



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-683-21-2

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-683-21-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER SRL solicita autorización de los nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada XYNTHA / FACTOR DE COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE, autorizada por el Certificado N° 49.660.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a PFIZER SRL los nuevos prospectos para la especialidad medicinal denominada

XYNTHA / FACTOR DE COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE, autorizada por el Certificado N° 49.660, adjuntados como IF-2021-98946344-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.660, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTÍCULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y textos de prospectos e información para el paciente autorizados Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-683-21-2

rl

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2021.11.05 11:48:07 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.11.05 11:48:09 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO**XYNTHA**
FACTOR DE COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE
Polvo liofilizado para preparar inyectable

Venta bajo receta

Industria Española

COMPOSICIÓNCada frasco ampolla de **XYNTHA 250** contiene:

| | |
|---|--------|
| Factor de coagulación VIII (Recombinante) | 250 UI |
| Cloruro de sodio | |
| Azúcar | |
| L-histidina | |
| Cloruro de calcio dihidratado | |
| Polisorbato 80 | |

Cada frasco ampolla de **XYNTHA 500** contiene:

| | |
|---|--------|
| Factor de coagulación VIII (Recombinante) | 500 UI |
| Cloruro de sodio | |
| Azúcar | |
| L-histidina | |
| Cloruro de calcio dihidratado | |
| Polisorbato 80 | |

Cada frasco ampolla de **XYNTHA 1000** contiene:

| | |
|---|---------|
| Factor de coagulación VIII (Recombinante) | 1000 UI |
| Cloruro de sodio | |
| Azúcar | |
| L-histidina | |
| Cloruro de calcio dihidratado | |
| Polisorbato 80 | |

No contiene conservantes, ni albúmina.

Xyntha se prepara mediante un proceso modificado que elimina las proteínas exógenas derivadas de humanos o animales en el proceso de cultivo de células, purificación o formulación final. El proceso de purificación utiliza una serie de pasos cromatográficos, uno de los cuales se basa en la cromatografía de afinidad a partir de un ligando con afinidad por los péptidos sintéticos. El proceso también incluye un paso de inactivación viral por solvente/detergente y un paso de nanofiltración para la retención de virus.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihemofílico.

Código ATC: B02BD02

INDICACIONES

Xyntha, Factor Antihemofílico (recombinante) [BDDrFVIII], libre de Albúmina/Plasma, está indicado para el control y la 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 de von Willebrand y por lo tanto no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

Pacientes geriátricos (≥ 65 años de edad)

Los estudios clínicos llevados a cabo con Xyntha no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años y mayores como para determinar si responden en forma diferente a los sujetos más jóvenes. Otros estudios clínicos publicados no identificaron diferencias en la respuesta entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. Al igual que con todos los pacientes que reciben Xyntha, la selección de la dosis para un paciente geriátrico deberá ser individualizada.

Pacientes pediátricos

Xyntha es adecuado para niños de todas las edades, incluso recién nacidos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

Xyntha es una glicoproteína con una masa molecular aproximada de 170.000 Da, compuesta por 1438 aminoácidos. Xyntha es una sustancia basada en el ADN recombinante con características funcionales similares a las del factor VIII endógeno. La actividad del factor VIII se encuentra altamente reducida en pacientes con hemofilia A, es por esto que se requiere una terapia de reemplazo.

Cuando se le administra a un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor de von Willebrand en la circulación del paciente.

El factor VIII activado actúa como cofactor del factor IX activado acelerando la conversión de factor X a factor X activado. El factor X activado convierte a la protrombina en trombina. La trombina a su vez convierte al fibrinógeno en fibrina la cual forma un coágulo insoluble. La hemofilia A es un trastorno hereditario, ligado al sexo, de la coagulación de la sangre debido a niveles bajos de factor VIII:C y da como resultado una hemorragia intensa en las articulaciones, músculos u órganos internos, bien espontáneamente o como resultado de un trauma accidental o quirúrgico. Por la terapia de sustitución, se aumentan los niveles de factor VIII, permitiendo por lo tanto una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de la propensión a hemorragias.

Eficacia Clínica

Los datos de la tabla a continuación se relacionan con los datos de los PUPs y los PTPs de los estudios de Xyntha en pacientes < 12 años.

Resultados de consumo y eficacia en la población pediátrica

| | PTPs < 6 años | PTPs de 6 a < 12 años | PUPs < 6 años |
|--|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| Dosis por peso (UI/kg) por infusión profiláctica ^a mediana (mín, máx) | N=14 36 UI/kg (28; 51) | N=13 32 UI/kg (21; 49) | N=22 46 UI/kg (17;161) |
| TAH total de todos los sujetos ^b mediana (mín, máx) | -- | -- | N=23 3,17 (0,0; 39,5) |

Factor de coagulación VIII – Polvo liofilizado para preparar inyectable

| | | | |
|---|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| TAH total de los sujetos que notificaron haber seguido una pauta a demanda al inicio del estudio ^c mediana (mín, máx) | N=5 41,47 (1,6; 50,6) | N=9 25,22 (0,0; 46,6) | -- |
| TAH total de los sujetos que notificaron haber seguido una pauta profiláctica al inicio del estudio ^c mediana (mín, máx) | N=13 1,99 (0,0; 11,2) | N=9 5,55 (0,0; 13,0) | -- |
| Dosis por peso (UI/kg) por episodio hemorrágico para el tratamiento de la hemorragia mediana (mín, máx) | N=13 35 UI/kg (28; 86) | N=14 33 UI/kg (17; 229) | N=21 55 UI/kg (11; 221) |
| % de hemorragias tratadas de forma satisfactoria con ≤ 2 infusiones | 98,7% | 98,8% | 96,7% |

^a La dosis y la frecuencia de Xyntha prescritas a lo largo del estudio fueron a discreción del investigador según las normas asistenciales locales.

^b Los sujetos en el estudio PUP no estaban obligados a seguir un tratamiento profiláctico continuo regular; sin embargo, con la excepción de un sujeto (con solo tratamiento a demanda [AD]), la mayoría de los sujetos recibió infusiones profilácticas regularmente. Varios sujetos comenzaron con infusiones AD, pero se cambiaron al tratamiento profiláctico durante su participación, y algunos solo recibieron infusiones profilácticas esporádicas. ^c Los sujetos en el estudio PTP notificaron su modalidad de tratamiento con FVIII (profilaxis o a demanda) al inicio del estudio y no se les obligó a mantener esta modalidad como condición para su participación en el estudio. La dosis y la frecuencia de Xyntha prescritas a lo largo del estudio fueron a discreción del investigador según las normas asistenciales locales. Abreviaturas: TAH = tasa anualizada de hemorragias.

Es de destacar que la tasa anualizada de hemorragia (TAH) no es comparable entre diferentes concentrados de factor y entre diferentes estudios clínicos.

Inducción de inmunotolerancia

Se han recogido datos de la inducción de inmunotolerancia (ITI) en pacientes con hemofilia A que habían desarrollado inhibidores del factor VIII. Dentro del estudio pivotal con Xyntha en PUPs, se han revisado los datos de ITI de 25 pacientes (15 con alto título, 10 con bajo título). De los 25 pacientes, 20 tuvieron una disminución del título del inhibidor a $< 0,6$ UB/ml, de los cuales inicialmente 11 de 15 tenían títulos altos (≥ 5 UB/ml) y 9 de 10 tenían títulos bajos. De los 6 pacientes que desarrollaron inhibidores de bajo título, pero no recibieron ITI, 5 presentaron disminuciones similares del título. No se dispone de la respuesta a largo plazo.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

En la tabla siguiente se presentan las propiedades farmacocinéticas de Xyntha, obtenidas en un estudio cruzado de Xyntha y un concentrado de FVIII derivado del plasma mediante el ensayo del sustrato cromogénico (ver Posología y Forma de Administración) en 18 pacientes tratados previamente.

Estimaciones de los parámetros farmacocinéticos de Xyntha en pacientes con hemofilia A tratados previamente.

| Parámetro farmacocinético | Media | DE | Mediana |
|----------------------------|-------|------|---------|
| ABC _t (UI·h/mL) | 19,9 | 4,9 | 19,9 |
| t _{1/2} (h) | 14,8 | 5,6 | 12,7 |
| CL (ml/h·kg) | 2,4 | 0,75 | 2,3 |
| MRT (h) | 20,2 | 7,4 | 18,0 |

| | | | |
|--|-----|------|-----|
| Recuperación (UI/dl de incremento en FVIII:C por IU/kg de FVIII dadas) | 2,4 | 0,38 | 2,5 |
|--|-----|------|-----|

Abreviaturas: ABC_t = área bajo la curva concentración plasmática-tiempo desde cero hasta la última concentración medible; $t_{1/2}$ = semivida; CL = aclaramiento; FVIII:C = actividad de FVIII; MRT = tiempo de residencia medio

En un estudio farmacocinético cruzado, se determinaron los parámetros farmacocinéticos de Xyntha en 25 pacientes tratados previamente (≥ 12 años), en el momento basal y después de la administración repetida de Xyntha durante seis meses. Los cocientes de las medias geométricas según mínimos cuadrados entre el mes 6 y el basal fueron del 107%, el 100% y el 104% para la recuperación, el ABC_t y el ABC_{∞} , respectivamente. Los intervalos de confianza correspondientes al 90% de los cocientes entre el mes 6 y el basal para los parámetros farmacocinéticos señalados se hallaron dentro del margen de bioequivalencia del 80% al 125%, lo que indica que no hay cambios de las propiedades farmacocinéticas de Xyntha dependientes del tiempo.

En el mismo estudio, en el que se determinaron la potencia del producto Xyntha y de un producto de comparación de factor VIII recombinante de longitud completa (FLrFVIII), así como la actividad de FVIII medida en muestras plasmáticas de los pacientes, utilizando para ello el mismo ensayo de coagulación en una fase en un laboratorio central y con un método de bioequivalencia estándar, Xyntha demostró ser equivalente farmacocinéticamente a FLrFVIII en 30 pacientes tratados previamente (≥ 12 años).

Se determinaron los parámetros farmacocinéticos de Xyntha utilizando el ensayo cromogénico en pacientes no tratados previamente (PUPs). Estos pacientes ($n=59$; mediana de edad $10 \pm 8,3$ meses) tuvieron una recuperación media en la semana 0 de $1,5 \pm 0,6$ UI/dl por UI/kg (rango 0,2 a 2,8 UI/dl por UI/kg) que fue menor que la obtenida en PTPs tratados con Xyntha en la semana 0 con un valor de recuperación de $2,4 \pm 0,4$ UI/dl por UI/kg (rango 1,1 a 3,8 UI/dl por UI/kg). En los PUPs, la recuperación media fue estable con el tiempo (5 visitas durante un periodo de 2 años) y tuvo un rango de 1,5 a 1,8 UI/dL por UI/Kg. El modelo farmacocinético poblacional utilizando datos de 44 PUPs dio una semivida media estimada de $8,0 \pm 2,2$ horas.

En un estudio de Xyntha con 19 PUPs, la recuperación al comienzo del estudio en los 17 niños de edades entre los 28 días y menos de 2 años fue de $1,32 \pm 0,65$ UI/dl por UI/kg y en los 2 niños de 2 a < 6 años fue de 1,7 y 1,8 UI/dl por UI/kg. Excepto en los casos en que se detectaron inhibidores, la recuperación media fue estable en el tiempo (6 visitas durante un período de 2 años) y los valores individuales oscilaron de 0 (en presencia de inhibidor) a 2,7 UI/dl por UI/kg.

En un estudio de 37 PTPs pediátricos, los parámetros farmacocinéticos de Xyntha observados después de una dosis de 50 UI/kg se muestran en la siguiente tabla.

Media \pm DE de los parámetros farmacocinéticos del FVIII después de una única dosis de 50 UI/kg en PTPs pediátricos

| Parámetro FC | Número de sujetos | Media ^a \pm DE |
|------------------------------------|-------------------|-----------------------------|
| Recuperación, UI/dl por UI/kg | | |
| < 6 años | 17 | $1,7 \pm 0,4$ |
| 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) |
|-------------------------------|----|-----------|

^a Media geométrica (%CV geométrico) para todos, excepto para la media aritmética \pm DE para la recuperación gradual y la $t_{1/2}$. ^b Solo pacientes de 6 a < 12 años.

Abreviaturas: C_{max} , concentración plasmática máxima observada; CV, coeficiente de variación; ABC_{inf} , área bajo el perfil de concentración plasmática-tiempo a tiempo cero extrapolado a tiempo infinito; $t_{1/2}$, semivida terminal; CL, aclaramiento; V_{ss} , volumen de distribución en equilibrio.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

No se han realizado investigaciones sobre el potencial carcinogénico ni sobre toxicidad para la reproducción.

POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Xyntha deberá iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia A.

Xyntha es adecuado para adultos y niños, incluidos los recién nacidos.

La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y grado de la hemorragia y del estado clínico del paciente. La respuesta al factor VIII puede variar en cada paciente, quienes pueden alcanzar diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrar diferentes vidas medias. Las dosis administradas deben titularse de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, podrán ser necesarias dosis más elevadas o tratamiento alternativo adecuado.

La cantidad de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI) relacionadas con la norma internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) vigente para la actividad del factor VIII. La actividad del factor VIII en el plasma se expresa en porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en Unidades Internacionales (relativas a la norma internacional para el factor VIII en plasma).

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

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

La potencia declarada de Xyntha se basa en el método analítico de sustratos cromogénicos de la Farmacopea Europea en el cual se ha calibrado el patrón de referencia interno de Wyeth de la potencia del Factor VIII recombinante con un ensayo de coagulación en una etapa. Este método de asignación de potencia tiene la finalidad de armonizar Xyntha con el monitoreo clínico mediante el ensayo de coagulación en una etapa.

Basados en el régimen actual, los individuos con hemofilia A deberían ser aconsejados para llevar una provisión adecuada del producto en caso de viajes. Los pacientes deberán consultar a su médico con anterioridad a cualquier viaje.

Los datos clínicos avalan el empleo del ensayo de coagulación en una etapa para el monitoreo del tratamiento con Xyntha.

Se deberá considerar el monitoreo preciso del tratamiento de reposición mediante el análisis de actividad del factor VIII en plasma, en particular en el caso de intervenciones quirúrgicas.

Posología en hemorragias e intervenciones quirúrgicas.

En el caso de los siguientes episodios hemorrágicos, se recomienda mantener la actividad del factor VIII en o por encima de los niveles plasmáticos (en % del normal o en UI/dl) para el período indicado, según lo señalado en la siguiente tabla.

| Tipo de hemorragia | Nivel requerido de Factor VIII (% o UI/dl) | Frecuencia de dosis (horas) / Duración del tratamiento (días) |
|---|--|--|
| Menor Hemartrosis precoz, sangrado superficial en músculos o tejidos blandos y sangrado en la cavidad oral | 20-40 | Repetir cada 12 a 24 horas según necesidad hasta la resolución. Mínimo 1 día según la severidad de la hemorragia |
| Moderada Hemorragia intramuscular. Traumatismo craneano leve. Cirugía menor incluidas extracciones dentales. Hemorragia en la cavidad oral | 30-60 | Repetir la infusión cada 12-24 horas durante 3-4 días o hasta lograr la adecuada hemostasia. En extracciones dentales, una única infusión más tratamiento antifibrinolítico oral dentro de la hora de la extracción, puede ser suficiente. |
| Mayor Hemorragia gastrointestinal, intracraneana, intra-abdominal o intratorácica. Fracturas. Cirugía mayor | 60-100 | Repetir la infusión cada 8-24 horas hasta que desaparezca el riesgo o en el caso de cirugías, hasta lograr la adecuada hemostasia local, luego continuar el tratamiento durante por lo menos otros 7 días. |

Posología para prevención

Xyntha ha sido administrado en forma profiláctica en dosis de 30 ± 5 UI/kg tres veces por semana en un estudio clínico pivotal, en pacientes adolescentes y adultos previamente tratados.

Inhibidores

Los pacientes tratados con tratamiento de reposición de factor VIII deben ser controlados por posible desarrollo de inhibidores del factor VIII. Si no se obtienen niveles plasmáticos de actividad esperada del factor VIII o no se puede controlar la hemorragia con la dosis correcta, deberá realizarse un análisis para determinar si existe presencia de un inhibidor del factor VIII. En pacientes con inhibidores del factor VIII, el tratamiento con factor VIII puede no llegar a ser eficaz, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento en dichos pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el cuidado de pacientes con hemofilia.

CONTRAINDICACIONES

Xyntha puede estar contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad a alguno de los componentes del producto.

Reacción alérgica conocida a proteína de hámster.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado. Los pacientes pueden pegar una de las etiquetas despegables que se encuentran en el vial o la jeringa prellenada para documentar el número de lote en su diario o para informar cualquier efecto secundario.

Hipersensibilidad

Se han observado reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con Xyntha. El medicamento contiene cantidades residuales de proteínas de hámster. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y contacten con su médico. Los pacientes deben ser informados acerca de los signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen habón urticarial, urticaria generalizada, opresión en el pecho, silbidos al respirar, hipotensión y anafilaxia.

En caso de shock, debe aplicarse el tratamiento médico habitual para el tratamiento del shock.

Inhibidores

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) frente al factor VIII es una complicación conocida en el tratamiento de individuos con hemofilia A. Estos inhibidores son habitualmente inmunoglobulinas IgGs dirigidas contra la actividad procoagulante del factor VIII, que se cuantifican en unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando el ensayo modificado. El riesgo de desarrollar inhibidores se relaciona con la gravedad de la enfermedad, así como la exposición al factor VIII, siendo mayor durante los primeros 50 días de exposición pero continúa durante toda la vida aunque el riesgo es poco común.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título del inhibidor, ya que un título bajo presenta un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto de inhibidores.

En general, en todos los pacientes tratados con productos de factor VIII de coagulación se debe monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores mediante la realización de observaciones clínicas y de las pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se obtienen los niveles de actividad de factor VIII en plasma esperados, o si no se controla la hemorragia con una dosis adecuada, se debe realizar una prueba de detección de inhibidor de factor VIII. En pacientes con niveles altos de inhibidor, la terapia de factor VIII puede no ser efectiva y se deben considerar otras opciones terapéuticas. El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Informes de falta de efecto

Se han recibido informes de falta de efecto en los ensayos clínicos y en la experiencia postcomercialización de Xyntha, principalmente en pacientes en profilaxis. La falta de efecto notificada con Xyntha se ha descrito como hemorragias en articulaciones diana, como hemorragias en nuevas articulaciones o como un sentimiento subjetivo por parte del paciente de un nuevo episodio hemorrágico. Cuando se receta Xyntha es importante ajustar y controlar el nivel de factor de cada paciente con el fin de asegurar una respuesta terapéutica adecuada (ver Reacciones Adversas).

Acontecimientos cardiovasculares

En pacientes con factores de riesgo cardiovascular existentes, la terapia de sustitución con el factor VIII puede aumentar el riesgo cardiovascular.

Complicaciones asociadas a los catéteres

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), hay que tener en cuenta el riesgo de complicaciones asociadas al DAVC, incluidas las infecciones localizadas, la bacteriemia y la trombosis en el lugar de implantación del catéter (ver Reacciones Adversas).

Contenido de sodio

Después de la reconstitución cada frasco ampolla contiene 1,27 mmol (29 mg) de sodio por vial o jeringa precargada, equivalente al 1,5% de la ingesta diaria máxima recomendada por la OMS (IDR) de 2 g de sodio para un adulto. Según el peso corporal del paciente y la posología de Xyntha, los pacientes pueden recibir varios viales o jeringas precargadas. Esto debe tenerse en cuenta si el paciente sigue una dieta baja en sal.

INTERACCIONES

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

No se han realizado estudios de reproducción animal con el factor VIII, por lo que no se dispone de datos acerca de su efecto sobre la fertilidad. Debido a la rara aparición de hemofilia A en mujeres, no se dispone de experiencia con respecto al uso de Factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el factor VIII debe usarse durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

Xyntha no influye sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil de seguridad**

Se han observado, con poca frecuencia, hipersensibilidad o reacciones alérgicas con Xyntha. Dichas reacciones de hipersensibilidad o alérgicas pueden ser, entre otras: angioedema, quemazón y punzadas en el lugar de infusión, escalofríos, rubefacción, urticaria generalizada, cefalea, habón urticarial, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, cosquilleo, vómitos, sibilancia); en algunos casos, pueden empeorar hasta convertirse en anafilaxis grave, incluido el shock anafiláctico (ver Advertencias y Precauciones).

En Xyntha pueden estar presentes cantidades residuales de proteínas de hámster. Muy rara vez, se ha observado la aparición de anticuerpos frente a proteínas de hámster, aunque no se produjeron secuelas clínicas. En un estudio de Xyntha, 20 de 113 (18%) pacientes tratados previamente (PTPs) mostraron un aumento en el título de anticuerpos anti-CHO, sin que apareciese ningún efecto clínico apreciable.

En los pacientes con hemofilia A tratados con factor VIII, incluido Xyntha, puede producirse el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno puede manifestarse con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presentan las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC, por sus siglas en inglés y nivel de términos preferidos). Las frecuencias se han evaluado según la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$). La tabla enumera las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos con Xyntha. Las frecuencias se basan en los acontecimientos adversos surgidos durante el tratamiento por cualquier causa observados en los ensayos clínicos agrupados con 765 sujetos.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes $\geq 1/10$ | Frecuentes \geq $1/100$ a $< 1/10$ | Poco frecuentes \geq $1/1.000$ a $< 1/100$ |
|---|-------------------------------|---|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Inhibición del FVIII (PUP)* | | Inhibición de FVIII (PTP) * |

| Sistema de clasificación de órganos | Muy frecuentes ≥ 1/10 | Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10 | Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100 |
|---|----------------------------------|--|---|
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Reacción anafiláctica |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Disminución del apetito | |
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | Mareo | Neuropatía periférica; somnolencia; disgeusia |
| Trastornos cardíacos | | | 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; náuseas | |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Urticaria; erupción cutánea; prurito | Hiperhidrosis |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Artralgia | Mialgia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Pirexia | Escalofríos; reacción relacionada con la localización del catéter | Astenia; reacción en el lugar de la inyección; dolor en el lugar de la inyección; inflamación del lugar de la inyección |
| Exploraciones complementarias | | Determinación de anticuerpos positiva; Determinación de anticuerpos contra el factor VIII positiva | Aumento de la aspartato aminotransferasa; aumento de la alanina aminotransferasa; aumento de la bilirrubinemia; aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre |

* La frecuencia se basa en estudios con todos los productos de FVIII que incluyeron pacientes con hemofilia A grave. PTP = pacientes tratados previamente, PUP = pacientes no tratados previamente.

XYNTHA, Factor de coagulación VIII – Polvo liofilizado para preparar inyectable

Población pediátrica

Se han notificado como posiblemente relacionados con el tratamiento con Xyntha un caso de quiste en un paciente de 11 años y un caso descrito como confusión en un paciente de 13 años.

Se evaluó la seguridad de Xyntha en estudios que incluyeron a adultos y a niños y adolescentes tratados previamente (n=18, de 12-16 años, en un estudio y n=49, de 7-16 años, en un estudio complementario) con una tendencia a una mayor frecuencia de reacciones adversas en niños de 7-16 años en comparación con los adultos. Se ha acumulado experiencia de seguridad adicional en niños a través de estudios que incluyeron pacientes tratados previamente (n=18 de < 6 años y n=19 de 6 a < 12 años) y pacientes no tratados previamente (n=23 de < 6 años) y que respaldan un perfil de seguridad similar al observado en pacientes adultos.

SOBREDOSIS

No se han informado síntomas de sobredosis con productos de factor VIII recombinante.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con alguno de los Centros de Toxicología del país. Entre otros:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 Hospital

A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777

Hospital de Pediatría “Dr. Garrahan” (011) 4943-1455

CONSERVACION Y ESTABILIDAD

Xyntha, Factor Antihemofílico (Recombinante) Libre de Albúmina/Plasma debe conservarse en la heladera a una temperatura de 2° a 8°C. Xyntha también puede conservarse por un único período, a temperatura ambiente inferior a 25°C hasta 3 meses y hasta la fecha de vencimiento.

El paciente deberá escribir la fecha en que puso el producto a temperatura ambiente en el espacio que figura en el envase exterior. Al cabo del período de 3 meses, el producto no debe colocarse nuevamente en la heladera, sino que debe utilizarse de inmediato o descartarse. No utilizar Xyntha después de la fecha de vencimiento indicada en la etiqueta. El congelamiento del producto debe ser prevenido para evitar el daño de la jeringa prellenada con el diluyente. Durante el almacenamiento, debe abolirse la exposición prolongada del frasco ampolla y de la jeringa prellenada con diluyente de Xyntha a la luz.

Producto después de la reconstitución: La solución reconstituida puede conservarse a temperatura ambiente antes de la administración. El producto no contiene conservantes y deberá emplearse dentro de las 3 horas de su reconstitución.

Xyntha en frasco ampolla: La jeringa con el diluyente debe conservarse a una temperatura entre 2° y 25°C y no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento.

Manténgase en heladera entre 2°C y 8°C – No congelar

Antes de la fecha de vencimiento puede mantenerse a temperatura ambiente (que no exceda los 25°C) hasta 3 meses.

PROTEJASE DE LA LUZ MANTENGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS No utilizar después de la fecha de vencimiento

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

PRESENTACION

Xynta frasco ampolla 250 UI, 500 UI y 1000 UI, se presenta en estuches con un frasco-ampolla de producto liofilizado, 1 jeringa prellenada con diluyente, 1 émbolo para la jeringa, 1 adaptador para el frasco-ampolla, 1 equipo de infusión estéril, 2 gasas embebidas en alcohol y 1 apósito adhesivo.

XYNTHA, Factor de coagulación VIII – Polvo liofilizado para preparar inyectable

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.660

Elaborado por: Wyeth Farma S.A., Algete, España

Importador: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires. Directora

Técnica: Sandra B. Maza – Farmacéutica

Para mayor información respecto al producto comuníquese al teléfono (011) 4788-7000

FECHA DE ULTIMA REVISION: .../.../...

LPD: 20-Oct-2020

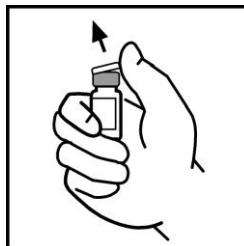
Instrucciones de uso para Xyntha en frasco ampolla

Reconstitución y Administración

Xyntha se administra por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo liofilizado con el diluyente provisto en la jeringa prellenada (con solución de cloruro de sodio al 0,9%). No se debe mezclar Xyntha con otras soluciones para infusión.

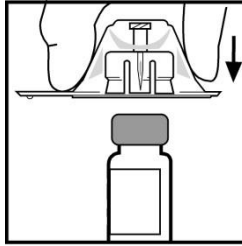
Lávese siempre las manos antes de realizar los siguientes procedimientos. Utilice métodos libres de gérmenes durante la preparación.

1. Deje reposar a temperatura ambiente el frasco ampolla del polvo liofilizado Xyntha y la jeringa prellenada con el diluyente.
2. Retire la tapa de plástico levadiza del frasco-ampolla de Xyntha para que quede visible la parte central del tapón de goma.

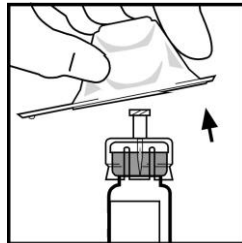


3. Limpie la parte superior del frasco-ampolla con la gasa embebida en alcohol proporcionada, o utilice otra solución antiséptica y déjela secar. Una vez limpio, no toque el tapón de goma con las manos ni permita que toque ninguna superficie.
4. Desprenda la cubierta del envase del adaptador del frasco-ampolla de plástico transparente. **No saque el adaptador del envase.**
5. Coloque el frasco ampolla sobre una superficie plana. Mientras sostiene el adaptador dentro de su envase, colóquelo sobre el frasco-ampolla. Apriete firmemente sobre el envase hasta que el adaptador encaje en la tapa del frasco ampolla y la punta del adaptador atraviese el tapón del frasco-ampolla.

XYNTHA, Factor de coagulación VIII – Polvo liofilizado para preparar inyectable

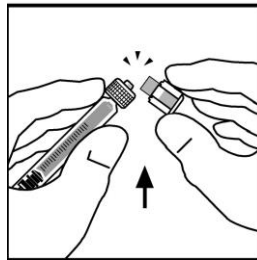


6. Retire el envase del adaptador y deseche el envase

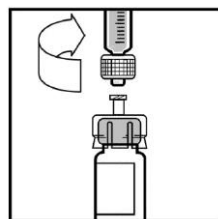


7. Tome las aletas del émbolo como se ilustra en la figura. Evite tocar la parte central del émbolo. Inserte el extremo roscado del émbolo dentro de la abertura del tapón de la jeringa empujándolo y enroscándolo firmemente hasta que esté bien fijo.

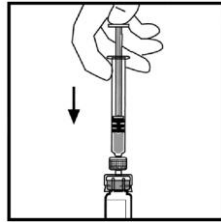
8. Separe el capuchón inviolable de punta plástica de la jeringa del diluyente partiéndolo por la perforación. Esto se logra doblando el capuchón hacia abajo y hacia arriba hasta que se rompa la perforación. No toque el interior del capuchón ni la punta de la jeringa. Es posible que necesite volver a colocar el capuchón en la jeringa del diluyente (si no utiliza inmediatamente Xyntha reconstituido), de manera que déjelo en forma vertical sobre una superficie limpia en un lugar donde sea menos probable que se contamine.



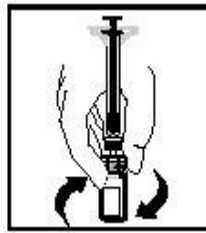
9. Coloque el frasco ampolla sobre una superficie plana. Conecte la jeringa del diluyente al adaptador del frascoampolla insertando la punta de la jeringa en la abertura del adaptador mientras empuja y gira con firmeza la jeringa en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté bien fija.



10. Empuje el émbolo lentamente para inyectar todo el diluyente dentro del frasco-ampolla de Xyntha.



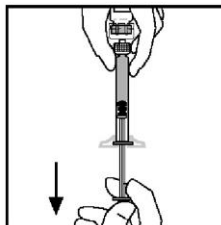
11. Con la jeringa aún conectada al adaptador, mueva **suavemente** el frasco-ampolla hasta que se disuelva el polvo.



12. La solución final debe inspeccionarse visualmente para detectar presencia de partículas antes de la administración. La solución debe ser clara a levemente opalescente e incolora. De lo contrario, deberá descartarse y emplearse un nuevo kit.

Nota: Si usted emplea más de un frasco-ampolla de Xyntha por inyección, cada frasco-ampolla debe disolverse según las siguientes instrucciones. La jeringa vacía debe retirarse sin sacar el adaptador del frasco-ampolla, pudiéndose utilizar otra jeringa grande con cierre Luer para extraer el contenido disuelto de cada frasco-ampolla. No separe las jeringas de diluyente o la jeringa grande con cierre Luer hasta no estar listo para conectar la jeringa grande con cierre Luer al próximo adaptador del frasco ampolla.

13. Asegúrese de que el émbolo de la jeringa está aun totalmente introducida, dé la vuelta al vial y vuelva a poner lentamente toda la solución en la jeringa a través del adaptador del vial.



14. Separe la jeringa del adaptador del frasco-ampolla tirando y desenroscando suavemente la jeringa en el sentido contrario a las agujas del reloj. Descarte el frasco-ampolla con el adaptador adosado.

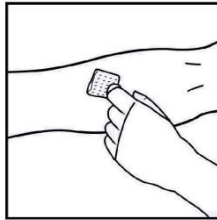
Nota: Si la solución no se emplea inmediatamente, deberá volverse a colocar cuidadosamente el capuchón de la jeringa. No toque la punta de la jeringa ni el interior del capuchón.

Xyntha debe infundirse dentro de las 3 horas después de su disolución. La solución disuelta puede conservarse a temperatura ambiente antes de su infusión.

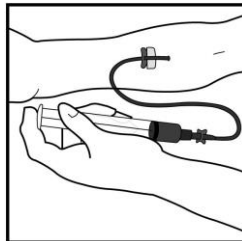
Infusión (Inyección Intravenosa)

Xyntha, factor antihemofílico recombinante, deberá ser administrado utilizando el set de infusión que se provee en este kit y la jeringa prellenada con diluyente o una jeringa de plástico estéril.

1. Conecte la jeringa al extremo con cierre Luer de la tubuladura del sistema de infusión suministrado.
2. Aplique un torniquete y prepare el sitio de aplicación de la inyección limpiando muy bien la piel con una gasa embebida en alcohol suministrada en el kit.



3. Inserte la aguja del sistema de infusión en la vena, siguiendo las instrucciones de su médico, y retire el torniquete. Elimine el aire que pueda haber en el sistema de infusión aspirándolo a la jeringa. Se debe inyectar por vía intravenosa el producto reconstituido en varios minutos. Su médico puede cambiarle la velocidad de infusión recomendada para que sea más cómoda.



Deseche la solución no utilizada, el vial(es) vacío(s) y las agujas y jeringas utilizadas en un recipiente adecuado para eliminar desechos médicos, ya que estos materiales pueden dañar a otros si no se eliminan adecuadamente.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.10.17 19:43:45 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.10.17 19:43:45 -03:00