



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX2018-64865745-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX2018-64865745-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la autorización del nuevo prospecto para la especialidad medicinal denominada XYNTHA/ FACTOR DE COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizado por el certificado N°49.660.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2019-51627397-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 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 la firma la firma PFIZER S.R.L., el nuevo prospecto para la especialidad medicinal denominada XYNTHA/ FACTOR DE COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 49.660.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto del Prospecto que consta en el Anexo IF-2019- 53375695-APN-

DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.660 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2018-64865745-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.05 15:06:12 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.05 15:06:14 -0300'

XYNTHA
FACTOR DE COAGULACIÓN VIII RECOMBINANTE
Polvo liofilizado para preparar inyectable

Venta bajo receta Industria Española/Alemana

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla/jeringa prellenada de polvo liofilizado de **XYNTHA 250** contiene:

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

Cada frasco ampolla/jeringa prellenada de polvo liofilizado 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/jeringa prellenada de polvo liofilizado 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 albumina.

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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 (min, max)	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 (min, max)	--	--	N=23 3,17 (0,0; 39,5)
TAH total de los sujetos que notificaron haber seguido una pauta a demanda al inicio del estudio ^c mediana (min, max)	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 (min, max)	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 (min, max)	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

Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

comenzaron con infusiones AD pero se cambiaron al tratamiento profiláctico durante su participación, y algunos solo recibieron infusiones profilácticas esporádicas.

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.

Inhibición del factor VIII

Pacientes tratados previamente

Dentro de un conjunto de datos agrupados de 591 PTPs tratados con Xyntha (1 estudio clínico) o Xyntha (6 estudios clínicos), hubo 10 (1,7%) casos confirmados de inhibidores del factor VIII [1 de alto título (≥ 5 UB/ml), 9 de bajo título (< 5 UB/ml)].

En un estudio clínico llevado a cabo con Xyntha en pacientes tratados previamente (PTPs) (factor VIII:C $\leq 2\%$), la variable primaria de seguridad fue la incidencia de inhibidores del factor VIII. Se observaron dos inhibidores transitorios, de bajo título y clínicamente asintomáticos, en 94 pacientes con una mediana de exposición de 76 días de exposición (DE, intervalo de 1 a 92), lo que correspondía a que un 2,2% de los 89 pacientes tuvieron como mínimo 50 DE. En un estudio de apoyo realizado con Xyntha, se observaron 1 inhibidor *de novo* y 2 inhibidores recurrentes (todos ellos de bajo título, conforme a lo determinado por un laboratorio central) en 110 pacientes (PTPs) (factor VIII:C $\leq 2\%$); la mediana de exposición fue de 58 DE (intervalo de 5 a 140) y 98 pacientes tuvieron como mínimo 50 DE a Xyntha. En un segundo estudio de apoyo, se siguió proporcionando el tratamiento a noventa y ocho (98) de los 110 pacientes originales, quienes tuvieron una exposición ampliada subsiguiente a Xyntha, con una mediana de exposición de 169 DE adicionales (intervalo de 9 a 425). Se observó un (1) inhibidor *de novo* adicional de bajo título.

En un estudio clínico llevado a cabo en PTPs con hemofilia A (factor VIII:C $\leq 2\%$) y sometidos a cirugía mayor, se observó 1 inhibidor de bajo título en 30 pacientes que recibieron tratamiento con Xyntha.

En un estudio clínico llevado a cabo con Xyntha en PTPs (factor VIII:C $\leq 2\%$), se observó 1 inhibidor de alto título en 113 pacientes.

En un estudio clínico llevado a cabo con Xyntha en PTPs pediátricos (< 12 años de edad, N=37) (FVIII: C $< 1\%$), la variable principal de seguridad fue el porcentaje de pacientes con desarrollo de inhibidores clínicamente significativo. Ningún paciente cumplió con los criterios definidos por el protocolo de inhibición del FVIII clínicamente significativo. Se observó el desarrollo transitorio de inhibidores del FVIII de bajo título en 2 pacientes (< 6 años de edad). Ambos pacientes mostraron una caída en la recuperación en la misma visita (DE 10-15), la prueba de inhibidor fue positiva, con el posterior retorno a la recuperación esperada. Ninguno de los pacientes experimentó manifestación clínica de inhibición del FVIII ni tampoco recibió tratamiento específico para el acontecimiento.

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 PTPs, 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 Método 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

Maña Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

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 a 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 ± 8,3 meses) tuvieron una recuperación media en la semana 0 de 1,5 ± 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 ± 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 1,0 ± 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 ± 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 periodo 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 ± 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 ± DE
Recuperación, UI/dl por UI/kg	17	1,7 ± 0,4
< 6 años		
De 6 a < 12 años	19	2,1 ± 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 ± 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 ± 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

LLD_Arg_EUSpc_02Aug2018_v1

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

IF-2018-65868463-APN-DGA#ANMAT

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.

POSOLOGÍA 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 a 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:

$$\text{Unidades requeridas} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de factor VIII (UI/dl o \% del normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}$$

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

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

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.

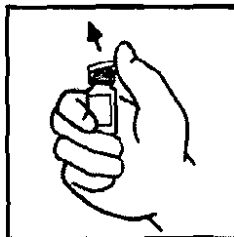
Instrucciones de uso para Xyntha en frasco ampolla

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 libre 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.



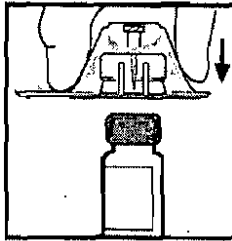
3. Limpie la parte superior del frasco-ampolla con la gasa embebida en alcohol proporcionada, o utilice otra solución antiséptica y déjela secar. Una vez limpio, no toque el tapón de goma con las manos ni permita que toque ninguna superficie.
4. Desprenda la cubierta del envase del adaptador del frasco-ampolla de plástico transparente. No saque el adaptador del envase.

Manía Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

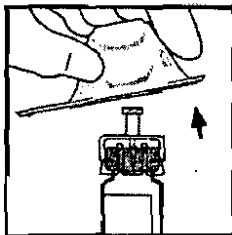
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

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.

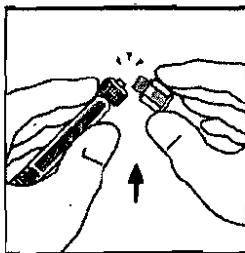


6. Retire el envase del adaptador y deseche el envase

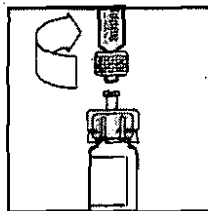


7. Tome las aletas del émbolo como se ilustra en la figura. Evite tocar la parte central del émbolo. Inserte el extremo roscado del émbolo dentro de la jeringa del diluyente empujándolo y enroscándolo firmemente hasta que esté bien fijo.

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 disuelto), de manera que déjelo parado sobre una superficie limpia en un lugar donde sea menos probable que se contamine.

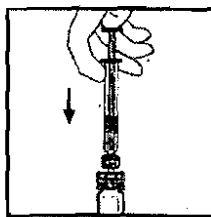


9. Coloque el frasco ampolla sobre una superficie plana. Conecte la jeringa del diluyente al adaptador del frasco-ampolla insertando la punta de la jeringa en la abertura del adaptador mientras empuja y gira con firmeza la jeringa en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté bien fija.

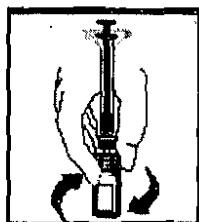


Maria Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S/R L

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



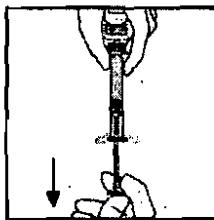
11. Con la jeringa aún conectada al adaptador, mueva suavemente el frasco-ampolla hasta que se disuelva el polvo.



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 aún 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.

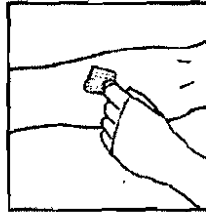
Xyntha debe infundirse dentro de las 3 horas después de su disolución. La solución disuelta puede conservarse a temperatura ambiente antes de su infusión.

Infusión (Inyección Intravenosa)

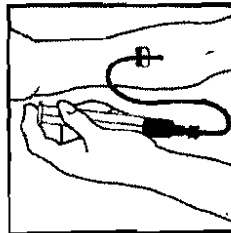
María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

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 enbebida 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.

Instrucciones de uso para Xyntha en jeringa prellenada

Reconstitución y administración

Xyntha se administra por infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución. La jeringa prellenada está formada por dos cámaras, una cámara contiene el polvo liofilizado de Xyntha y la otra cámara contiene el disolvente (solución de cloruro de sodio 0,9 %). Para la reconstitución utilice sólo la jeringa prellenada que se encuentra en el envase. Para la administración se pueden utilizar otras jeringas estériles desechables. No mezclar Xyntha con otras soluciones de infusión.

Nota: Si usted emplea más de una jeringa prellenada de Xyntha por inyección, cada jeringa debe ser reconstituida según las siguientes instrucciones. Para sacar el contenido reconstituido de cada jeringa, se puede utilizar una jeringa de 10 cc o una jeringa más grande con cierre luer (no incluido en este estuche).

Preparación

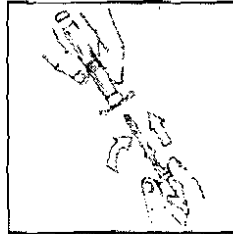
1. Lávese siempre las manos antes de realizar los siguientes procedimientos.
2. Utilice métodos libre de gérmenes durante la preparación.
3. Todos los componentes empleados en la reconstitución e inyección de Xyntha deben utilizarse lo antes posible después de abrir los respectivos envases estériles para minimizar la exposición innecesaria al aire ambiental.

Reconstitución

1. Deje que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente.

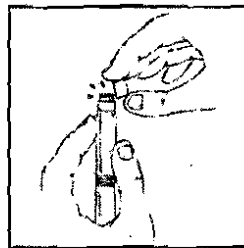
María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

2. Extraiga los componentes del kit de la jeringa prellenada de Xyntha y dépositelos en una superficie limpia, y asegúrese de que tiene todos los materiales que va a necesitar.
3. Sujete el émbolo como se muestra en el diagrama. Evite el contacto con el eje del émbolo. Enrosque firmemente el émbolo en la apertura de la jeringa prellenada de Xyntha, empujando y enroscando en el sentido de las agujas del reloj hasta notar resistencia (aproximadamente 2 giros).

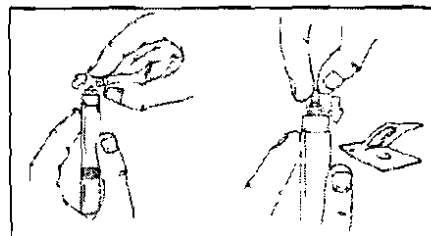


Nota: Durante el proceso de reconstitución, es importante mantener la jeringa prellenada de Xyntha en posición vertical (con el polvo encima de la solución clara) para prevenir posibles fugas.

4. Sujetando la jeringa prellenada en posición vertical, retire el precinto blanco de seguridad doblándolo de izquierda a derecha (o mediante un movimiento cuidadoso de balanceo) para romper la perforación del tapón y dejar descubierto el tapón de goma gris de la jeringa prellenada de Xyntha



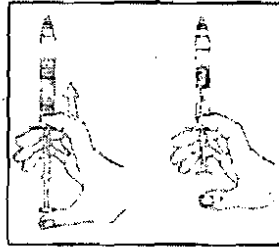
5. Retire el tapón azul estéril de ventilación de su envase. Mientras sujeta la jeringa prellenada de Xyntha en posición vertical, retire el tapón de goma gris y sustitúyalo con el tapón de protección azul para ventilación. Este tapón de ventilación tiene pequeños orificios que permiten que el aire escape para prevenir un aumento de la presión. Evite tocar la parte final abierta de la jeringa o el tapón de protección azul de ventilación.



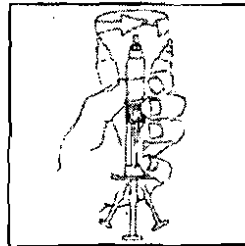
6. Empuje el émbolo **lento y cuidadosamente** hasta que los dos émbolos de la jeringa prellenada choquen, y todo el disolvente sea transferido a la cámara superior que contiene el polvo de Xyntha.

Nota: Para prevenir la fuga de líquido de la punta de la jeringa, no empuje el émbolo con excesiva fuerza.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

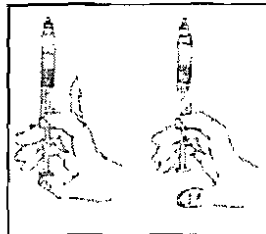


7. Con la jeringa pre lenada de Xyntha en posición vertical, agítela cuidadosamente varias veces hasta que el polvo se disuelva



Nota: Inspeccione visualmente la solución final en cuanto a presencia de partículas o decoloración. La solución debe tener un aspecto de transparente a ligeramente opalescente y será incolora. Deseche la jeringa prellenada si se observan partículas o decoloración.

8. Continuando con la jeringa prellenada de Xyntha en posición vertical, avance el émbolo hasta que prácticamente se haya eliminado, pero no todo, el aire de la cámara (superior).



Nota:

- Si no va a utilizar la solución de Xyntha inmediatamente, debe guardar la jeringa en posición vertical, con el tapón azul de protección para ventilación en la jeringa prellenada hasta que esté listo para la inyección.
- Almacene la solución reconstituida a temperatura ambiente antes de la administración. La solución reconstituida debe administrarse dentro de las 3 horas posteriores a su reconstitución o retirado del tapón de goma gris. Si no se ha utilizado en 3 horas, tírela.

Administración (Infusión Intravenosa)

Xyntha debe administrarse mediante infusión intravenosa (IV) después de la reconstitución del polvo con el disolvente (cloruro de sodio 0.9%). Una vez reconstituido y antes de la administración, Xyntha debe ser inspeccionado visualmente en cuanto a presencia de partículas o decoloración.

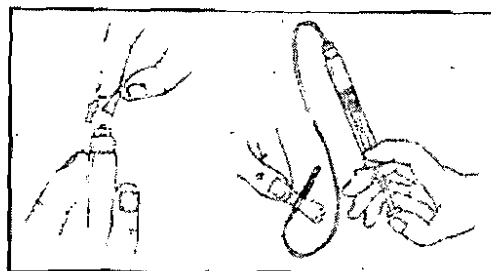
Xyntha se debe administrar utilizando el sistema de infusión incluido en este kit, a no ser que su médico le haya dado otra recomendación.

1. Retire el tapón de protección azul para la ventilación y acople firmemente el dispositivo de infusión en la jeringa prellenada de Xyntha.

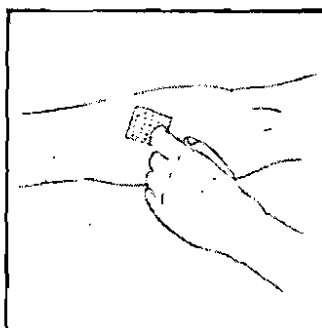
María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

Pfizer S.R.L.

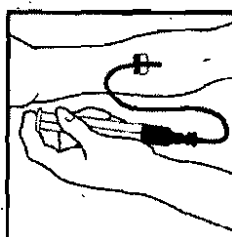
ORIGINAL



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.



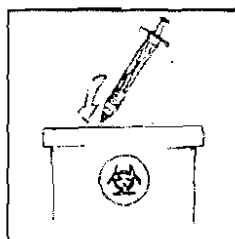
3. Retire la tapa protectora de la aguja e inserte la aguja de mariposa del equipo de infusión en la vena. Inserte la aguja conectada a la tubuladura del equipo de infusión en la vena como lo instruyó su médico o enfermera especializada y retire el torniquete. Se debe inyectar por vía intravenosa el producto reconstituido en varios minutos. Su médico puede cambiarle la velocidad de infusión recomendada para que sea más cómoda. Hable con su médico u otro profesional sanitario sobre el procedimiento de infusión. No realice auto-infusión a no ser que esté entrenado debidamente.



4. Después de inyectar Xyntha, extraiga el equipo de infusión y descártelo. La cantidad de producto que queda en el equipo de infusión no afectará su tratamiento.

Xyntha reconstituido no debe ser administrado en el mismo tubo o envase con otros medicamentos.

Nota: Descarte la solución sobrante no utilizada, la jeringa prellenada vacía y los materiales médicos utilizados en un recipiente para material punzocortante apto para arrojar desechos que podrían lastimar a otras personas si no son tratados en la forma debida.



María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Usted debe anotar el número de lote del producto cada vez que utilice Xyntha. El número de lote figura en la etiqueta de la jeringa prellenada. Puede utilizar la etiqueta despegable de la jeringa prellenada para registrar el número de lote.

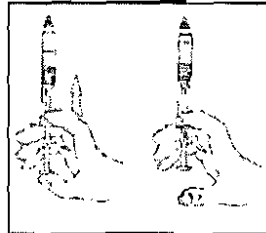
Instrucciones adicionales:

Reconstitución múltiple de Xyntha en jeringa prellenada a una jeringa de 10 ml o una jeringa más grande con cierre luer (las jeringas de 10 ml o con cierre luer no se proporcionan en el kit)

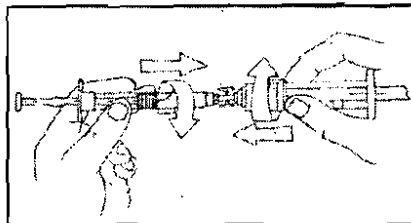
Las siguientes instrucciones son para el uso de múltiples kits de Xyntha en jeringa prellenada con una jeringa de 10 ml o una jeringa más grande con cierre luer.

1. Reconstituya todas las jeringas prellenadas de Xyntha siguiendo las instrucciones proporcionadas previamente (ver Reconstitución).

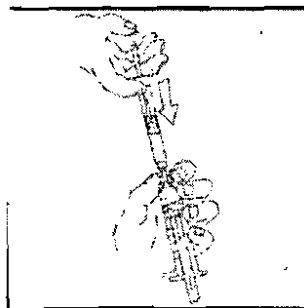
Sostenga las jeringas prellenadas de Xyntha en posición vertical, lentamente empuje el émbolo hasta que casi, pero no todo, el aire haya salido de la cámara donde se encuentra el producto.



2. Retire el conector de la jeringa luer-to-luer del envase (los conectores de jeringa luer-to-luer no están incluidos).
3. Conecte una jeringa estéril de 10 ml o una jeringa más grande de cierre luer con el puerto abierto del conector de la jeringa y la jeringa prellenada de Xyntha con el puerto abierto restante del lado opuesto.



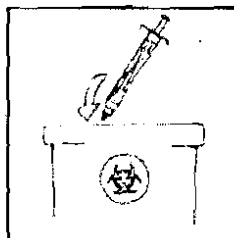
4. Con la jeringa prellenada de Xyntha en la parte de arriba, empuje lentamente el émbolo hasta que el contenido se vacíe dentro de la jeringa de 10 ml o una jeringa más grande de cierre tipo luer.



María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

Pfizer S.R.L.

5. Retire la jeringa prellenada de Xyntha y repita los procedimientos 3 y 4 para reconstituciones adicionales de jeringas.
6. Retire el conector de jeringa luer-to-luer de la jeringa de 10 cc o de la jeringa más grande de cierre luer y conecte el sistema de infusión, según se describe más arriba en las instrucciones para la administración de la jeringa precargada (ver Administración (Infusión intravenosa))
Nota: Descarte la solución sobrante no utilizada, la jeringa prellenada vacía y los materiales médicos utilizados en un recipiente para material punzocortante apto para arrojar desechos que podrían lastimar a otras personas si no son tratados en la forma debida.



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

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 anafaxia.

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 IgG 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 20 días de exposición. Raramente se desarrollan inhibidores después de los 100 primeros días de exposición.

Se han observado casos recurrentes de aparición de inhibidores (a títulos bajos), después de cambiar de un factor VIII a otro en los pacientes con un tratamiento previo de más de 100 días de exposición y con antecedentes de desarrollo de inhibidores. Así, se recomienda monitorizar cuidadosamente la aparición de inhibidores en todos los pacientes después de cualquier cambio de producto.

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores que está presente de forma transitoria o se mantiene bajo de forma constante entraña 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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

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 reanota 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).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Xyntha a un paciente se registren el nombre que figura en el envase y número de lote del producto a fin de mantener un vínculo entre el paciente y el número de lote del producto. Los pacientes pueden fijar una de las etiquetas despegables que se encuentran en el vial o en la jeringa precargada para documentar el número del lote en su diario o para notificar cualquier efecto secundario.

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 en sodio

Después de la reconstitución cada vial o jeringa precargada contiene 1,23 mmol (29 mg) de sodio lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

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, náusea, 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 especiales de uso).

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), ver sección 5.1. Si aparecen dichos inhibidores, este trastorno se manifestará con una respuesta clínica insuficiente. En esos casos, se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

Pfizer S.R.L.

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 715 sujetos (591 PTPs, 124 pacientes no tratados previamente (PUPs)).

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 (PUPs)	Inhibición del FVIII (PTPs)*	
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

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

María Cecilia Lezcano
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal
 Pfizer S.R.L.

seguridad adicional en niño: 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) 4154-6648/658-7777

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 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

Xyntha 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 jeringa prellenada 250 UI, 500 UI y 1000 UI, se presenta en estuches con 1 jeringa prellenada, 1 émbolo, 1 tapón de ventilación estéril, 1 sistema de perfusión estéril, 2 torundas de algodón, 1 apósito adhesivo y 1 gasa.

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

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

Directora Técnica: Sandra B. Maza - Farmacéutica

Xyntha frasco ampolla

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

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

Pfizer S.R.L.


ORIGINAL

Proyecto de Prospecto
XYNTHA Polvo liofilizado para reparar inyectable

Página 18 de 18

Xyntha jeringa prellenada
Elaborado por: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GmbH & Co. KG, Schützenstrasse, Ravensburg, Alemania.
Acondicionado por: WYETH FARMA S.A., Algete, España.
País de procedencia: España.

FECHA DE ULTIMA REVISION: .../.../...
LPD: 02-Aug-2018



María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica.
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto Ex-2018-64865745

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 19:59:34 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.06.07 19:59:35 -0300'