



## **XYNTHA**

Factor VIII de Coagulación recombinante (Moroctocog alfa)  
Vía de Administración Intravenosa

### **PRESENTACIONES**

XYNTHA se presenta en las siguientes dosificaciones:

- XYNTHA 250 IU: Contiene 250 UI de Factor VIII de Coagulación recombinante (Moroctocog alfa) y excipientes c.s.p .
- XYNTHA 500 IU: Contiene 500 UI de Factor VIII de Coagulación recombinante (Moroctocog alfa) y excipientes c.s.p .
- XYNTHA 1000 IU: Contiene 1000 UI de Factor VIII de Coagulación recombinante (Moroctocog alfa) y excipientes c.s.p .

Cada presentación contiene una jeringa prellenada de solvente que contiene 4.2 mL Cloruro de Sodio 0.9% para reconstitución, un adaptador estéril para reconstitución, sistema de infusión estéril, dos torundas con alcohol, un apósito adhesivo y una compresa de gasa.

### **FORMA FARMACÉUTICA**

Polvo Liofilizado para Solución Inyectable

### **INDICACIONES Y USO**

#### **Control y Prevención de Episodios de Sangrado en Pacientes con Hemofilia A**

XYNTHA Factor VIII de Coagulación recombinante (Moroctocog alfa), libre de Plasma/Albúmina, está indicado para el control y la prevención de episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII o hemofilia clásica).

#### **Profilaxis Quirúrgica en Pacientes con Hemofilia A**

XYNTHA Factor VIII de Coagulación recombinante (Moroctocog alfa), libre de Plasma/Albúmina, está indicado para la profilaxis quirúrgica en pacientes con hemofilia A.

XYNTHA no contiene factor de von Willebrand, y por lo tanto no está indicado en pacientes con enfermedad de von Willebrand.

### **DOSIS Y ADMINISTRACION**

#### **Para Uso Intravenoso después de su Reconstitución**

Iniciar el tratamiento con XYNTHA bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de hemofilia A.

La dosis y duración del tratamiento dependerán de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, de la ubicación y grado del sangrado, y de la condición clínica del paciente. Titular las dosis administradas de acuerdo a la respuesta clínica del paciente.

El control cuidadoso de la terapia de reemplazo es especialmente importante en casos de cirugía mayor o episodios de sangrado que amenazan la vida.

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

**El incremento esperado de los niveles de factor VIII *in vivo* expresado como UI/dL (o % normal) se puede estimar mediante la siguiente fórmula:**

**Dosis (unidades) = peso corporal (kg) x aumento deseado del factor VIII (UI / dl o% de lo normal) x 0,5 (UI / kg por UI / dl)**

**o**

**UI / dl (o% de lo normal) = Dosis total (UI) / peso corporal (kg) x 2 [UI / dl] / [UI / kg]**

La potencia declarada en la etiqueta de XYNTHA se basa en el ensayo de sustrato cromogénico de la Farmacopea Europea, en el cual se calibró el estándar de fabricación de Wyeth utilizando un ensayo de coagulación de una etapa. Este método de asignación de la potencia tiene por objeto armonizar XYNTHA con el seguimiento clínico que utiliza un ensayo de coagulación de una etapa .

#### **Control y Prevención de Episodios de Sangrado**

En el caso de los siguientes eventos de sangrado, se debe considerar la posibilidad de mantener la actividad del factor VIII en o por encima de los niveles plasmáticos (en % de lo normal o en UI/dL) que se describen a continuación según el período indicado.

El siguiente cuadro puede ser utilizado como guía para determinar la dosificación en los episodios de sangrado:

<b>Tipo de Episodio de Sangrado</b>	<b>Nivel Requerido del Factor VIII (UI/dL o % de lo normal)</b>	<b>Frecuencia de las Dosis / Duración del Tratamiento</b>
<b>Menor</b>		
Hemartrosis temprana, sangrados orales y musculares menores	20-40	Repita cada 12-24 horas según sea necesario hasta que se resuelva. Al menos 1 día, dependiendo de la gravedad del episodio de sangrado
<b>Moderado</b>		
Sangrado en músculos Traumatismo craneal leve Sangrado en la cavidad oral	30-60	Repita la infusión cada 12-24 horas por 3-4 días o hasta lograr una adecuada hemostasia local.
<b>Mayor</b>		
Sangrado gastrointestinal. Sangrado intracraneal, intraabdominal o intratorácico. Fracturas	60-100	Repita la infusión cada 8-24 horas hasta que se contenga el sangrado.

## Profilaxis Quirúrgica en Pacientes con Hemofilia A

En el caso de los siguientes eventos de sangrado, se debe considerar la posibilidad de mantener la actividad del factor VIII en o por encima de los niveles plasmáticos (en % de lo normal o IU/dL) que se describen a continuación para el período indicado. Se recomienda un seguimiento de la terapia de reemplazo a través de la actividad del factor VIII plasmático, especialmente para una intervención quirúrgica.

El siguiente cuadro puede ser utilizado como guía para determinar la posología en cirugía:

Tipo de Cirugía	Nivel Requerido del Factor VIII (UI/dL o % de lo normal)	Frecuencia de las Dosis / Duración del Tratamiento
<b>Menor</b>		
Operaciones menores, incluyendo extracción de dientes.	30-60	Repita la infusión cada 12-24 horas por 3-4 días o hasta lograr una adecuada hemostasia local. Para extracción de dientes, podría ser suficiente una sola infusión más una terapia antifibrinolítica oral dentro de una hora.
<b>Mayor</b>		
Operaciones mayores	60-100	Repita la infusión cada 8-24 horas hasta que se resuelva la amenaza, o en el caso de una cirugía, hasta lograr una adecuada hemostasia local y cicatrización de la herida.

### Instrucciones para el Uso

Administrar XYNTHA por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo liofilizado utilizando la jeringa prellenada de diluyente suministrada (solución de cloruro de sodio al 0.9%).

Los pacientes deben seguir los procedimientos de reconstitución y administración específicos brindados por sus médicos. Los procedimientos siguientes se proporcionan como pautas generales para la preparación, reconstitución y administración de XYNTHA.

### Preparación y Reconstitución

#### Preparación

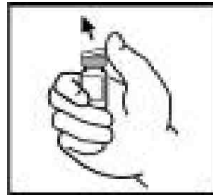
1. Lávese siempre las manos antes de realizar los siguientes procedimientos.
2. Utilizar técnica aséptica durante el procedimiento de reconstitución.

3. Usar todos los componentes de la reconstitución y administración de este producto tan pronto como sea posible después de abrir sus envases estériles para minimizar una exposición innecesaria a la atmósfera.

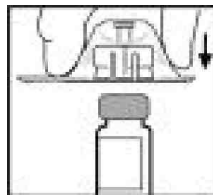
**Nota:** Si el paciente utiliza más de un vial de Xyntha por infusión, se debe reconstituir cada vial de acuerdo con las siguientes instrucciones. Retirar la jeringa del diluyente, dejando el adaptador del vial en su sitio. Use una jeringa de 10 mililitro o jeringa larga Luer Lock (no incluido en este kit) para extraer el contenido reconstituido de cada vial. No extraiga la jeringa del diluyente o la jeringa larga luer lock hasta que esté listo para conectar la jeringa larga luer lock al siguiente adaptador del vial.

### Reconstitución

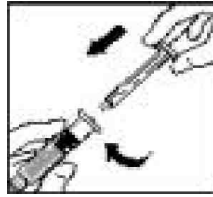
1. Deje reposar el vial de XYNTHA y la jeringa prellenada del diluyente para alcanzar la temperatura ambiente .
2. Retire el sello Flip Off de plástico del vial de XYNTHA para que quede visible la parte central del tapón.



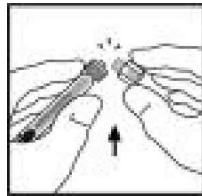
3. Limpie la parte superior del vial con la torunda con alcohol que se proporciona, o con otra solución antiséptica, y deje que se seque. Después de limpiarlo, no toque el tapón ni deje que este toque ninguna superficie.
4. Desprenda la cubierta del envase del adaptador de vial plástico incoloro. **No retire el adaptador del envase.**
5. Coloque el vial del XYNTHA en una superficie plana. Mientras sujeta el envase del adaptador, coloque el adaptador del vial sobre el vial XYNTHA y presione con firmeza sobre el envase hasta que el adaptador encaje en la parte superior del vial y el punzón del adaptador penetre en el tapón del vial..



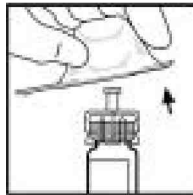
6. Tome el vástago del émbolo tal y como se muestra en la figura. Evite tocar la parte central del émbolo. Ensamble el extremo roscado del émbolo dentro de la jeringa con diluyente presionándola y girándola con firmeza.



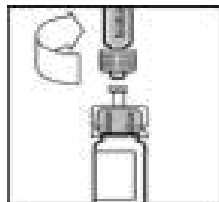
7. Rompa la tapa de plástico del precinto de seguridad de la jeringa de diluyente partiendo la perforación de la tapa. No toque el interior de la tapa ni la punta de la jeringa. Es posible que se necesite volver a tapar la jeringa del diluyente (si no se administra XYNTHA reconstituida inmediatamente), por lo que debe colocarse la tapa sobre su parte superior en una superficie limpia y en un lugar donde sería menos probable que se contamine con el medio ambiente.



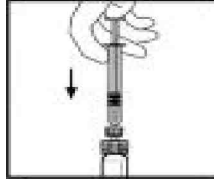
8. Retire el envase del adaptador y deseche el envase.



9. Coloque el vial del XYNTHA, con el adaptador adjunto, sobre una superficie plana. Conecte la jeringa del diluyente al adaptador del vial insertando la punta de la jeringa dentro de la abertura del adaptador mientras se presiona y gira con firmeza y al mismo tiempo empuje firmemente y gire la jeringa en sentido de las agujas del reloj hasta asegurarla.



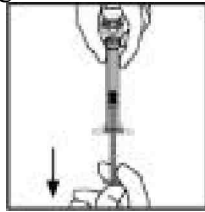
10. Presione lentamente el émbolo para inyectar todo el diluyente dentro del vial de XYNTHA.



11. Con la jeringa aún conectada al adaptador, agite rotando **suavemente** el contenido del vial de XYNTHA hasta que el polvo se disuelva.

**Nota: Se debe inspeccionar visualmente la solución final para detectar presencia de partículas antes de la administración. La solución debe ser clara a levemente opalescente e incolora. Si no es así, descartar la solución y utilizar un nuevo kit.**

12. Invierta el vial del XYNTHA y extraiga suavemente la solución hacia la jeringa.



13. Separe la jeringa del adaptador del vial tirando de la jeringa y girándola en sentido contrario al de las agujas del reloj. Deseche el vial del XYNTHA vacío con el adaptador puesto.

Nota:

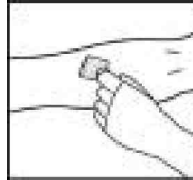
- Si no se va a utilizar inmediatamente la solución, se ha de colocar nuevamente la tapa de la jeringa cuidadosamente. No toque la punta de la jeringa o el interior de la tapa.
- Almacenar la solución reconstituida a temperatura ambiente antes de su administración, pero usar en un lapso de 3 horas después de la reconstitución.
- Xyntha, cuando se reconstituye, contiene polisorbato 80, que se sabe que aumenta la tasa de di-(2-etilhexil) ftalato (DEHP) extracción del cloruro de polivinilo (PVC). Esto debe ser considerado durante la preparación y administración de Xyntha, incluyendo el tiempo de almacenamiento transcurrido en un envase PVC siguiente a la reconstitución.
- El tubo del equipo de infusión incluido en este juego no contiene DEHP.

### **Administración**

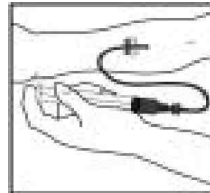
Administrar XYNTHA por vía infusión intravenosa solo luego de la reconstitución. Inspeccionar la solución final de XYNTHA visualmente para detectar materia particulada y decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el envase lo permitan. La solución debe ser clara o ligeramente opalescente e incoloro. Si no lo es, desechar la solución y utilizar un nuevo kit.

Usar la tubería y la jeringa prellenada de diluyente proveído en este kit, o una jeringa plástica desechable estéril. No administrar XYNTHA en la misma tubería o envase con otro producto medicinal.

1. Conecte la jeringa al extremo Luer del sistema de infusión suministrado.
2. Aplique un torniquete y prepare el lugar de inyección limpiando bien la piel con una torunda con alcohol que se proporciona en el kit



3. Retire la cubierta protectora de la aguja y realice la venopunción. Inserte la aguja del equipo de infusión en la vena y retire el torniquete. Verificar la colocación correcta de la aguja.
4. Inyectar el producto XYNTHA reconstituido vía intravenosa durante varios minutos. Se debe determinar la tasa de administración de acuerdo al nivel de comodidad del paciente.



5. Después de la infusión del producto XYNTHA, retirar y desechar el equipo de infusión. La cantidad de medicamento que queda en el equipo de infusión no afectará el tratamiento.

**Nota:** Elimine toda solución no utilizada, el(los) vial(es) vacío(s) y otros implementos médicos utilizados en un recipiente adecuado.

### **CONTRAINDICACIONES**

No debe usarse en pacientes que han manifestado reacciones de hipersensibilidad que pongan en riesgo su vida, incluyendo anafilaxia, al producto o sus componentes, incluyendo las proteínas de hámster.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

#### **Anafilaxia y Reacciones de Hipersensibilidad**

Reacciones alérgicas de hipersensibilidad de tipo son posibles. Informar a los pacientes de los primeros signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad (incluyendo la urticaria [erupción

cutánea con picazón], urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, e hipotensión) y anafilaxia. Asesorar a los pacientes a dejar de utilizar el producto y ponerse en contacto con su médico si aparecen estos síntomas .

Xyntha contiene trazas de proteínas de hámster. Los pacientes tratados con este producto puedan desarrollar hipersensibilidad a estas proteínas de mamíferos no humanos.

### **Anticuerpos Neutralizantes**

Los pacientes usando productos con factores de coagulación VIII, incluyendo Xyntha, deben ser controlados para el desarrollo de inhibidores del factor VIII mediante observaciones clínicas apropiadas y pruebas de laboratorio. Inhibidores se han reportado después de la administración de Xyntha. Si no se alcanza los niveles plasmático esperado de factor VIII, o si la hemorragia no se controla con la dosis adecuada, se debe realizar una prueba para determinar si un inhibidor del factor VIII está presente [Ver Advertencias y Precauciones].

### **Monitoreo: Pruebas de laboratorio**

La respuesta clínica a Xyntha puede variar. Si la hemorragia no se controla con la dosis recomendada, determinar el nivel plasmático de factor VIII y administrar una dosis suficiente de Xyntha para lograr una respuesta clínica satisfactoria. Si el nivel factor VIII plasmático del paciente no aumenta como se esperaba o si la hemorragia no se controla después de la dosis que se prevé, sospechar la presencia de un inhibidor (anticuerpos neutralizantes) y realizar las pruebas siguientes.:

- Utilice los valores individuales de factor VIII para la recuperación y, si está clínicamente indicado, otras características farmacocinéticas como guía para determinar la dosificación y la administración.
- Monitorear los niveles plasmáticos de actividad del factor VIII mediante la prueba de coagulación de una etapa para confirmar que se han alcanzado y se mantienen los niveles adecuados de factor VIII [Ver Dosaje y Administración]
- Monitorear el desarrollo de inhibidores de factor VIII. Llevar a cabo un ensayo para determinar la presencia del inhibidor de factor VIII en los casos en que no se obtengan los niveles plasmáticos de actividad de factor VIII, o en los que no se controle el sangrado con la dosis esperada de XYNTHA. Utilice Unidades Bethesda (BU) para titular los inhibidores.

### **REACCIONES ADVERSAS**

En general, las reacciones adversas más comunes ( $\geq 5\%$ ) con Xyntha fueron dolor de cabeza, fiebre, náuseas, vómitos, diarrea y astenia.

#### **Experiencia en Estudios Clínicos**

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones bastante variables, no se puede comparar de manera directa las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.



XYNTHA fue evaluado en los dos estudios clínicos (N=124). En el primer estudio (n=94) Seguridad y eficacia fueron tratados en pacientes anteriormente tratados (PTPs) con hemofilia A (la actividad de factor VIII en plasma [FVIII:C]  $\leq$  2%) quienes recibieron XYNTHA como tratamiento profiláctico de rutina y tratamiento según requerimiento. Noventa y cuatro sujetos recibieron por lo menos una dosis de XYNTHA, dando como resultado un total de 6,775 infusiones. En el segundo estudio (n=30) examinada el uso de XYNTHA para profilaxis quirúrgica en los tratados previamente con hemofilia A grave o moderadamente grave ( [FVIII:C]  $\leq$  2%) que necesitaron cirugía mayor electiva y a los que se les programó para recibir terapia de reemplazo con XYNTHA durante por lo menos 6 días posteriores a la cirugía. Todos los pacientes recibieron al menos una dosis de XYNTHA, resultando 1161 infusiones. Un paciente recibió XYNTHA para una evaluación previa a la cirugía farmacocinética único y no se sometieron a cirugía.

La reacción adversa más frecuente en los pacientes PTP fue la cefalea (24% de los sujetos). Otras reacciones adversas notificadas en  $\geq$  5% de los pacientes fueron: náuseas (6%), diarrea (5%), astenia (5%) y pirexia (5%).

La reacción adversa más frecuente en los pacientes quirúrgicos fue fiebre (43%). Otras reacciones adversas notificadas en  $\geq$  5% de los pacientes fueron: dolor de cabeza (13%), náuseas (13%) y vómitos (7%).

### **Información de Inmunogenicidad**

Hay un potencial de inmunogenicidad con proteínas terapéuticas. Los estudios clínicos para Xyntha examinaron 94 pacientes que habían sido previamente tratados con factor VIII (PTP) y 30 pacientes quirúrgicos. En el estudio de seguridad y eficacia, dos sujetos con inhibidores se observó en 89 sujetos (2,2%) que completaron  $\geq$  50 días de exposición. En un análisis estadístico Bayesiano, los resultados de este estudio se utilizaron para actualizar los resultados de PTP de un estudio previo con el apoyo Xyntha fabricados en la planta inicial (con una *de novo* y dos inhibidores recurrentes observados en 110 pacientes) y la experiencia con el producto anterior (con un inhibidor de la observada en 113 sujetos). El análisis bayesiano se indica que la tasa de inhibidor de la población para Xyntha, una estimación del límite superior de 95% de la tasa de inhibidor de la verdad, era un 4,17%.

Ninguno de los PTP desarrollado anti-CHO (ovario de hámster chino) o anticuerpos anti-TN8.2. Una PTP desarrolla anticuerpos anti-FVIII, pero, este paciente no desarrolló un inhibidor.

En el estudio de la cirugía, un inhibidor de la baja persistente de título y un inhibidor transitorio de falsos positivos fueron reportados. En este estudio, un paciente quirúrgico desarrollado anticuerpos anti-CHO celulares con ninguna reacción alérgica asociada. Un paciente desarrolló anticuerpos anti-FVIII, pero, este paciente no desarrolló un inhibidor.

En general, ninguna manifestación alérgica a cualquier respuesta inmune se observó durante el estudio.

La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de anticuerpos, incluyendo anticuerpos neutralizantes, la positividad de un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de muestras, el momento de la recogida de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos frente a Xyntha con la incidencia de anticuerpos frente a otros productos puede ser engañosa.

## **Experiencia de Postmarketing**

Dado que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Las reacciones adversas post-comercialización se han notificado a Xyntha:

Reacciones de hipersensibilidad

anafilaxia

inhibidor de Desarrollo

La respuesta terapéutica inadecuada

## **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No se conoce ninguna.

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

*Embarazo, Categoría C*

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con XYNTHA. Asimismo, se desconoce si XYNTHA puede provocar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas o puede afectar la capacidad de reproducción. Solo se debe administrar XYNTHA a mujeres embarazadas si está clínicamente indicado.

### **Trabajo de Parto y Parto**

No se dispone de ninguna información sobre el efecto de la terapia de reemplazo de factor VIII sobre el trabajo de parto y el parto. XYNTHA debe utilizarse solo si está clínicamente indicado.

### **Madres en Periodo de Lactancia**

No se conoce si este medicamento se elimina en la leche materna. Dado que muchos fármacos son eliminados en la leche materna, se debe tener cuidado si se administra XYNTHA a madres en periodo de lactancia. Se debe administrar XYNTHA a madres en periodo de lactancia solo si está clínicamente indicado.

## **8.2 Uso Pediátrico**

Se estudio la farmacocinética de XYNTHA en 7 pacientes de 12-16 años de edad tratados anteriormente. Los parámetros farmacocinéticas en estos pacientes fueron similares a los obtenidos para los adultos luego de una dosis de 50 IU/kg. Para estos 7 pacientes, la  $C_{max}$  ( $\pm$  SD) y  $AUC_{\infty}$  media fue de  $1.09 \pm 0.21$  IU/mL y  $11.5 \pm 5.2$  IU-h/mL, respectivamente. La media de los valores de depuración y vida media plasmática fue de  $5.23 \pm 2.36$  mL/kg y  $8.03 \pm 2.44$  horas (un rango entre 3.52-10.6 horas), respectivamente. El valor  $K$  promedio y las recuperaciones *in vivo* fueron de  $2.18 \pm 0.41$  IU/dL por IU/kg y  $112 \pm 23\%$ , respectivamente.

## **8.3 Uso Geriátrico**

Estudios clínicos de XYNTHA no incluyeron a sujetos de 65 años a más. En términos generales, se debe individualizar la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada.

## **DESCRIPCIÓN**

El principio activo en XYNTHA, Factor VIII de Coagulación recombinante (Morococog alfa) es un factor anti hemofílico recombinante (rAHF), libre de plasma/albumina, también llamado factor VIII de coagulación, que es pro tecnología de ADN recombinante. Es secretada por una línea de ingeniería genética del ovario de hámster chino células (CHO). La línea celular se cultiva en un medio de cultivo celular químicamente definido que contiene insulina recombinante, pero no contiene ningún material derivado de fuentes humanas o animales.

La rAHF en XYNTHA es una glicoproteína purificada, con una masa molecular aproximada de 170 kDa que consiste en 1,438 aminoácidos, los cuales no contienen el dominio B. La secuencia de aminoácidos del factor anti hemofílico es comparable a la forma 90+ 80 kDa del factor VIII humano.

El proceso de purificación emplea una serie de pasos cromatográficos, uno de los cuales se basa en la cromatografía por afinidad que utiliza un ligando de afinidad de péptidos sintéticos patentado. Asimismo, el proceso incluye un paso de inactivación viral por tratamiento solvente/detergente y nanofiltración de retención viral.

Se determina la potencia expresada en Unidades Internacionales (IU) utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. Se ha calibrado el estándar de referencia de fabricación de Wyeth en cuanto a potencia frente al Estándar Internacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la actividad de factor VIII mediante el ensayo de coagulación de una etapa. La actividad específica de XYNTHA oscila entre 5,500 y 9,900 IU por miligramo de proteína.

XYNTHA está formulado como una preparación de polvo liofilizado estéril, no pirogénica, no preservantes para administración intravenosa. Cada vial de uso único contiene nominalmente 250,500, 1000 o 2000 UI de XYNTHA. Después de la reconstitución, el producto es una solución a levemente opalescente, solución incolora que contiene cloruro de sodio, sacarosa, L-histidina, cloruro de calcio y polisorbato 80.

## **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **Mecanismo de Acción**

Xyntha reemplaza temporalmente la falta del factor de coagulación VIII que se necesita para la hemostasia eficaz

### **Farmacodinámica**

El tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa) se prolonga en pacientes con hemofilia. La determinación del TTPa es un ensayo in vitro convencional para la actividad biológica del factor VIII. El tratamiento con Xyntha normaliza el TTPa durante el período de la administración efectiva.

### **Farmacocinética**

En un estudio clínico aleatorizado, cruzado, 30 pacientes evaluables tratados anteriormente [PTP] 12 – 60 años recibieron una única infusión de 50 IU/kg de XYNTHA seguida por la administración de factor VIII recombinante de larga duración (FLrFVIII,) o una infusión única de FLrFVIII y seguida por XYNTHA. Se empleó el método de ensayo de coagulación de una etapa para determinar las concentraciones de estos dos productos en la sangre. Se demostró que XYNTHA era equivalente a nivel farmacocinético a FLrFVIII ya que los intervalos de confianza

del 90% para la relación XYNTHA/FLrFVIII de los valores medios de  $C_{max}$  y  $AUC_{\infty}$  se encontraban dentro de los límites pre establecidos del 80% al 125%. Los parámetros farmacocinéticos de XYNTHA en el grupo anteriormente mencionado de pacientes se resumen en la Tabla 1.

Además, 25 de los mismos pacientes luego recibieron una única infusión de 50 IU/kg de XYNTHA durante un estudio farmacocinético de seguimiento de 6 meses. Los parámetros fueron comparables entre la evaluación basal y el sexto mes, lo que indicó que no había cambios dependientes del tiempo en las propiedades farmacocinéticas de XYNTHA; los intervalos de confianza del 90% para XYNTHA de la relación entre la evaluación basal y el sexto mes de los valores promedio de  $C_{max}$  y  $AUC_{\infty}$  se encontraron dentro de los límites pre establecidos de 80% a 125%.

En un estudio separado de investigación de eficacia de XYNTHA en pacientes con hemofilia A sometidos a cirugía mayor electiva, 8 de 30 pacientes ( $\geq 12$  años) quienes recibieron una única dosis de 50 UI/kg de infusión de XYNTHA como parte de su participación en la evaluación de pre cirugía en una evaluación de farmacocinética. Los Parámetros farmacocinéticos en estos pacientes también son resumidos en la Tabla 1.

**Tabla 1: Promedio  $\pm$  DS XYNTHA Parámetros Farmacocinéticos en Pacientes con Hemofilia A tratados anteriormente después de la Única dosis 50 UI/kg**

Parámetros	Visita Inicial (n=30)	Mes 6 (n=25)	Pre – cirugía (n=8)
$C_{max}$ (UI/mL)	1.08 $\pm$ 0.22	1.24 $\pm$ 0.42	1.08 $\pm$ 0.24
$AUC_{\infty}$ (UI.h/mL)	13.5 $\pm$ 5.6	15.0 $\pm$ 7.5	16.0 $\pm$ 5.2
T1/2 (h)	11.2 $\pm$ 5.0	11.8 $\pm$ 6.2*	16.7 $\pm$ 5.4
Cl (mL/h/kg)	4.51 $\pm$ 2.23	4.04 $\pm$ 1.87	3.48 $\pm$ 1.25
Vss (mL/Kg)	66.1 $\pm$ 33.0	67.4 $\pm$ 32.6	69.0 $\pm$ 20.1
K-valor (UI/dL por UI/kg)	2.15 $\pm$ 0.44	2.47 $\pm$ 0.84	2.17 $\pm$ 0.47
Recuperación In vivo (%)	103 $\pm$ 21	116 $\pm$ 40	104 $\pm$ 22

Abreviaturas:  $AUC_{\infty}$  = área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma de cero al infinito;  $C_{max}$  = concentración máxima; valor K= recuperación en aumento;  $t_{1/2}$  = vida media de eliminación en plasma; CL= depuración; n= número de sujetos; SD = desviación estándar. \* \*Se excluyó a un sujeto del cálculo debido a falta de una fase final bien definida.

## TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### Carcinogenicidad, Mutagenicidad, Deterioro de la Fertilidad

No se ha realizado ningún estudio con XYNTHA para evaluar su potencial mutagénico o carcinogénico. XYNTHA ha demostrado ser comparable al producto predecesor con respecto a sus propiedades bioquímicas y fisicoquímicas, así como a su farmacología y toxicología no clínica *in vivo*. Por inferencia, se esperaría que el producto predecesor y XYNTHA tengan un potencial mutagénico y carcinogénico equivalente. El producto predecesor ha demostrado no ser genotóxico en el ensayo de micronúcleo de ratón. No se ha realizado ningún estudio en animales para evaluar el deterioro de la fertilidad o del desarrollo fetal.

**Toxicología y/o Farmacología Animal**

Estudios preclínicos que evaluaban la administración de XYNTHA en perros con hemofilia A sin inhibidores demostró una restauración segura y efectiva de la hemostasia. XYNTHA demostró contar con un perfil toxicológico que era similar al observado con el producto predecesor. La toxicidad asociada con XYNTHA fue principalmente asociada con la generación de anticuerpos neutralizantes anti FVIII detectable por primera vez a los 15 días de la dosis repetida en primates no humanos que recibieron dosis elevadas (aproximadamente 735 IU/kg/día).

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Antes de Reconstituir: Conservar y transportar a temperatura entre 2°C a 8°C.  
No congelar

Importado por.

Pfizer S.A.

Av. Javier Prado Este 6230, 2do Piso

Lima 12 – Perú

Teléfono: 615-2100, Fax: 615-2106

LLD basado en el USPI (01/2012). V2. Aprobado en DIGEMID el 19.07.2012