



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-4246-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Miércoles 2 de Mayo de 2018

**Referencia:** EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-001566-17-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-001566-17-4 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma PZIFER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos, 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, Decreto N° 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 310 a 313 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 los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma PZIFER SOCIEDAD DE RESPONSABILIDAD LIMITADA los nuevos rótulos, prospectos presentados 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 2º.- Acéptese el texto de rótulos (Xyntha 250 UI) que consta en el Anexo IF-2018-12407859-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de rótulos (Xyntha 500 UI) que consta en el Anexo IF-2018-12407804-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Acéptese el texto de rótulos (Xyntha 1000 UI) que consta en el Anexo IF-2018-12407754-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2018-12408162-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexo; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-001566-17-4

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.05.02 09:43:13 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledc  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUTT  
30715117564  
Date: 2018.05.02 09:43:15 -03'00'

# ORIGINAL



Proyecto de Rótulo  
XYNTHA Polvo liofilizado para inyectable

Página 1 de 2

## PROYECTO DE ESTUCHE

Xyntha

250 UI

Factor de coagulación VIII

(Recombinante)

Polvo liofilizado para inyectable

VENTA BAJO RECETA

Industria Alemana

No contiene conservantes

PFIZER SRL

Cada estuche contiene:

Una jeringa prellenada conteniendo: en la cámara superior Factor de coagulación VIII (Recombinante) 250 UI. Cloruro de sodio, azúcar, L-Histidina, cloruro de calcio dehidratado, polisorbato 80. En la cámara inferior 4 ml de solución al 0,9% de cloruro de sodio.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Para administración por infusión IV.

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto.

### CONSERVACIÓN

Administrar dentro de las 3 horas después de la reconstitución.

Mantener en heladera entre 2°C-8°C. No congelar.

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

Proteger de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.660

Elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & co, Ravensburg, Alemania.

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

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

LOTE

VENCIMIENTO

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

IF-2018-12407859-APN-DECBR#ANMAT

página 1 de 2

ORIGINAL



Proyecto de Rótulo  
XYNTHA Polvo liofilizado para Inyectable

Página 2 de 2

**PROYECTO DE ETIQUETA**

Xyntha

250 UI

Factor de coagulación VIII

(Recombinante)

**PFIZER SRL**

Cámara superior: polvo liofilizado para inyectable. Cámara inferior: 4 ml de Solución al 0,9% de Cloruro de Sodio.

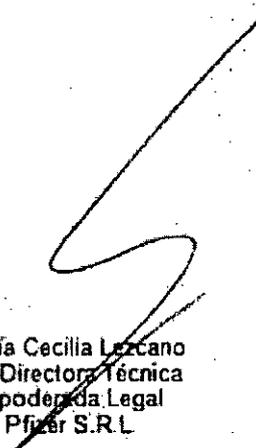
Industria Alemana

Venta bajo receta

Mantener en heladera entre 2°C-8°C. No congelar.

**LOTE:**

**VENCIMIENTO:**

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

IF-2018-12407859-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-12407859-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 22 de Marzo de 2018

**Referencia:** 1566-17-4 ROTULO XYNTHA 250

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 página/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.03.22 12:47:48 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.22 12:47:48 -03'00'

# ORIGINAL



Proyecto de Rótulo  
XYNTHA Polvo liofilizado para inyectable

Página 1 de 2

## PROYECTO DE ESTUCHE

Xyntha

500 UI

Factor de coagulación VIII

(Recombinante)

Polvo liofilizado para inyectable

VENTA BAJO RECETA

Industria Alemana

No contiene conservantes

PFIZER SRL

### **Cada estuche contiene:**

Una jeringa prellenada conteniendo: en la cámara superior Factor de coagulación VIII (Recombinante) 500 UI. Cloruro de sodio, azúcar, L-Histidina, cloruro de calcio dehidratado, polisorbato 80.  
En la cámara inferior 4 ml de solución al 0,9% de cloruro de sodio.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Para administración por infusión IV.

**POSOLOGIA:** Ver prospecto adjunto.

### **CONSERVACIÓN**

Administrar dentro de las 3 horas después de la reconstitución.

Mantener en heladera entre 2°C-8°C, No congelar.

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

Proteger de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.660

Elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & co, Ravensburg, Alemania.

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

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

**LOTE**

**VENCIMIENTO**

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

IF-2018-12407804-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Rótulo  
XYNTHA Polvo liofilizado para Inyectable

Página 2 de 2

**PROYECTO DE ETIQUETA**

Xyntha

500 UI

Factor de coagulación VIII

(Recombinante)

PFIZER SRL

Cámara superior: polvo liofilizado para Inyectable. Cámara inferior: 4 ml de Solución al 0,9% de Cloruro de Sodio.

Industria Alemana

Venta bajo receta

Mantener en heladera entre 2°C-8°C. No congelar.

LOTE:

VENCIMIENTO:

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

IF-2018-12407804-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-12407804-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 22 de Marzo de 2018

**Referencia:** 1566-17-4 ROTULO XYNTHA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.03.22 12:47:37 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.22 12:47:37 -03'00'

# ORIGINAL



Proyecto de Rótulo  
XYNTHA Polvo liofilizado para inyectable

Página 1 de 2

## PROYECTO DE ESTUCHE

Xyntha

1000 UI

Factor de coagulación VIII

(Recombinante)

Polvo liofilizado para inyectable

VENTA BAJO RECETA

Industria Alemana

No contiene conservantes

PFIZER SRL

Cada estuche contiene:

Una jeringa prellenada conteniendo: en la cámara superior Factor de coagulación VIII (Recombinante) 1000 UI. Cloruro de sodio, azúcar, L-Histidina, cloruro de calcio dehidratado, polisorbato 80. En la cámara inferior 4 ml de solución al 0,9% de cloruro de sodio.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:** Para administración por infusión IV.

**POSOLOGIA:** Ver prospecto adjunto.

### **CONSERVACIÓN**

Administrar dentro de las 3 horas después de la reconstitución.

Mantener en heladera entre 2°C-8°C. No congelar.

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

Proteger de la luz.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.660

Elaborado por: Vetter Pharma-Fertigung GmbH & co, Ravensburg, Alemania.

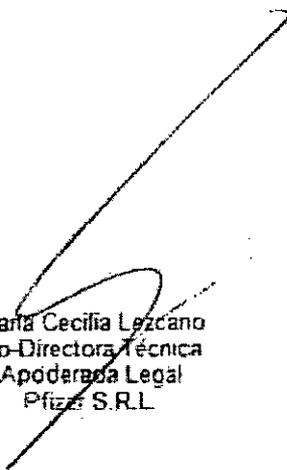
Acondicionado por: Wyeth Fármacos S.A. Algete, España.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

**LOTE**

**VENCIMIENTO**

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

IF-2018-12407754-APN-DECBR#ANMAT

# ORIGINAL



Proyecto de Rótulo  
XYNTHA Polvo liofilizado para inyectable

Página 2 de 2

## PROYECTO DE ETIQUETA

Xyntha

1000 UI

Factor de coagulación VIII

(Recombinante)

**PFIZER SRL**

Cámara superior: polvo liofilizado para inyectable. Cámara inferior: 4 ml de Solución al 0,9% de Cloruro de Sodio.

Industria Alemana

Venta bajo receta

Mantener en heladera entre 2°C-8°C. No congelar.

LOTE:

VENCIMIENTO:

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

IF-2018-12407754-APN-DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-12407754-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 22 de Marzo de 2018

**Referencia:** 1566-17-4 ROTULO XYNTHA

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.03.22 12:47:29 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.22 12:47:29 -03'00'



# ORIGINAL

Proyecto de Prospecto  
XYNTHA Polvo liofilizado para preparar inyectable

Página 1 de 20

**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 VIII (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.

La potencia declarada de Xyntha se basa en el ensayo con sustratos cromogénicos según la Farmacopea Europea, en el cual se ha calibrado el patrón de referencia interno de Wyeth de la potencia del Factor VIII recombinante de acuerdo con la 7ma Norma Internacional de la OMS mediante el ensayo de coagulación en una etapa. Este método de asignación de potencia tiene la finalidad de armonizar Xyntha con el monitoreo clínico utilizando un ensayo de coagulación en una etapa.

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.

LLD\_Arg\_EUSpc\_26Jul2016\_v1

IF-2018-12408162-APN-DECBR#ANMAT

ORIGINAL



**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**

**MECANISMO DE ACCIÓN**

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.

El complejo factor VIII/factor de von Willebrand consiste en dos moléculas (factor VIII y factor de von Willebrand) con funciones fisiológicas diferentes. 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 actividad del factor VIII se encuentra altamente reducida en pacientes con hemofilia A, es por esto que se requiere una terapia de reemplazo. La administración de Xyntha aumenta los niveles plasmáticos del factor VIII y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación en estos pacientes.

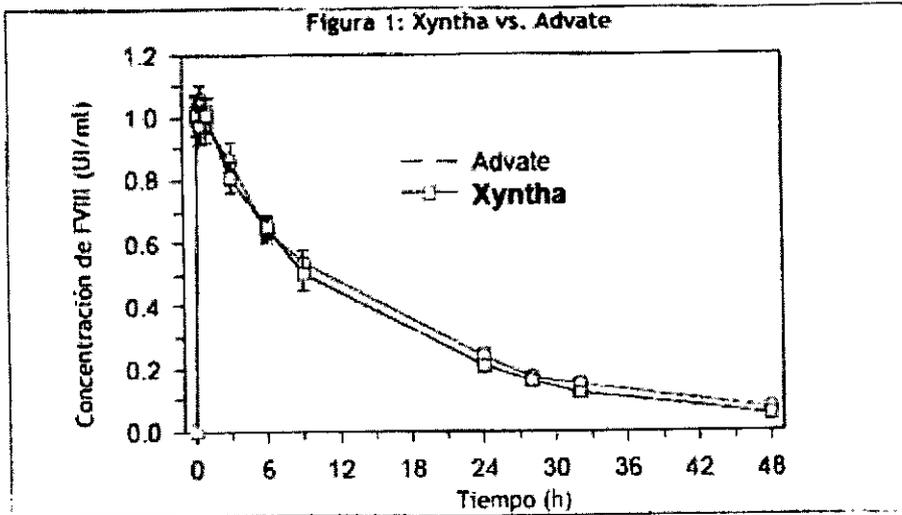
**PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS**

El factor VIII es el factor específico de la coagulación deficiente en pacientes con hemofilia A (hemofilia clásica). La administración de Xyntha, Factor Antihemofílico (Recombinante) [BDDrFVIII] aumenta los niveles plasmáticos del factor VIII y puede corregir transitoriamente el defecto de coagulación en estos pacientes.

**PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**

**Ensayo en una etapa**

En un estudio farmacocinético cruzado para la aprobación del registro, Xyntha demostró ser bioequivalente a otro producto de factor VIII recombinante (rFVIII, Advate®) en 30 pacientes previamente tratados (>12 años) empleando el método de coagulación en una etapa. Las relaciones de las medias geométricas de mínimos cuadrados de Xyntha a Advate® fueron de 100%, 89,8% y 88,0% para el valor de K, AUC<sub>t</sub> y AUC<sub>∞</sub>, respectivamente. Los correspondientes intervalos de confianza del 90% con respecto a las relaciones de las medias geométricas de Xyntha a Advate® se ubicaron dentro de la ventana de bioequivalencia de 80% a 125%, lo cual demuestra una bioequivalencia entre Xyntha y Advate®.



En el mismo estudio, se determinaron los parámetros farmacocinéticos de Xyntha en la visita basal y se siguieron en 25 pacientes previamente tratados ( $\geq 12$  años) después de la administración repetida de Xyntha durante 6 meses. En la determinación basal, después de una única infusión endovenosa de 2 minutos de una dosis de 50 UI/kg de Xyntha, el FVIII:C plasmático aumentó marcadamente con una  $C_{max}$  media ( $\pm DS$ ) de 1,12 ( $\pm 0,19$ ) UI/ml. Luego, la disminución de FVIII:C exhibió características de disposición bifásica. En la fase inicial, la actividad descendió a una velocidad concordante con una distribución relativamente rápida, pero limitada, en el espacio extravascular. El volumen de distribución medio ( $\pm DS$ ) en estado estable fue de 65,1 ( $\pm 35,1$ ) ml/kg. Durante la fase terminal, la velocidad de declinación del FVIII:C fue más lenta que en la fase inicial con una vida media promedio ( $\pm DS$ ) de eliminación terminal de 11,8 ( $\pm 5,1$ ) horas. Se obtuvo un perfil farmacocinético similar después de la administración repetida durante 6 meses. Las relaciones de las medias geométricas de mínimos cuadrados de los parámetros farmacocinéticos de 6 meses a basal fueron de 107%, 100% y 104% para el valor de K,  $AUC_t$  y  $AUC_{\infty}$ , respectivamente. Los correspondientes intervalos de confianza del 90% con respecto a las relaciones del mes 6 al basal de estos parámetros farmacocinéticos estuvieron dentro de la ventana de equivalencia de 80% a 125%. Esto indica que las propiedades farmacocinéticas de Xyntha no sufren variaciones dependientes del tiempo.

**Tabla 3: Estimados de los parámetros farmacocinéticos basales y a los 6 meses de Xyntha en pacientes con hemofilia A previamente tratados**

Visita	$C_{max}$ (UI/ml)	$AUC_t$ (UI-h/ml)	$AUC_{\infty}$ (UI-h/ml)	Valor de K (UI/dl por UI/kg)	Recuperación in vivo (%)
<b>Basal</b>					
Media $\pm$ DS	1,12 $\pm$ 0,19	13,3 $\pm$ 5,2	14,2 $\pm$ 5,5	2,23 $\pm$ 0,39	105 $\pm$ 19
(Min; Max)	(0,59; 1,41)	(4,1; 23,6)	(4,7; 25,0)	(1,19; 2,83)	(53,4; 132)
n	25	25	25	25	25
<b>Mes 6</b>					
Media $\pm$ DS	1,24 $\pm$ 0,42	13,3 $\pm$ 6,7	15,0 $\pm$ 7,5	2,47 $\pm$ 0,84	116 $\pm$ 40
(Min; Max)	(0,65; 2,60)	(5,0; 41,0)	(5,3; 42,0)	(1,29; 5,20)	(59,3; 256)
n	25	25	25	25	25

Abreviaturas:  $AUC_{\infty}$  = área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma desde tiempo cero hasta infinito;  $AUC_t$  = área bajo la curva de concentración-tiempo en plasma desde cero hasta la última concentración mensurable;  $C_{max}$  = concentración máxima; valor de K = recuperación incremental; DS = desviación standard.

ORIGINAL



En un estudio de fase III (Estudio 311) para profilaxis quirúrgica, la farmacocinética de Xyntha fue evaluada durante el manejo perioperatorio de pacientes con hemofilia A que debían someterse a cirugías mayores. En la visita basal, todos los pacientes recibieron una dosis única de Xyntha de aproximadamente 50 UI/kg. En muestras de plasma, la actividad de factor VIII fue analizada utilizando un método de coagulación validado de un paso (OS por sus siglas en Inglés). De los datos obtenidos de 30 pacientes; la media ( $\pm$  desviación estándar) del valor K fue 2,11 ( $\pm$  0,43) UI/dl por UI/kg, y la media ( $\pm$ DS) *in vivo* del valor de recuperación fue 101,0% ( $\pm$ 20%).

**Ensayo cromogénico**

La potencia declarada de Xyntha elaborado por el proceso anterior se basa en el ensayo con sustratos cromogénicos según la Farmacopea Europea, en el cual se ha calibrado el patrón de referencia interno de Wyeth de la potencia del Factor VIII recombinante de acuerdo con la 7ma Norma Internacional de la OMS mediante el ensayo de sustratos cromogénicos.

En un estudio farmacocinético cruzado en dieciocho (18) pacientes previamente tratados que utilizó el ensayo cromogénico, la vida media promedio circunante de Xyntha elaborado por el proceso anterior fue de 14,8  $\pm$  5,6 horas (rango: 7,6 - 28,5 horas), no observándose una diferencia estadísticamente significativa con el Factor Antihemofílico (Humano) derivado del plasma (FAHdp), cuya vida media promedio fue de 13,7  $\pm$  3,7 horas (rango: 8,8 - 25,1 horas). La recuperación incremental (valor de K) media de Xyntha elaborado por el proceso anterior en plasma fue de 2,4  $\pm$  0,4 UI/dl por UI/kg (rango: 1,9-3,3 UI/dl por UI/kg). Este valor fue similar a la recuperación incremental media observada en plasma para el FAHdp que fue de 2,3  $\pm$  0,3 UI/dl por UI/kg (rango: 1,7 - 2,9 UI/dl por UI/kg). En estudios clínicos complementarios con Xyntha elaborado por el proceso anterior, se determinaron los parámetros farmacocinéticos mediante el ensayo cromogénico en pacientes previamente tratados y en pacientes sin tratamiento previo. En los pacientes previamente tratados (n=101; mediana de edad 26  $\pm$  12 años), Xyntha elaborado por el proceso anterior, demostró una recuperación de 2,4  $\pm$  0,4 UI/dl por UI/kg (rango: 1,1 a 3,8 UI/dl por UI/kg) en la Semana 0. En las determinaciones realizadas durante 4 años de tratamiento (Mes 3 [n=90], Mes 6 [n=87], Mes 12 [n=88], Mes 24 [n=70], Mes 36 [n=64] y Mes 48 [n=52]), la recuperación incremental media fue reproducible y osciló entre 2,3 y 2,5 UI/dl por UI/kg. Un subgrupo de 37 pacientes del estudio presentaron perfiles farmacocinéticos evaluables en la medición basal y a los 12 meses. Los intervalos de confianza del 90% para las relaciones de los valores medios de AUCT, AUC<sub>t</sub> y valor de K del Mes 12 a basal se ubicaron bien dentro de la ventana de bioequivalencia de 80% a 125%, que demuestra la estabilidad de estos parámetros farmacocinéticos durante 1 año. En pacientes no tratados con anterioridad (n=59; mediana de edad 10  $\pm$  8,3 meses), Xyntha elaborado por el proceso anterior, exhibió una recuperación media de 1,5  $\pm$  0,6 UI/dl por UI/kg (rango: 0,2 a 2,8 UI/dl por UI/kg) en la Semana 0. La recuperación incremental media en pacientes no tratados con anterioridad se mantuvo estable en el transcurso del tiempo (5 visitas durante un periodo de 2 años) y osciló entre 1,5 y 1,8 UI/dl por UI/kg de Xyntha elaborado por el proceso anterior. El modelo farmacocinético de poblaciones empleando los datos de 44 pacientes sin tratamiento previo condujo a una vida media promedio estimada de Xyntha elaborado por el proceso anterior en pacientes sin tratamiento previo de 8,0  $\pm$  2,2 horas.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos medios del factor VIII en 37 pacientes previamente tratados con perfiles farmacocinéticos basales y a los 12 meses después de una infusión rápida de Xyntha, en una dosis de 50 UI/kg

Parámetro	C <sub>max</sub> (UI/ml)	AUC <sub>t</sub> (h*UI/ml)	Vida media (h)	AUC <sub>∞</sub> (h*UI/ml)	Clearance (ml/h/kg)	Tiempo medio de permanencia (h)	V <sub>ss</sub> (ml/kg)	Valor de K (UI/dl/UI/kg)
Basal								
Media	1,17	13,6	10,6	15,4	3,53	15,0	50,9	2,34
DS	0,24	3,4	2,5	4,5	1,03	3,4	13,0	0,49
Min	0,55	6,0	6,8	7,6	1,78	9,8	36,9	1,10
Max	1,90	21,1	17,2	28,1	6,60	24,7	99,0	3,80
Parámetro	C <sub>max</sub>	AUC <sub>t</sub>	Vida	AUC <sub>∞</sub>	Clearance	Tiempo	V <sub>ss</sub>	Valor de K

# ORIGINAL



	(UI/ml)	(h*UI/ml)	media (h)	(h*UI/ml)	(ml/h/kg)	medio de permanencia (h)	(ml/kg)	(UI/dl/UI/kg)
<b>Mes. 12</b>								
Media	1,20	14,0	11,4	16,5	3,37	16,1	51,1	2,40
DS	0,29	4,7	3,5	5,7	1,08	4,6	11,4	0,58
Min	0,84	7,8	6,6	8,8	1,49	9,7	21,3	1,67
Max	2,31	32,4	20,1	33,5	5,66	27,8	83,2	4,61

### 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 a la respuesta clínica del paciente. En presencia de un inhibidor, podrán ser necesarias dosis más elevadas o tratamiento alternativo adecuado. No se ha evaluado en estudios clínicos el ajuste posológico en pacientes con disfunción renal o hepática.

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 periodo indicado, según lo señalado en la siguiente tabla.

# ORIGINAL



Tipo de hemorragia	Nivel requerido de Factor VIII (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas) / Duración del tratamiento (días)
<b>Menor</b> 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
<b>Moderada</b> 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.
<b>Mayor</b> 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.

#### ***Pósología para prevención***

Xyntha ha sido administrado en forma profiláctica en dosis de  $30 \pm 5$  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.

*[Handwritten signature and stamp]*  
ANMAT  
SECRETARÍA DE ESTADO  
COMISIÓN NACIONAL DE SEGURIDAD DE LOS FARMACOS Y ALIMENTOS

ORIGINAL



*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%). Los productos de administración parenteral deberán ser inspeccionados para buscar partículas extrañas o decoloración antes de su administración, siempre y cuando la solución y el contenedor lo permitan.

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. Además la solución debe ser tomada del frasco ampolla utilizando el adaptador del vial.

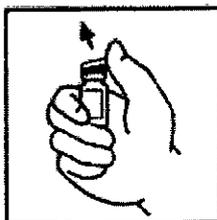
Lávese siempre las manos antes de realizar los siguientes procedimientos. Utilice métodos libre de gérmenes durante la preparación.

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.

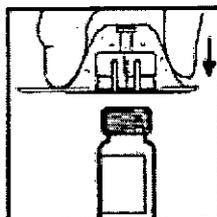
Xyntha se administra por inyección intravenosa después de su disolución con el diluyente suministrado (cloruro de sodio al 0,9%) en la jeringa precargada.

**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.

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.



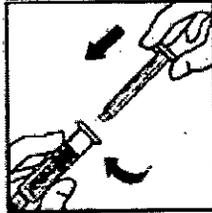
3. Limpie la parte superior del frasco-ampolla con la gasa embebida en alcohol proporcionada, o utilice otra solución antiséptica y déjela secar. Una vez limpio, no toque el tapón de goma con las manos ni permita que toque ninguna superficie.
4. Desprenda la cubierta del envase del adaptador del frasco-ampolla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



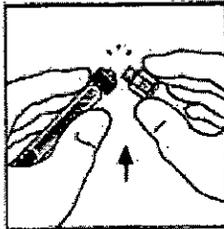
# ORIGINAL



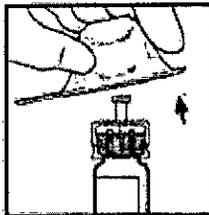
6. Tome las aletas del émbolo como se ilustra en la figura. Evite tocar la parte central del émbolo. Inserte el extremo roscado del émbolo dentro de la jeringa del diluyente empujándolo y enroscándolo firmemente hasta que esté bien fijo.



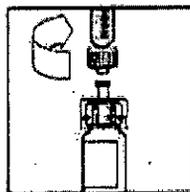
7. Separe el capuchón inviolable de punta plástica de la jeringa del diluyente partiéndolo por la perforación. Esto se logra doblando el capuchón hacia abajo y hacia arriba hasta que se rompa la perforación. No toque el interior del capuchón ni la punta de la jeringa. Es posible que necesite volver a 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.

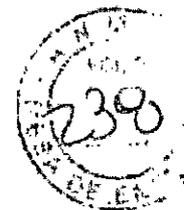


8. Retire el envase del adaptador y descártelo.



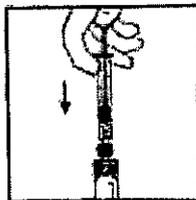
9. Coloque el frasco ampolla sobre una superficie plana. Conecte la jeringa del diluyente al adaptador del frasco-ampolla insertando la punta de la jeringa en la abertura del adaptador mientras empuja y gira con firmeza la jeringa en el sentido de las agujas del reloj hasta que esté bien fija.



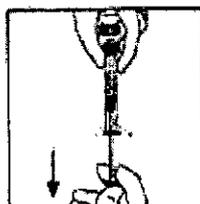


# ORIGINAL

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.  
Nota: 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.--
12. Con el émbolo aún bien presionado, invierta el frasco-ampolla y tire del émbolo lentamente para pasar toda la solución a la jeringa.



13. Separe la jeringa del adaptador del frasco-ampolla tirando y desenroscando suavemente la jeringa. 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)

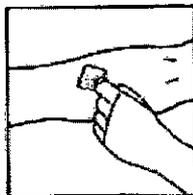
Usted debe inyectarse Xyntha según las indicaciones de su médico o enfermera especialistas en hemofilia. Una vez que haya aprendido como auto-administrarse la infusión, puede seguir las instrucciones de este prospecto.

Lávese siempre las manos antes de realizar los siguientes procedimientos. Debe utilizar métodos asépticos durante la administración de la inyección.

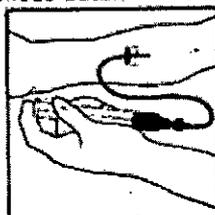
Xyntha debe administrarse con la jeringa prellenada con diluyente incluida en el envase o con una jeringa plástica estéril con cierre Luer descartable. Además, la solución debe extraerse del frasco-ampolla con el adaptador del frasco-ampolla.

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.

# ORIGINAL



3. Inserte la aguja conectada a la tubuladura del equipo de infusión en la vena como lo instruyó su médico o enfermera especializado y retire el torniquete. Elimine el aire en la tubuladura del equipo de infusión con la jeringa. Infunda el producto reconstituido Xyntha durante varios minutos. El nivel donde usted se sienta más cómodo determinará la velocidad de infusión.



Después de inyectar Xyntha, extraiga el equipo de infusión y descártelo. La cantidad de producto que quede en el equipo de infusión no afectará su tratamiento. Descarte la solución sobrante no utilizada, los frascos-ampolla vacíos y las agujas y jeringas utilizadas en un recipiente para material punzocortante apto para arrojar desechos que podrían lastimar a otras personas si no son tratados en la forma debida.

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

En ausencia de estudios de incompatibilidad, Xyntha reconstituido no deberá administrarse en la misma tubuladura o frasco con otros productos farmacéuticos. Los componentes del equipo de infusión incluidos en este envase son compatibles para la administración con Xyntha.

La solución reconstituida de Xyntha no contiene conservantes y deberá emplearse dentro de las 3 horas de su reconstitución.

Xyntha, una vez reconstituido, contiene polisorbato-80, que aumenta la velocidad de extracción de di-(2-etilhexil)ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Esto deberá tenerse en cuenta durante la preparación y administración de Xyntha, así como también el tiempo transcurrido dentro de un envase de PVC después de la reconstitución. Es importante que las recomendaciones en "Posología y Forma de Administración" se sigan estrictamente.

PELDER S.R.L.  
FARMACIA DE S...

ORIGINAL



**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.

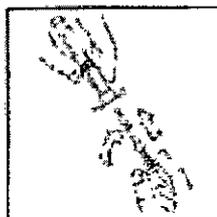
**Nota:** Si usted emplea más de una jeringa prellenada de Xyntha por inyección, cada jeringa debe ser reconstituida según las siguientes instrucciones. Para sacar el contenido reconstituido de cada jeringa, se puede utilizar una jeringa de 10 cc o una jeringa más grande con cierre luer (no incluido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

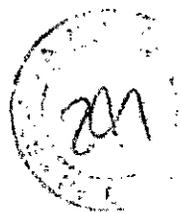
1. Deje que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente.
2. Extraiga los componentes del kit de la jeringa prellenada de Xyntha y deposítelos en una superficie limpia, y asegúrese de que tiene todos los materiales que va a necesitar.
3. Sujete el émbolo como se muestra en el diagrama. Evite 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).



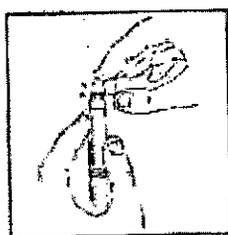
**Nota:** Durante el proceso de reconstitución, es importante mantener la jeringa prellenada de Xyntha en posición vertical (con el polvo encima de la solución clara) para prevenir posibles fugas.

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

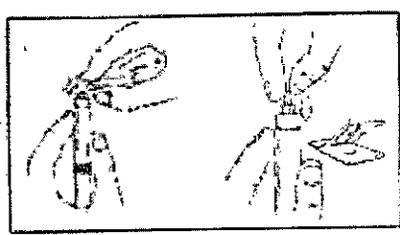
FORNITR S.P.A.



# ORIGINAL

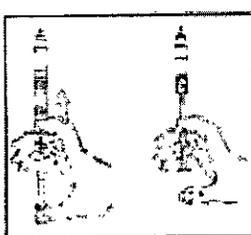


5. Retire el tapón azul estéril de ventilación de su envase. Mientras sujeta la jeringa prellenada de Xyntha en posición vertical, retire el tapón de goma gris y sustitúyalo con el tapón de protección azul para ventilación. Este tapón de ventilación tiene pequeños orificios que permiten que el aire escape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

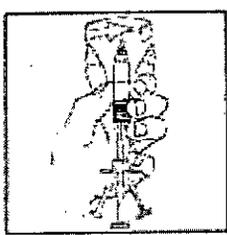


6. Empuje el émbolo lenta y cuidadosamente hasta que los dos émbolos de la jeringa prellenada choquen, y todo el disolvente sea transferido a la cámara superior que contiene el polvo de Xyntha.

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



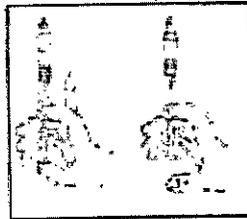
7. Con la jeringa prellenada de Xyntha en posición vertical, agítela cuidadosamente varias veces hasta que el polvo se disuelva.



*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.

# ORIGINAL

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).



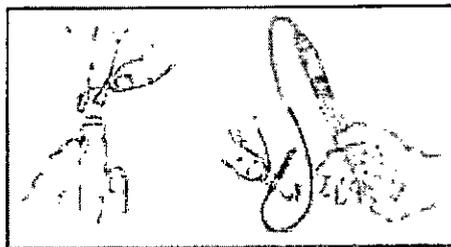
**Nota:**

- 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 a 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.
- Xyntha, una vez reconstituido, contiene polisorbato-80, que aumenta la velocidad de extracción de di-(2- etilhexil)ftalato (DEHP) del cloruro de polivinilo (PVC). Esto deberá tenerse en cuenta durante la preparación y administración de Xyntha, así como también el tiempo transcurrido dentro de un envase de PVC después de la reconstitución. Es importante que las recomendaciones en "Posología y Forma de Administración" se sigan estrictamente.

**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.

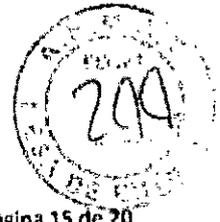
1. Retire el tapón de protección azul para la ventilación y acople firmemente el dispositivo de infusión en la jeringa prellenada de Xyntha.



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.
4. Infunda el producto reconstituido Xyntha durante varios minutos. El nivel donde usted se sienta más cómodo determinará la velocidad de infusión.



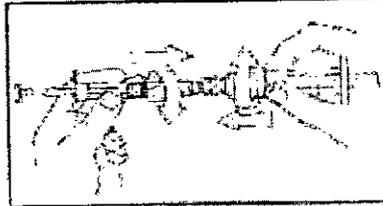
# ORIGINAL



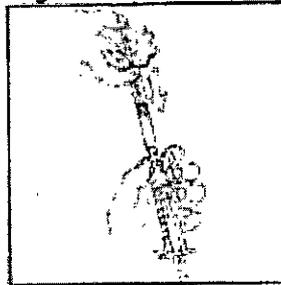
Proyecto de Prospecto  
XYNTHA Polvo liofilizado para preparar Inyectable

Página 15 de 20

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.

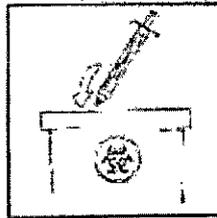


4. Con la jeringa prellenada de Xyntha en la parte de arriba, empuje lentamente el émbolo hasta que el contenido se vacíe dentro de la jeringa de 10 ml o una jeringa más grande de cierre tipo luer.

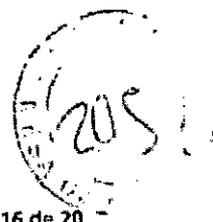


5. Retire la jeringa prellenada de Xyntha y repita los procedimientos 3 y 4 para reconstituciones adicionales de jeringas.
6. Retire el conector de jeringa luer-to-luer de la jeringa de 10 cc o de la jeringa más grande de cierre luer y conecte el sistema de perfusión, según se describe más arriba en 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.



# ORIGINAL



## CONTRAINDICACIONES

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

Xyntha no ha sido estudiado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a las proteínas de hámster y puede estar contraindicado en estos pacientes.

## ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### Advertencias y Precauciones Serias

- Al igual que con todo producto proteico endovenoso, reacciones de hipersensibilidad tipo alérgicas pueden aparecer. Los pacientes deben ser informados de los signos tempranos de hipersensibilidad (incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias e hipotensión) y anafilaxia.
- Si aparece alergia o reacciones anafilácticas, la administración de Xyntha debe ser suspendida inmediatamente, y dar atención médica adecuada, que puede incluir tratamiento para el shock. Se debe aconsejar a los pacientes que discontinúen el producto y que se contacten con su médico o que busquen atención médica inmediata dependiendo del tipo/severidad de la reacción, si aparecen alguno de los síntomas.
- Se ha detectado desarrollo de anticuerpos neutralizantes de la actividad en pacientes tratados con productos que contienen factor VIII. Como con todos los productos de coagulación factor VIII, los pacientes deben ser monitoreados por el desarrollo de inhibidores que deben ser titulados en unidades Bethesda (BUs por sus siglas en inglés) utilizando métodos biológicos apropiados. Si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de actividad del factor VIII, o no se puede controlar la hemorragia con una dosis adecuada, deberá realizarse un análisis que determine la concentración de inhibidores del factor VIII.

### Generales

Se recomienda, siempre que sea posible, registrar el número de lote del producto cada vez que se administre Xyntha a los pacientes

### Efectos sobre la capacidad para conducir y emplear maquinarias

No se han llevado a cabo estudios sobre la capacidad para conducir automóviles o utilizar maquinarias.

### Carcinogénesis y Mutagénesis

Xyntha ha demostrado ser no mutagénico en el ensayo de micronúcleos de ratas. No se han llevado a cabo otros estudios de mutagenicidad ni investigaciones sobre carcinogénesis, daño a la fertilidad o desarrollo fetal.

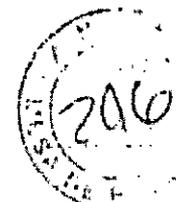
### Interacciones entre fármacos

No se han llevado a cabo estudios formales de interacción medicamentosa con Xyntha. No se conocen interacciones con otros productos medicinales.

### Anticuerpos

Los pacientes tratados con productos que contienen factor VIII de coagulación pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes de la actividad (inhibidores). La formación de inhibidores es más frecuente al principio del tratamiento en pacientes no tratados con anterioridad, pero también se han observado inhibidores en pacientes que ya han recibido grandes cantidades de productos con factor VIII. Los pacientes tratados con productos con factor VIII de coagulación, incluido Xyntha, deben ser controlados periódicamente por posible desarrollo de inhibidores del factor VIII. Además, si no se alcanza el nivel plasmático de actividad esperada del factor VIII o no se puede controlar la hemorragia con la dosis adecuada, 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

ORIGINAL



lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento en dichos pacientes debe estar dirigido por médicos especialistas en la atención de pacientes con hemofilia.

**Sensibilidad/Resistencia**

Al igual que con todo producto proteico endovenoso, es posible la aparición de reacciones alérgicas de hipersensibilidad. Se deberá informar a los pacientes de los signos o síntomas iniciales de las reacciones de hipersensibilidad tales como urticaria (erupción con prurito), urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia.

En caso de reacciones alérgicas o anafilácticas, se deberá suspender inmediatamente la administración de Xyntha e instituir el tratamiento clínico adecuado, que podrá incluir tratamiento para el shock. Se deberá advertir a los pacientes que si manifiestan alguno de estos síntomas deben interrumpir la administración del producto y consultar a su médico especialista en hemofilia y/o concurrir de inmediato a una guardia, según el tipo y severidad de la reacción o si alguno de estos síntomas ocurren.

**Poblaciones especiales**

**Embarazo y Lactancia:**

No se han llevado a cabo estudios de reproducción y en período de lactancia en animales con Xyntha. Debido a que la hemofilia A es poco frecuente en las mujeres, no se dispone de experiencia con respecto al empleo del factor VIII durante el embarazo. No se sabe si la droga se excreta dentro de la leche materna. Debido a que la hemofilia A es poco frecuente en mujeres, no se dispone de experiencia con respecto al empleo del factor VIII durante la lactancia. Xyntha deberá administrarse a mujeres embarazadas y a mujeres en período de lactancia únicamente si los beneficios justifican los riesgos.

**Niños:**

La seguridad de Xyntha ha sido estudiada en niños y adolescentes previamente tratados (n=18, edad 12-16 años en un estudio pivotal y n=49, edad 7-16 años en un estudio soporte). En un estudio pivotal, los datos de eventos adversos de los pacientes que eran ≤ 16 años de edad fueron comparados con los datos de aquellos mayores de 16 años de edad. Dieciocho (18) pacientes eran ≤ 16 años de edad y 76 fueron > de 16 años de edad. La exposición fue similar para los pacientes en los dos grupos etarios. Los eventos adversos emergentes del tratamiento fueron similares en severidad e incidencia en ambos grupos. Se están realizando estudios clínicos que evalúan el uso de moroctocog alfa (Xyntha) en niños menores de 6 años de edad y en niños menores de 12 años de edad.

**Ancianos: (≥ 65 años):**

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 realizados con productos con factor VIII 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 ≥ 65 años deberá ser individualizada.

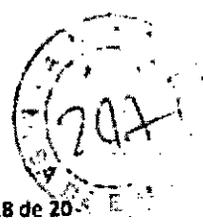
**INTERACCIONES**

No se conocen interacciones con otros productos medicinales.

**REACCIONES ADVERSAS**

Tabla 1: Reacciones adversas por sistema corporal	
Sistema Corporal Incidencia por Infusión	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema hemolinfático Raras (≥0,01% y <0,1%)	Inhibición del factor VIII
Organismo en general Raras (≥0,01% y <0,1%) Muy raras (<0,01%)	Astenia, pirexia Escalofríos, sensación de frío

ORIGINAL



**Tabla 1: Reacciones adversas por sistema corporal**

Sistema Corporal	Reacciones Adversas
<b>Incidencia por Infusión</b>	
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Muy raras (<0,01%)	Angina de pecho, taquicardia
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy raras (<0,01%)	Mareos, aumento del sudor, somnolencia, rubor, neuropatía
Raras (≥0,1% y <1%)	Cefalea
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>	
Muy raras (<0,01%)	Hipotensión, palpitaciones, anorexia, elevación de aminotransferasas y CPK
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>	
Muy raras (<0,01%)	Mialgia
<b>Trastornos vasculares</b>	
Raras (≥0,01% y <0,1%)	Vasodilatación
Muy raras (<0,01%)	Sangrado/hematoma, tromboflebitis
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy raras (<0,01%)	Tos, disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Raras (≥0,01% y <0,1%)	Diarrea, náuseas, vómitos
Muy raras (<0,01%)	Dolor abdominal
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Muy raras (<0,01%)	Bilirrubina elevada
<b>Piel</b>	
Raras (≥0,01% y <0,1%)	Ronchas
Muy raras (<0,01%)	Prurito, erupción, urticaria
<b>Sentidos</b>	
Muy raras (<0,01%)	Perversión del gusto (gusto alterado)
<b>Trastornos generales y en el sitio de la administración</b>	
Muy raras (<0,01%)	Reacción en el sitio de la inyección, complicaciones en el catéter de acceso venoso permanente, inflamación en el sitio de la inyección, dolor en el sitio de la inyección

a. Esta tabla presenta la frecuencia de inhibidores del factor VIII por infusión. La incidencia de inhibidores de factor VIII por paciente se describe a continuación en las narrativas de cada estudio

La reacción adversa emergente del tratamiento informada más frecuentemente fue cefalea. La mayoría de las reacciones adversas comunicadas fueron consideradas de severidad leve o moderada. Además, como con todo producto proteico endovenoso, pueden presentarse reacciones alérgicas de hipersensibilidad. Las manifestaciones de reacciones de hipersensibilidad pueden incluir urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxia. Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) contra el factor VIII. Si tal fuera el caso, el cuadro se manifestará por sí solo como una respuesta clínica insuficiente o un rendimiento inesperadamente bajo de la actividad plasmática del factor VIII. En estos casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia. Se han recibido informes de falta de efecto, principalmente en pacientes bajo tratamiento preventivo, durante los estudios clínicos y en la experiencia post-venta. Se ha informado de falta de efecto y/o reducida recuperación del factor VIII en pacientes con inhibidores pero también en pacientes en los que no se detectó presencia de inhibidores. La falta de efecto se describió como sangrado en articulaciones afectadas, sangrado en nuevas articulaciones o una sensación subjetiva por el paciente de nuevo comienzo de sangrado. A los efectos de asegurar una respuesta terapéutica satisfactoria es importante AJUSTAR Y

ORIGINAL

298

CONTROLAR EN FORMA INDIVIDUAL la dosis de Xyntha para cada paciente, especialmente al iniciar el tratamiento con Xyntha (véase "Advertencias y Precauciones" y "Posología y Forma de Administración"). Si se produjera alguna reacción considerada como relacionada con la administración de Xyntha, deberá reducirse la velocidad de infusión o suspenderla, según lo dictado por la respuesta del paciente.

En un estudio clínico, 32 de 101 (32%) pacientes sin tratamiento previo tratados con Xyntha desarrollaron inhibidores: 16 de 101 (16%) con títulos >5 Unidades Bethesda (UB) y 16 de 101 (16%) con títulos <5 UB. La mediana de días de exposición antes del desarrollo de inhibidores en estos pacientes fue de 12 días (rango 3-49 días). De los 16 pacientes con alta respuesta, 15 recibieron tratamiento de inmunotolerancia (IT). Once (11) de estos pacientes presentaron un título <0,6 UB en el último análisis disponible luego de la IT. Además, el tratamiento de IT se inició en 10 de los 16 pacientes con títulos bajos (≤5 UB), 9 de los cuales presentaban títulos <0,6 UB en su última evaluación. Por lo tanto, la IT tuvo una eficacia global del 80% (20/25), 73% para los pacientes con respuesta alta y 90% para los pacientes con respuesta baja. Cinco (5) de los 6 pacientes restantes con respuesta baja que no recibieron IT también exhibieron títulos <0,6 UB en su última evaluación.

En un estudio clínico con Xyntha, uno de 113 (0,9%) pacientes previamente tratados en los que se evaluó la eficacia en episodios hemorrágicos, desarrolló un inhibidor de título alto. El desarrollo de inhibidores en este paciente se produjo al mismo tiempo que el desarrollo de gammapatía monoclonal de significación incierta. El paciente tenía inicialmente un inhibidor de título bajo emergente del tratamiento en un laboratorio local a los 98 días de exposición, el cual fue confirmado en 2 UB en el laboratorio central a los 113 días de exposición. Luego de 18 meses de tratamiento continuo con Xyntha, el nivel del inhibidor aumentó a alrededor de 13 UB y un episodio hemorrágico no respondió al tratamiento con Xyntha.

En un estudio pivotal de fase 3, en el que pacientes con hemofilia A previamente tratados recibieron Xyntha como tratamiento preventivo de rutina o a demanda, 94 pacientes recibieron por lo menos una dosis de Xyntha, obteniéndose un total de 6775 infusiones. En este estudio, la incidencia de inhibidores del factor VIII contra Xyntha fue el criterio número uno de evaluación de la seguridad. Se observaron 2 pacientes con inhibidores transitorios de títulos bajos entre los 94 pacientes (2,1%). Mediante un análisis estadístico Bayesiano, se utilizaron los resultados de este estudio para actualizar los resultados de los estudios complementarios anteriores con Xyntha en pacientes previamente tratados. Este análisis Bayesiano indica que el índice de inhibidores (verdaderos) de Xyntha en la población fue inferior al valor aceptable predefinido de 4,4%; el estimado del límite superior del 95% del índice de inhibidores verdaderos, fue de 4,07.

Se recibieron informes espontáneos post-comercialización de inhibidores de título alto en pacientes tratados con anterioridad.

Veinte de 113 (18%) pacientes previamente tratados (PPT) presentaron un incremento de anticuerpos anti-CHO (Chinese hamster ovary, línea celular fuente de factor VIII en Xyntha) sin efecto clínico aparente. Seis de 113 (5,3%) de PPTs tuvieron un aumento de título de anticuerpos IgG anti-ratón, sin efecto clínico aparente.

#### **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

# ORIGINAL



Proyecto de Prospecto  
XYNTHA Polvo liofilizado para preparar inyectable

Página 20 de 20

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° 49660

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

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: 26-Jul-2016

LLD\_Arg\_EUSpc\_26Jul2016\_v1

IF-2018-12408162-APN-DECBR#ANMAT

página 20 de 20



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2018-12408162-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Jueves 22 de Marzo de 2018

**Referencia:** 1566-17-4 PROSPECTO

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 20 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2018.03.22 12:48:33 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.22 12:48:35 -03'00'