

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

- Fórmula para frascos ampula

El frasco ampula contiene:

<i>Moroctocog alfa</i> ^{*, **}	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.
----------------------	------

- Fórmula 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.
----------------------	------

* Proceso de cultivo celular libre de plasma/albumina (AF-CC).

**Factor VIII de coagulación humano con dominio B suprimido, de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO)

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

Descripción:

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

Morocotocog alfa (AF-CC) está disponible a nivel mundial con los nombres comerciales de ReFacto AF y Xyntha®. Xyntha® tiene la misma estructura molecular que el producto predecesor, ReFacto; sin embargo, los procesos de purificación y fabricación se modificaron para eliminar completamente la albúmina del proceso de cultivo celular (es decir, "AF-CC"; proceso de cultivo celular libre de albúmina por sus siglas en inglés).

Xyntha® está registrado en varias regiones del mundo (incluidos los Estados Unidos y Canadá) y tiene una potencia declarada con base en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea, en el que se calibró el estándar de potencia de fabricación utilizando un ensayo de coagulación de una etapa.

ReFacto AF se aprobó en Europa, donde la potencia declarada se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea, en el que el estándar de potencia de fabricación se calibró utilizando un ensayo de sustrato cromogénico. Por el contrario, la asignación de potencia para Xyntha®, descrita anteriormente, se alinea con el monitoreo clínico de rutina; no se utiliza ningún estándar de laboratorio con Xyntha®.

Discusión General

La diferencia entre Xyntha® y ReFacto AF es el método analítico utilizado para calibrar el estándar de potencia de trabajo que se utiliza en el ensayo de potencia, esto da como resultado aproximadamente un 38% más de contenido de proteína por unidad internacional para Xyntha®. La asignación de potencia de ReFacto AF se ha calibrado frente al estándar internacional 7 (IS, por sus siglas en inglés) de la OMS utilizando el ensayo de sustrato cromogénico, mientras que la asignación de potencia de Xyntha® se alinea con la IS 7 de la OMS utilizando un ensayo de coagulación de una etapa. Por tanto, los dos productos no son intercambiables.

INFORMACIÓN IMPORTANTE: Este documento contiene información referente al medicamento ReFacto AF debido a que varios de los estudios clínicos citados se realizaron con dicho medicamento; ya que este es el producto predecesor de Xyntha®. Todos los textos referentes a ReFacto AF se incluye de manera informativa y no debe ser extrapolados a Xyntha®; esto debido a que 1 UI de Xyntha® equivale a 1.38 UI de Refacto AF. ReFacto AF es un medicamento que no se encuentra disponible en México.

Propiedades farmacocinéticas

ReFacto AF

En un estudio de 19 PUP (pacientes no tratados previamente) (Estudio 4434), la recuperación en el comienzo del estudio en los 17 niños de entre 28 días y menos de 2 años fue de 1.32 ± 0.65 UI/dL por UI/kg, y en los 2 niños de entre 2 y <6 años fue de 1.7 UI/dL y 1.8 UI/dL por UI/kg. Excepto en los casos en los que se detectó la presencia de inhibidores, la media de recuperación se mantuvo estable con el transcurso del tiempo (6 visitas durante un período de 2 años) y los valores individuales fluctuaron entre 0 (en presencia de un inhibidor) y 2.7 UI/dL por UI/kg.

En la Tabla 1, se muestran los parámetros farmacocinéticos observados en un estudio de 37 PTP (pacientes tratados previamente) pediátricos (Estudio 4433) después de una dosis de 50 UI/kg.

Parámetro	Cantidad de Sujetos	Media ^a \pm DE
Recuperación, UI/dL por UI/kg		
Edad <6 años	17	1.7 ± 0.4
Edad 6 a <12 años	19	2.1 ± 0.8
$C_{m\acute{a}x}$, UI/ml ^b	19	0.9 (45)
ABC_{inf} , UI \times h/mL ^b	14	9.9 (41)
$t_{1/2}$, h ^b	14	9.1 ± 1.9
CL, mL/h/kg ^b	14	4.4 (30)
V_{ss} , mL/kg ^b	14	56.4 (15)

Abreviaturas: DE=Desviación Estándar, PTP=Pacientes tratados previamente $C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima; CV=coeficiente de variación; ABC_{inf} =área bajo la curva del perfil de concentración plasmática en función del tiempo a partir del tiempo cero extrapolado al tiempo infinito; $t_{1/2}$ =vida media terminal; CL=depuración; V_{ss} = volumen de distribución en estado de equilibrio.

^aMedia geométrica (% del CV geométrico) para todos, excepto por la \pm DE media aritmética para la recuperación acumulada y la $t_{1/2}$.

^bPacientes solamente de entre 6 y <12 años.

Los parámetros farmacocinéticos para FVIII después de Xyntha[®] fueron determinados al inicio del estudio (Estudio 310) y se les dio seguimiento en 25 pacientes tratados previamente (≥ 12 años) después de la administración repetida de Xyntha[®] durante seis meses. Esto indica que no se observaron cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas de Xyntha[®] (Tabla 2).

Parámetro	$C_{m\acute{a}x}$ (UI/ml)	ABC_t (h*UI/ml)	Vida Media (h)	ABC_{∞} (h*UI/ml)	Depuración (ml/h/kg)	Tiempo medio de permanencia (h)	V_{ss} (ml/kg)	Recup eració n (UI/dl/ UI/kg)
Basal								
Media	1.12	13.3	11.8	14.2	4.21	16.3	65.1	2.23
DE	0.19	5.2	5.1	5.5	2.08	5.9	35.1	0.39
Mín	0.59	4.1	6.4	4.7	2.00	7.9	34.8	1.19
Máx	1.41	23.6	33.9	25.0	10.63	40.0	195.1	2.83

TABLA 2. MEDIA DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEL FACTOR VIII PARA 25 PACIENTES TRATADOS PREVIAMENTE (PTP) DESPUÉS DE UNA INFUSIÓN RÁPIDA DE XYNTHA® A 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 permanencia (h)	V _{ss} (ml/kg)	Recup eració n (UI/dl/ UI/kg)
Mes 6								
Media	1.24	13.3	11.8	15.0	4.04	19.5	67.4	2.47
DE	0.42	6.7	6.2	7.5	1.87	16.1	32.6	0.84
Mín	0.65	5.0	5.8	5.3	1.19	7.6	18.5	1.29
Máx	2.60	41.0	32.6	14.8	9.45	89.2	168.8	5.20
Abreviaturas: ABC _∞ = área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo cero hasta infinito; ABC _t = área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo cero hasta la última concentración medible; C _{máx} = concentración máxima; DE= desviación estándar ; V _{ss} =volumen de distribución en estado de equilibrio Referencia: Tabla 16.20, CSR-66997								

La tabla 3 muestra los parámetros farmacocinéticos de nueve niños, cuatro de ellos de 14 a 15 años de edad, que también están incluidos en el resumen para adultos (tabla anterior), junto con cinco niños de entre 3.7 a 5.8 años de edad después de la administración de Xyntha®. En comparación con los adultos, la vida media del factor VIII después de la administración de Xyntha® es más corta en niños y la depuración (basada en el peso corporal) es de aproximadamente un 40% mayor en los niños.

TABLA 3. MEDIA ± DE LOS PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEL FVIII EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEMOFILIA A TRATADOS PREVIAMENTE DESPUÉS DE 50 UI/kg DE XYNTHA®		
Parámetro	Niños pequeños (n=5)	Adolescentes (n=4)
Edad [(mín – máx) años]	3.7 – 5.8	14 - 15
C _{máx} (UI/mL)	0.78 ± 0.34	0.97 ± 0.21
ABC _∞ (UI.h/mL)	12.2 ± 6.50	8.5 ± 4.0
t _{1/2} (h)	8.3 ± 2.7	6.9 ± 2.4
CL (mL/h/kg)	6.29 ± 4.87	6.62 ± 2.16
V _{ss} (mL/kg)	66.9 ± 55.6	67.1 ± 13.6
Recuperación (UI/dL/IU/kg)	1.52 ± 0.69	1.95 ± 0.41
Abreviaturas: ABC _∞ = área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo cero hasta infinito; C _{máx} = concentración máxima; t _{1/2} = vida media terminal; CL = depuración; V _{ss} = volumen de distribución en estado de equilibrio		

Propiedades farmacodinámicas

Antihemorrágico: Factor VIII de Coagulación Sanguínea
Código ATC: B02BD02

Mecanismo de acción

El factor VIII activado actúa como un cofactor para el factor IX activado, acelerando la conversión del factor X al factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. La trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se forma un coágulo. La actividad del factor VIII se reduce en gran medida en pacientes con hemofilia A, y por lo tanto es necesario implementar una terapia de reemplazo. La administración de Xyntha® aumenta los niveles plasmáticos del factor VIII y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación en estos pacientes.

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 ADN 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.

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.

Datos de ensayos clínicos de eficacia

Datos del estudio fundamental con Xyntha®

En un estudio fundamental de fase 3 (estudio 310), 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) PTP 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 (DE) 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 por 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), que indica 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 del esperado (LETE por sus siglas en inglés) 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 fundamental de fase 3 (estudio 311) para profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia A incluyo PTP 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 asignado a IC recibió Xyntha® para evaluación farmacocinética pre-quirúrgica y elegido posteriormente para no someterse 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 (DE) (de 15 a 40 DE por paciente). Los 8 pacientes asignados al tratamiento por IC, incluido 1 paciente que recibió sólo 1 dosis para evaluación farmacocinética, recibieron una dosis total de 529,977 UI de Xyntha® durante un total de 204 DE (rango 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 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 y 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 escisión de un pseudotumor. 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 se reportaron como normales o ausentes para todos los procedimientos. Trece de los 25 pacientes evaluables reportaron pérdida de sangre en el periodo post-operatorio y en 10 casos la pérdida de sangre post-operatoria se calificó como normal. En 3 casos, la pérdida de sangre post-operatoria se consideró anormal: 1 debido a una hemorragia luego de un traumatismo quirúrgico en la arteria epigástrica, 1 debido a una pérdida de sangre de 800 mL después de la cirugía de reemplazo de cadera, y 1 después de una sinovectomía de codo donde la pérdida de sangre no pudo ser medida por el investigador.

Datos adicionales de Xyntha® en la población pediátrica <16 años

Se evaluó la seguridad y la eficacia de Xyntha®, y la farmacocinética del FVIII:C después de la administración de Xyntha® en niños <16 años de edad con hemofilia A moderadamente severa a severa (FVIII:C ≤2%) en un estudio abierto en el que se comparó (1) la eficacia de la profilaxis de rutina con el tratamiento a demanda en una cohorte de sujetos pediátricos de <6 años de edad y (2) dos regímenes de profilaxis de rutina en una cohorte de niños de <16 años de edad.

Se inscribió a cincuenta y un (51) sujetos con por lo menos 20 DE previos a la administración de productos de factor FVIII y se incluyeron en la población con intención de tratar (ITT). Cincuenta (50) sujetos recibieron por lo menos 1 dosis de Xyntha® y 41 sujetos completaron el estudio.

Nueve (9) sujetos pediátricos de <6 años recibieron tratamiento a demanda con Xyntha® con una dosis media de 24 UI por kg durante un periodo de 6 meses, seguido por un régimen de profilaxis de rutina con una dosis de 25 UI/kg cada 2 días (EOD por sus siglas en inglés) durante 12 meses para 8 de estos sujetos. La mediana de la TAS observada durante el periodo de tratamiento a demanda fue de 34.0 (media de 47.0, rango de 0 a 92.4), en comparación con 0.6 (media de 1.5, rango de 0 a 6.2) mientras se encontraban en el régimen de profilaxis de rutina (p=0.0040) (Tabla 4).

TABLA 4: TASA ANUAL DE SANGRADO EN SUJETOS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO A DEMANDA Y TRATAMIENTO DE PROFILAXIS				
	A Demanda Cantidad de sangrados=363 N=9 (Población con ITT)		Profilaxis de Rutina (Régimen de 25 UI/kg EOD) Cantidad de sangrados=10 N=8 (Población con ITT)	
	Mediana	Media (DE)	Mediana	Media (DE)
Tipo de sangrado				
General	34.0	47.0 (32.2)	0.6	1.5 (2.2)
Por trauma	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: TAS=tasa anual de sangrado; EOD=cada 2 días; ITT=intención de tratar; N=cantidad de sujetos con datos de TAS incluidos para cada régimen; DE=desviación estándar

Cuarenta y dos (42) sujetos pediátricos <16 años recibieron, o bien el régimen de dosificación de la profilaxis de rutina, de 45 UI/kg dos veces a la semana, o bien 25 UI/kg cada 2 días durante 12 meses antes del traslado al régimen alternativo y 35 sujetos proporcionaron datos para ambos regímenes. Ya que el intervalo de confianza (IC) del 90% para la diferencia de [(0.03, 2.22)] estuvo dentro del límite de equivalencia definido de manera prospectiva de (-3.3), la eficacia equivalente se estableció con respecto a la TAS para ambos regímenes (media \pm DE 3.3 \pm 5.3, en comparación con 2.2 \pm 4.1).

Se administró un total de 838 infusiones a demanda (OD por sus siglas en inglés) para tratar los 562 episodios de sangrado. La mayoría de los episodios de sangrado (518/562; 92.2%) se resolvieron con 1 o 2 infusiones. Un total de 526 (93.6%) episodios de sangrado tratados con el medicamento del estudio se calificaron como “Excelentes” o “Buenos” con respecto a su respuesta al tratamiento inicial (es decir, la primera infusión).

La incidencia de LETE se presentó a una tasa de un 0.16% (18/10927 infusiones de profilaxis) cuando se administró Xyntha® para la profilaxis y no hubo ocurrencias cuando se administró para el tratamiento a demanda.

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® está 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. Xyntha® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas del hámster.

7. PRECAUCIONES GENERALES

Hipersensibilidad

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 urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

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 anafiláctico. 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.

Anticuerpos neutralizantes de actividad (inhibidores)

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. (Ver también la sección Reacciones secundarias y adversas).

Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII que se cuantifica en UB 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. En raras ocasiones, los inhibidores pueden desarrollarse después de los primeros 100 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 han recibido informes de falta de efecto, principalmente en pacientes profilácticos, en los ensayos clínicos y en el entorno posterior a la comercialización de ReFacto. La falta de efecto informada con ReFacto se ha descrito como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en nuevas articulaciones o una sensación subjetiva por parte del paciente de un nuevo sangrado de inicio. Cuando se prescribe Xyntha® es importante titular y controlar en cada paciente el nivel del factor con el fin de garantizar una adecuada respuesta terapéutica. (Ver también la sección Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio)

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

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

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción animal con Xyntha®. Con base en los casos poco frecuentes 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 los casos poco frecuentes 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

Tabla 5. RAM por categoría de frecuencia de SOC y CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC (denominador por paciente)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco Frecuente ≥ 1/1,000 a < 1/100
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII (PUP)	Inhibición del factor VIII (PTP)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Neuropatía periférica; somnolencia; disgeusia
Trastornos cardiacos			Angina de pecho; taquicardia; palpitaciones
Trastornos vasculares		Hemorragia; hematoma	Hipotensión; tromboflebitis; rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		Disnea
Trastornos gastrointestinales		Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náusea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria; erupción; prurito	Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Pirexia	Escalofríos; reacción relacionada con el sitio del catéter.	Astenia; reacción en el lugar de inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación del lugar de la inyección
Pruebas complementarias		Prueba de anticuerpos positiva; anticuerpo anti-factor VIII positivo; anticuerpo humano antiratón positivo ^a ; prueba de función hepática anormal	Aumento de creatinacinasas en sangre
PTPs= pacientes tratados previamente; PUP= Pacientes no tratados previamente; RAM= Reacción alérgica al medicamento SOC= Clasificación por órganos y sistemas (SOC por sus siglas en inglés); CIOMS= Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS por sus siglas en inglés). ^a ReFacto solamente			

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargia, náusea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómito, sibilancias), se han observado con poca frecuencia en la formulación predecesora, y en algunos casos puede progresar a anafilaxia severa (incluido choque anafiláctico).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) 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.

Inhibición del Factor VIII

Pacientes tratados previamente

En un conjunto de datos combinados de 641 PTP tratados con ReFacto (1 estudio clínico) o ReFacto AF/Xyntha® (7 estudios clínicos), se presentaron 11 (1.7%) casos confirmados de inhibidores del factor VIII (1 título alto [≥ 5 UB/mL], 10 títulos bajos [< 5 UB/mL]).

En un estudio clínico de seguridad y eficacia con ReFacto AF (cuya estructura química y componentes de la formulación son idénticos a los de Xyntha®) en PTP, (estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores transitorios, clínicamente silenciosos, de título bajo de 94 pacientes con una mediana 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 respaldo de ReFacto AF (estudio 306), se observó en 1 paciente inhibidor *de novo* y en 2 pacientes inhibidores recurrentes (todos de título bajo) en 110 pacientes; mediana de exposición de 58 DE (rango 5-140) y 98 pacientes tuvieron cuando menos 50 DE a ReFacto AF. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (estudio 307) y tuvieron una exposición prolongada posterior a ReFacto AF con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9-425). Se observó un (1) inhibidor adicional *de novo* de título bajo. 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 respaldo anteriores. Dos de los 89 sujetos (que completaron ≥ 50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso de este estudio. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron ≥ 50 días de exposición fue consistente con un 95% de probabilidad de que la tasa de formación del inhibidor es menor del 4.17% usando un Análisis Bayesiano.

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

En un estudio clínico (estudio 4433) en PTP pediátricos (n=37, < 12 años de edad) (FVIII:C $< 1\%$), el porcentaje de pacientes con un desarrollo clínico significativo de inhibidores fue el desenlace primario de seguridad. Ningún paciente cumplió los criterios definidos por el protocolo de inhibición significativa del factor FVIII. Se observó un desarrollo transitorio de inhibidores de bajo título del factor FVIII en 2 pacientes (< 6 años de edad). Ambos pacientes presentaron un declive en la recuperación en la misma visita (DE 10-15), la prueba de inhibición fue positiva, con un posterior retorno a la recuperación prevista. Ninguno de los pacientes presentó una manifestación clínica de inhibición del factor FVIII y no recibieron ningún 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 de bajo título clínicamente silencioso en 49 pacientes en riesgo en el estudio de desarrollar un inhibidor.

En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 inhibidor de alto título en 113 pacientes. Además, se han presentado informes espontáneos posteriores a la comercialización de inhibidores de alta titulación que involucran PTP.

En estudios clínicos se han observado aumentos en las titulaciones de laboratorio del anticuerpo anti-FVIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP que recibieron ReFacto AF 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 anti-FVIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. La importancia clínica de estos anticuerpos, en ausencia de un inhibidor no es clara.

Pacientes no tratados previamente

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

En un estudio clínico (estudio 4434) en PUP (<6 años de edad, n=23), hubo 8 pacientes (34.8%) con inhibidores del factor FVIII (4 pacientes con títulos altos >5 UB/mL y 4 pacientes con títulos bajos ≤5 UB/mL). Cinco (21.7%) de estos pacientes cumplieron con los criterios definidos por el protocolo de inhibidores clínicamente significativos del factor FVIII con inhibidor positivo en 2 extracciones consecutivas de sangre y de necesidad de administrar productos hemostáticos alternativos, y/o niveles bajos de recuperación del factor FVIII y falta de eficacia.

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

Población pediátrica

La seguridad de Xyntha® se estudió en niños y adolescentes tratados previamente (n=18, 12-16 años de edad en un estudio fundamental y n=49, 7-16 años de edad en un estudio de respaldo). 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.

Xyntha® se puede usar de la misma manera que el producto predecesor ReFacto, porque es bioquímicamente comparable y ha demostrado características farmacocinéticas similares. La seguridad y eficacia del producto predecesor ReFacto se ha estudiado en niños y adolescentes tratados anteriormente (n = 31, 5-18 años de edad) y en neonatos, infantes y niños no tratados anteriormente (n = 101, edades <1-52 meses). Los datos clínicos derivados de estudios finalizados con moroctocog alfa (AF-CC) en PTP (ReFacto AF: n=37, 18 pacientes <6 y 19 pacientes de entre 6 y <12 años de edad; Xyntha®: n=51, 46 pacientes <6 y 5 pacientes de 6 a <16 años de edad) y PUP (ReFacto AF: n=23, pacientes <6 años de edad) demostraron un perfil de seguridad similar al del producto anterior moroctocog alfa (ReFacto). (Ver también la sección de Propiedades farmacocinéticas.)

Población de adultos mayores

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

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 recombinantes de factor VIII de coagulación 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

En estudios preclínicos, el producto predecesor ReFacto se utilizó para restaurar la hemostasia de manera segura y efectiva. ReFacto y el factor VIII derivado de plasma demostraron perfiles toxicológicos similares cuando se probaron en estudios de toxicología de dosis repetidas en animales.

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

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 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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 apropiado 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 Unidades Internacionales (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 necesarias = 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 declarada de ReFacto AF se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea en el que el estándar de potencia de trabajo se calibró al Estándar Internacional de la OMS utilizando un ensayo cromogénico. Cuando se monitorean los niveles de actividad del factor VIII del paciente durante el tratamiento con ReFacto AF, el uso del ensayo de sustrato cromogénico puede dar como resultado niveles de actividad del FVIII en el plasma que son más altos que los observados con el uso del ensayo de coagulación en una etapa. Normalmente, los resultados del ensayo de coagulación en una etapa son 20% a 50% más bajos que los resultados del ensayo de sustrato cromogénico. El estándar de laboratorio de ReFacto AF se puede utilizar para corregir esta diferencia.

En función de su régimen actual, se debe recomendar a las personas con hemofilia A que traigan un suministro adecuado de producto del factor VIII para el tratamiento previsto durante los viajes. Se debe recomendar a los pacientes que consulten con su proveedor de atención médica antes de viajar.

Se debe considerar la supervisión precisa de la terapia de reemplazo mediante el análisis de la actividad del factor VIII en plasma, particularmente para la intervención quirúrgica.

Posología para sangrado y cirugía

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

Tipo de Hemorragia	Nivel Requerido 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 pacientes 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 alta respuesta, por encima de 5 unidades Bethesda (UB)/mL), la terapia con factor VIII puede no ser eficaz, y otras opciones terapéuticas deben de ser consideradas. Si no se logran los niveles plasmáticos esperados de actividad de factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se debe hacer una evaluación 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.

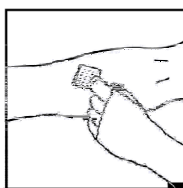
Administración

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.

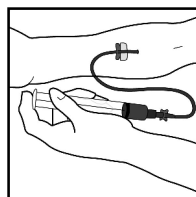
Xyntha® Moroctocog alfa, Libre de Albúmina/Plasma se administra por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo liofilizado con la jeringa pre-llenada con diluyente (solución de Cloruro de Sodio 0,9%, 4 mL) incluida. Si la solución y el envase lo permiten, los productos farmacéuticos 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 equipo de infusión en la vena como lo indique su médico, y retire el torniquete. Elimine el aire en el tubo del equipo 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. Deseche toda la solución no utilizada, los viales vacíos y las agujas y jeringas utilizadas, en un recipiente adecuado para eliminación de desechos que puedan lesionar a otros si no se manejan correctamente.

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 el mismo tubo 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 recombinante de coagulación.

15. 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.

16. RECOMENDACIONES SOBRE EL ALMACENAMIENTO

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

Debe almacenar en refrigeración a una temperatura de 2° a 8°C, 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.

Hecha la mezcla el producto se conserva durante 3 horas a no más de 25°C.

17. LEYENDAS DE PROTECCION

Literatura exclusiva para el médico

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia, a menos que el médico indique lo contrario.

Consérvese 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.

Léase el instructivo para indicaciones de reconstitución e instrucciones de uso.

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: 193300415J0138

Fecha de aprobación: 12 de noviembre de 2021

Para control interno de Pfizer	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	31-Ago-2021
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	2-Sep-21
Médico que revisó:	Martha Eugenia Pastrana
Fecha de revisión:	2/09/21
Referencia:	CDSv14 & 15 (23Oct17 & 18Jan19) v2
Motivo y descripción del cambio:	Query: raciocinio detrás de la información referente a ReFacto en el label de Xyntha

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

- Fórmula para frascos ampula

El frasco ampula contiene:

<i>Moroctocog alfa</i> ^{*, **}	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.
----------------------	------

- Fórmula 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.
----------------------	------

* Proceso de cultivo celular libre de plasma/albumina (AF-CC).

**Factor VIII de coagulación humano con dominio B suprimido, de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO)

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® está 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. Xyntha® no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas del hámster.

6. PRECAUCIONES GENERALES

Hipersensibilidad

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 urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia e hipotensión) y anafilaxia (ver sección Reacciones secundarias y adversas).

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 anafiláctico. 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.

Anticuerpos neutralizantes de actividad (inhibidores)

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. (Ver también la sección Reacciones secundarias y adversas).

Estos inhibidores suelen ser inmunoglobulinas IgG dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII que se cuantifica en UB 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. En raras ocasiones, los inhibidores pueden desarrollarse después de los primeros 100 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 han recibido informes de falta de efecto, principalmente en pacientes profilácticos, en los ensayos clínicos y en el entorno posterior a la comercialización de ReFacto. La falta de efecto informada con ReFacto se ha descrito como sangrado en las articulaciones objetivo, sangrado en nuevas articulaciones o una sensación subjetiva por parte del paciente de un nuevo sangrado de inicio. Cuando se prescribe

Xyntha® es importante titular y controlar en cada paciente el nivel del factor con el fin de garantizar una adecuada respuesta terapéutica. (Ver también la sección Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio)

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

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

7. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios de reproducción animal con Xyntha®. Con base en los casos poco frecuentes 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 los casos poco frecuentes 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

Tabla 5. RAM por categoría de frecuencia de SOC y CIOMS enumeradas en orden decreciente de gravedad médica dentro de cada categoría de frecuencia y SOC (denominador por paciente)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco Frecuente ≥ 1/1,000 a < 1/100
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII (PUP)	Inhibición del factor VIII (PTP)	
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Mareo	Neuropatía periférica; somnolencia; disgeusia
Trastornos cardiacos			Angina de pecho; taquicardia; palpitaciones
Trastornos vasculares		Hemorragia; hematoma	Hipotensión; tromboflebitis; rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		Disnea
Trastornos gastrointestinales		Diarrea; vómitos; dolor abdominal; náusea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Urticaria; erupción; prurito	Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Mialgia	

Clasificación por Órganos y Sistemas	Muy Frecuente ≥ 1/10	Frecuente ≥ 1/100 a < 1/10	Poco Frecuente ≥ 1/1,000 a < 1/100
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Pirexia	Escalofríos; reacción relacionada con el sitio del catéter.	Astenia; reacción en el lugar de inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación del lugar de la inyección
Pruebas complementarias		Prueba de anticuerpos positiva; anticuerpo anti-factor VIII positivo; anticuerpo humano antirratón positivo ^a ; prueba de función hepática anormal	Aumento de creatinacinasas en sangre
PTPs= pacientes tratados previamente; PUP= Pacientes no tratados previamente; RAM= Reacción alérgica al medicamento SOC= Clasificación por órganos y sistemas (SOC por sus siglas en inglés); CIOMS= Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS por sus siglas en inglés). ^a ReFacto solamente			

Hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la infusión, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargia, náusea, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómito, sibilancias), se han observado con poca frecuencia en la formulación predecesora, y en algunos casos puede progresar a anafilaxia severa (incluido choque anafiláctico).

Se han observado casos de inhibidor recurrente (título bajo) 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.

Inhibición del Factor VIII

Pacientes tratados previamente

En un conjunto de datos combinados de 641 PTP tratados con ReFacto (1 estudio clínico) o ReFacto AF/Xyntha® (7 estudios clínicos), se presentaron 11 (1.7%) casos confirmados de inhibidores del factor VIII (1 título alto [≥5 UB/mL], 10 títulos bajos [<5 UB/mL]).

En un estudio clínico de seguridad y eficacia con ReFacto AF (cuya estructura química y componentes de la formulación son idénticos a los de Xyntha®) en PTP, (estudio 310), la incidencia de los inhibidores del factor VIII fue el criterio valoración de seguridad primario. Se observaron dos inhibidores transitorios, clínicamente silenciosos, de título bajo de 94 pacientes con una mediana 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 respaldo de ReFacto AF (estudio 306), se observó en 1 paciente inhibidor *de novo* y en 2 pacientes inhibidores recurrentes (todos de título bajo) en 110 pacientes; mediana de exposición de 58 DE (rango 5-140) y 98 pacientes tuvieron cuando menos 50 DE a ReFacto AF. Noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales continuaron el tratamiento en un segundo estudio de respaldo (estudio 307) y tuvieron una exposición prolongada posterior a ReFacto AF con una mediana de 169 DE adicionales (rango 9-425). Se observó un (1) inhibidor adicional *de novo* de título bajo. 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 respaldo anteriores. Dos de los 89 sujetos (que completaron ≥ 50 días de exposición) desarrollaron un inhibidor durante el curso de este estudio. La observación de 2 inhibidores en 89 sujetos que completaron ≥ 50 días de exposición fue consistente con un 95% de probabilidad de que la tasa de formación del inhibidor es menor del 4.17% usando un Análisis Bayesiano.

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

En un estudio clínico (estudio 4433) en PTP pediátricos ($n=37$, <12 años de edad) (FVIII:C $<1\%$), el porcentaje de pacientes con un desarrollo clínico significativo de inhibidores fue el desenlace primario de seguridad. Ningún paciente cumplió los criterios definidos por el protocolo de inhibición significativa del factor FVIII. Se observó un desarrollo transitorio de inhibidores de bajo título del factor FVIII en 2 pacientes (<6 años de edad). Ambos pacientes presentaron un declive en la recuperación en la misma visita (DE 10-15), la prueba de inhibición fue positiva, con un posterior retorno a la recuperación prevista. Ninguno de los pacientes presentó una manifestación clínica de inhibición del factor FVIII y no recibieron ningún 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 de bajo título clínicamente silencioso en 49 pacientes en riesgo en el estudio de desarrollar un inhibidor.

En un estudio clínico con ReFacto en PTP (estudio 300), se observó 1 inhibidor de alto título en 113 pacientes. Además, se han presentado informes espontáneos posteriores a la comercialización de inhibidores de alta titulación que involucran PTP.

En estudios clínicos se han observado aumentos en las titulaciones de laboratorio del anticuerpo anti-FVIII, en ausencia de desarrollo de inhibidores. En un estudio de PTP que recibieron ReFacto AF 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 anti-FVIII; estos pacientes no desarrollaron un inhibidor. La importancia clínica de estos anticuerpos, en ausencia de un inhibidor no es clara.

Pacientes no tratados previamente

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

En un estudio clínico (estudio 4434) en PUP (<6 años de edad, $n=23$), hubo 8 pacientes (34.8%) con inhibidores del factor FVIII (4 pacientes con títulos altos >5 UB/mL y 4 pacientes con títulos bajos ≤ 5 UB/mL). Cinco (21.7%) de estos pacientes cumplieron con los criterios definidos por el protocolo de inhibidores clínicamente significativos del factor FVIII con inhibidor positivo en 2 extracciones consecutivas de sangre y de necesidad de administrar productos hemostáticos alternativos, y/o niveles bajos de recuperación del factor FVIII y falta de eficacia.

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

para anticuerpos contra CHO. Veinte (20) de 113 (18%) PTP que recibieron Xyntha® fabricado por el proceso anterior (estudio 300) tuvieron un aumento en el título de anticuerpos anti-CHO, sin ningún efecto clínico aparente.

Población pediátrica

La seguridad de Xyntha® se estudió en niños y adolescentes tratados previamente (n=18, 12-16 años de edad en un estudio fundamental y n=49, 7-16 años de edad en un estudio de respaldo). 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.

Xyntha® se puede usar de la misma manera que el producto predecesor ReFacto, porque es bioquímicamente comparable y ha demostrado características farmacocinéticas similares. La seguridad y eficacia del producto predecesor ReFacto se ha estudiado en niños y adolescentes tratados anteriormente (n = 31, 5-18 años de edad) y en neonatos, infantes y niños no tratados anteriormente (n = 101, edades <1-52 meses). Los datos clínicos derivados de estudios finalizados con moroctocog alfa (AF-CC) en PTP (ReFacto AF: n=37, 18 pacientes <6 y 19 pacientes de entre 6 y <12 años de edad; Xyntha®: n=51, 46 pacientes <6 y 5 pacientes de 6 a <16 años de edad) y PUP (ReFacto AF:n=23, pacientes <6 años de edad) demostraron un perfil de seguridad similar al del producto anterior moroctocog alfa (ReFacto). (Ver también la sección de Propiedades farmacocinéticas.)

Población de adultos mayores

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

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 recombinantes de factor VIII de coagulación con otros medicamentos.

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

En estudios preclínicos, el producto predecesor ReFacto se utilizó para restaurar la hemostasia de manera segura y efectiva. ReFacto y el factor VIII derivado de plasma demostraron perfiles toxicológicos similares cuando se probaron en estudios de toxicología de dosis repetidas en animales.

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

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 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

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 apropiado 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 Unidades Internacionales (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 necesarias = 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 declarada de ReFacto AF se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea en el que el estándar de potencia de trabajo se calibró al Estándar Internacional de la OMS utilizando un ensayo cromogénico. Cuando se monitorean los niveles de actividad del factor VIII del paciente durante el tratamiento con ReFacto AF, el uso del ensayo de sustrato cromogénico puede dar como resultado niveles de actividad del FVIII en el plasma que son más altos que los observados con el uso del ensayo de coagulación en una etapa. Normalmente, los resultados del ensayo de coagulación en una etapa son 20% a 50% más bajos que los resultados del ensayo de sustrato cromogénico. El estándar de laboratorio de ReFacto AF se puede utilizar para corregir esta diferencia.

En función de su régimen actual, se debe recomendar a las personas con hemofilia A que traigan un suministro adecuado de producto del factor VIII para el tratamiento previsto durante los viajes. Se debe recomendar a los pacientes que consulten con su proveedor de atención médica antes de viajar.

Se debe considerar la supervisión precisa de la terapia de reemplazo mediante el análisis de la actividad del factor VIII en plasma, particularmente para la intervención quirúrgica.

Posología para sangrado y cirugía

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

Tipo de Hemorragia	Nivel Requerido 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 pacientes 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 alta respuesta, por encima de 5 unidades Bethesda (UB)/mL), la terapia con factor VIII puede no ser eficaz, y otras opciones terapéuticas deben de ser consideradas. Si no se logran los niveles plasmáticos esperados de actividad de factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, se debe hacer una evaluación 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

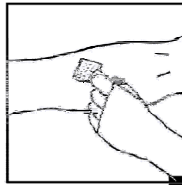
Cuando Xyntha® se encuentra reconstituido, contiene polisorbato-80, que es conocido por incrementar la velocidad de extracción de di-(2-etilexil)ftalato (DEHP) a partir del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe ser considerado durante la preparación y administración de Xyntha®, incluyendo el tiempo de

almacenamiento que transcurre en el contenedor de PVC después de la reconstitución. Es importante seguir las recomendaciones de esta sección cuidadosamente.

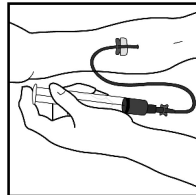
Xyntha® Moroctocog alfa, Libre de Albúmina/Plasma se administra por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo liofilizado con la jeringa pre-llenada con diluyente (solución de Cloruro de Sodio 0,9%, 4 mL) incluida. Si la solución y el envase lo permiten, los productos farmacéuticos 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 equipo de infusión en la vena como lo indique su médico, y retire el torniquete. Elimine el aire en el tubo del equipo 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. Deseche toda la solución no utilizada, los viales vacíos y las agujas y jeringas utilizadas, en un recipiente adecuado para eliminación de desechos que puedan lesionar a otros si no se manejan correctamente.

Frasco ampolla 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 el mismo tubo 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 recombinante de coagulación.

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

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo y la lactancia, a menos que el médico indique lo contrario.

Consérvese 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.

Léase el instructivo para indicaciones de reconstitución e instrucciones de uso.

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: 193300415J0138

Fecha de aprobación: 12 de noviembre de 2021

Para control Interno de Pfizer	
Elaboró:	Ariadna Herrera
Fecha de elaboración:	31-Ago-2021
PCO que revisó:	Victor Cesar Moreno
Fecha de revisión:	2-Sep-21
Médico que revisó:	Martha Eugenia Pastrana
Fecha de revisión:	2/09/21
Referencia:	CDSv14 & 15 (23Oct17 & 18Jan19) v2
Motivo y descripción del cambio:	Query: raciocinio detrás de la información referente a ReFacto en el label de Xyntha

