2. Retire la tapa plástica de cierre del vial de XYNTHA® para que quede visible la parte central del tapón de caucho.

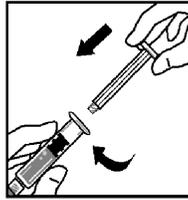


3. Limpie la parte superior del vial con la torunda de alcohol suministrada o utilice otra solución antiséptica, deje que se seque. Después de limpiar el tapón de caucho, no lo toque con su mano ni permita que toque ninguna superficie.
4. Desprenda la tapa del empaque del adaptador de vial plástico transparente.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

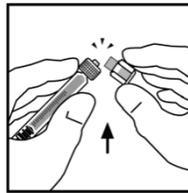


6. Tome la barra del émbolo como se presenta en la figura. Evite tocar el eje de la barra del émbolo. Ensamble el extremo roscado de la barra del émbolo a la jeringa de diluyente insertando la barra dentro de la abertura del tapón de la jeringa y empujando y girando

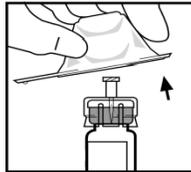
firmemente la barra hasta que se asegure al tapón.



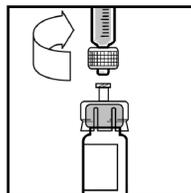
7. Rompa la tapa de la punta de cierre inviolable de la jeringa de diluyente partiendo la perforación de la tapa. Esto se puede realizar doblando la tapa hacia arriba y hacia abajo hasta que la perforación se rompa. No toque el interior de la tapa o la punta de la jeringa. Podría ser necesario volver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



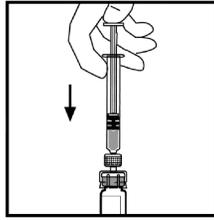
8. Retire el empaque del adaptador y deséchelo.



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



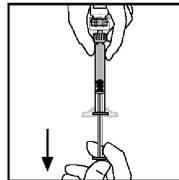
10. Empuje lentamente la barra del émbolo para inyectar todo el diluyente dentro del vial de XYNTHA[®].



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

Nota: Antes de la administración la solución final se debe inspeccionar visualmente para determinar si existe material particulado. La solución debe lucir clara a levemente opalescente e incolora. Si no es así, se debe descartar la solución y utilizar un nuevo kit.

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



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

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