

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AFSTYLA 250 UI, polvo y disolvente para solución inyectable.

AFSTYLA 500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable.

AFSTYLA 1.000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable.

AFSTYLA 1.500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable.

AFSTYLA 2.000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable.

AFSTYLA 2.500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable.

AFSTYLA 3.000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

AFSTYLA 250 UI, polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 250 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = lonoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 100 UI/ml de rVIII de cadena única.

AFSTYLA 500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 500 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = lonoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 200 UI/ml de rVIII de cadena única.

AFSTYLA 1.000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 1.000 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = lonoctocog alfa). Después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 400 UI/ml de rVIII de cadena única.

AFSTYLA 1.500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 1.500 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = lonoctocog alfa). Después de la reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 300 UI/ml de rVIII de cadena única.

AFSTYLA 2.000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 2.000 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = lonoctocog alfa). Después de la reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 400 UI/ml de rVIII de cadena única.

AFSTYLA 2.500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 2.500 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = lonoctocog alfa). Después de la reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 500 UI/ml de rVIII de cadena única.

AFSTYLA 3.000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable

Cada vial contiene nominalmente 3.000 UI de factor VIII de coagulación recombinante de cadena única (rVIII de cadena única, DCI = lonoctocog alfa). Después de la reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 600 UI/ml de rVIII de cadena única.

La potencia (UI) se determina utilizando el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea. La actividad específica de AFSTYLA es de 7.400 a 16.000 UI/mg de proteína.

AFSTYLA es un factor VIII humano recombinante de cadena única producido en células de ovario de hámster chino (CHO). Es una construcción en la que se han eliminado la mayor parte del dominio B de tipo no mutado y 4 aminoácidos del dominio a3 ácido adyacente (aminoácidos 765 a 1652 del factor VIII de longitud completa) del factor VIII de longitud completa.

El enlace recién formado de la cadena pesada y ligera del factor VIII proporciona un nuevo sitio de N-glicosilación. Como se ha eliminado el punto de escisión de la furina presente en el factor VIII no mutado entre el dominio B y el dominio a3, AFSTYLA se expresa como una molécula de factor VIII de cadena única.

Excipiente con efecto conocido:

AFSTYLA 250, 500 y 1.000 UI (2,5 ml de disolvente)
Cada vial contiene 17,5 mg (0,76 mmol) de sodio.

AFSTYLA 1.500, 2.000, 2.500 y 3.000 UI (5 ml de disolvente)
Cada vial contiene 35 mg (1,52 mmol) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo o masa friable de color blanco o ligeramente amarillento y disolvente para solución inyectable transparente e incoloro.

pH: 6,6-7,3

Osmolalidad: 500 - 600 mOsm/kg

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII).

AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Supervisión del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda controlar adecuadamente los niveles de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las inyecciones. Las respuestas de los pacientes al factor VIII pueden variar, lo cual demuestra que posee distintas semividas y recuperaciones. Puede que la dosis basada en el peso corporal se deba ajustar en pacientes con peso insuficiente o sobrepeso. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión la terapia de sustitución mediante análisis de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

Al utilizar un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) *in vitro* para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII plasmático pueden verse significativamente afectados tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También se pueden producir discrepancias significativas entre los resultados obtenidos en el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y los obtenidos en el ensayo cromogénico según la Farmacopea Europea. Esto resulta especialmente importante cuando se cambia el laboratorio o los reactivos que se utilizan en el ensayo.

La actividad del factor VIII plasmático en los pacientes que reciben AFSTYLA con un ensayo cromogénico o un ensayo de coagulación de una etapa se debe controlar para orientar la dosis administrada y la frecuencia de las inyecciones repetidas. El resultado del análisis cromogénico refleja con más precisión el potencial hemostático clínico de AFSTYLA, por lo que es el método preferido. El resultado del ensayo de coagulación de una etapa subestima el nivel de actividad del factor VIII en comparación con el resultado del ensayo cromogénico en aproximadamente un 45%. Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y el alcance de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el actual estándar concentrado de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con un Estándar Internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

La asignación de potencia se determina mediante un ensayo de sustratos cromogénicos. Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorizar mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:

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

La dosis que debe administrarse y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los episodios hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII necesario (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
<u>Hemorragia</u>		
Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o hemorragia de la cavidad oral	20 - 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva como lo indicará la desaparición del dolor o la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, hemorragia muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
<u>Cirugía</u>		
Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Inyectar cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
<u>Cirugía mayor</u>	80 - 100 (pre- y posoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

Tratamiento profiláctico

La pauta de tratamiento inicial recomendada es de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. La pauta se puede ajustar en función de la respuesta del paciente.

Población pediátrica

La pauta de tratamiento inicial recomendado en niños (de 0 a < 12 años de edad) es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. Puede que en los niños < 12 años se requieran dosis más frecuentes o más altas debido al mayor aclaramiento que se presenta en este grupo de edad.

En los adolescentes con 12 o más años de edad, las dosis recomendadas son las mismas que para los adultos (ver la sección 5.2).

Población de edad avanzada

En los estudios clínicos de AFSTYLA, no se incluyeron sujetos mayores de 65 años.

Forma de administración

Vía intravenosa.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

La preparación reconstituida debe inyectarse lentamente a una velocidad de inyección máxima de 10 ml/min que sea cómoda para el paciente.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Reacción alérgica conocida a las proteínas de hámster.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del producto administrado deben registrarse claramente.

Hipersensibilidad

Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con AFSTYLA. El medicamento contiene restos de proteínas de hámster. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad, se debe aconsejar a los pacientes que interrumpan inmediatamente el uso del medicamento y que contacten con su médico. Se debe informar a los pacientes de los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad como ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, sibilancias, hipotensión y anafilaxia.

En el caso de los pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, se puede considerar administrar premedicación adecuada.

En caso de choque, se debe implementar el tratamiento médico convencional para el choque.

Inhibidores

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

La relevancia clínica del desarrollo de inhibidores dependerá del título de inhibidores, a saber: un título bajo de inhibidores entraña un menor riesgo de obtener una respuesta clínica insuficiente que un título alto.

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

El tratamiento de tales pacientes debe estar dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia y los inhibidores del factor VIII.

Pruebas analíticas de control

Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente (ver sección 4.2).

Acontecimientos cardiovasculares

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

Complicaciones relacionadas con el catéter

Si se necesita un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, como infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar de inserción del catéter.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene hasta 35 mg de sodio por vial, equivalente a 1,8% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones incluidas se aplican tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha notificado ninguna interacción entre los productos con factor VIII de coagulación humano y otros medicamentos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con factor VIII. Como la hemofilia A es poco frecuente en las mujeres, no se dispone de experiencia clínica sobre el uso del factor VIII durante el embarazo y la lactancia. Por lo tanto, el factor VIII solo debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de AFSTYLA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En raras ocasiones, se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (como angioedema, quemazón y escozor en la zona de inyección, escalofríos, sofocos, urticaria generalizada, cefalea, ronchas, hipotensión, letargia, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos y sibilancias) con el uso de productos de factor VIII, que en algunos casos pueden evolucionar hasta anafilaxia grave (incluido choque).

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

Tabla de reacciones adversas

La tabla que se presenta a continuación sigue la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (nivel de SOC, por sus siglas en inglés y término preferido). Las frecuencias de la tabla siguiente se observaron en estudios clínicos terminados en pacientes tratados previamente con hemofilia A grave.

Las frecuencias se han evaluado por paciente según la convención siguiente: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Inhibición del factor VIII	Poco frecuente (PTP)* Muy frecuente (PUPs) *
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción cutánea	Frecuente
	Eritema	Poco frecuente
	Prurito	Poco frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre	Frecuente
	Dolor en la zona de inyección	Poco frecuente
	Escalofríos	Poco frecuente
	Sensación de calor	Poco frecuente

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

Población pediátrica

No se han observado diferencias específicas debidas a la edad en las reacciones adversas entre los sujetos pediátricos y los sujetos adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

En un ensayo clínico finalizado se informó de un paciente que recibió más del doble de la dosis prescrita de AFSTYLA experimentó mareo, sensación de calor y prurito que no se consideró relacionado con AFSTYLA sino más probablemente a la administración simultánea de un analgésico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos: factor VIII de coagulación sanguínea.
Código ATC: B02BD02

Mecanismo de acción

AFSTYLA (DCI: lonoctocog alfa) es una proteína humana recombinante que sustituye al factor VIII de coagulación que falta y que es necesario para una hemostasia efectiva. AFSTYLA es un polipéptido de cadena única truncado de dominio B que permite una unión covalente para enlazar las cadenas pesadas y ligeras del factor VIII. AFSTYLA ha demostrado una mayor afinidad

relativa por el factor de von Willebrand. AFSTYLA ha demostrado mayor afinidad von Willebrand en relación con el factor VIII recombinante de longitud completa. El factor von Willebrand estabiliza el factor VIII y lo protege de la degradación. AFSTYLA activado presenta una secuencia de aminoácidos idéntica al factor VIIIa endógeno.

Efectos farmacodinámicos

El complejo factor VIII/factor von Willebrand está formado por dos moléculas (factor VIII y factor von Willebrand) con funciones fisiológicas distintas. Cuando se perfunde en un paciente hemofílico, el factor VIII se une al factor von Willebrand en la circulación del paciente. El factor VIII activado actúa como un cofactor del factor IX activado que acelera la conversión de factor X en factor X activado. El factor X activado convierte la protrombina en trombina. Seguidamente, la trombina convierte el fibrinógeno en fibrina y se puede formar un coágulo.

La hemofilia A es una alteración hereditaria ligada al cromosoma X de la coagulación de la sangre causada por una disminución de los niveles de factor VIII que da lugar a un sangrado profuso en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. La terapia de sustitución, aumenta los niveles plasmáticos de factor VIII, lo cual permite corregir temporalmente la deficiencia del factor y la tendencia al sangrado.

Eficacia clínica y seguridad

Población adulta y adolescente de 12 a 65 años de edad

El estudio 1001 determinó la eficacia y la seguridad en la prevención de acontecimientos hemorrágicos en el tratamiento profiláctico, así como la eficacia hemostática en el control de los acontecimientos hemorrágicos y durante el tratamiento perioperatorio. En el estudio participaron 175 pacientes tratados previamente (de 12 a 65 años) con hemofilia A grave (se incluyó 1 individuo >60 años de edad) que acumularon un total de 14.306 días de exposición con rVIII de cadena única. Ningún paciente desarrolló un inhibidor ni experimentó una reacción anafiláctica.

Profilaxis: se asignaron 146 sujetos a un régimen profiláctico (mediana de ABR, por sus siglas en inglés, 1,14 (intervalo intercuartil: 0,0, 4,2)), 79 (54%) fueron asignados a un régimen de 3 veces por semana y 47 (32%) a un régimen de 2 veces por semana. Los pacientes en tratamiento profiláctico 2 y 3 veces por semana fueron asignados a medianas de dosis de 35 y 30 UI/kg por inyección, respectivamente, con una mediana de consumo anual durante todos los regímenes profilácticos de 4.283 UI/kg anual.

Tratamiento de las hemorragias: De los 848 acontecimientos hemorrágicos observados durante el estudio 1001, el 93,5% se controlaron con 2 o menos inyecciones. La mediana de la dosis para tratar un episodio hemorrágico fue de 34,7 UI/kg.

Tratamiento perioperatorio (profilaxis quirúrgica): se realizaron y evaluaron un total de 16 procedimientos quirúrgicos mayores en 13 sujetos en el estudio 1001. La eficacia hemostática del rVIII de cadena única en la profilaxis quirúrgica se valoró como excelente o buena en todas las intervenciones. En la población quirúrgica, no se incluyeron individuos pediátricos de <18 años de edad.

Población pediátrica < 12 años de edad

En el estudio 3002 participaron un total de 84 pacientes <12 años de edad (35 tenían < 6 años y 49 tenían entre 6 y < 12 años). Los participantes en el estudio acumularon un total de 5.239 días de exposición con rVIII de cadena única. Ningún paciente desarrolló un inhibidor ni experimentó una reacción anafiláctica.

Tratamiento profiláctico individualizado: de los 81 pacientes que recibieron tratamiento profiláctico (mediana de ABR 3,69 (intervalo intercuartil: 0,00, 7,20)), 43 (53%) fueron asignados a un régimen de 2 veces a la semana y 25 (31%) fueron asignados a un régimen de 3 veces a la semana. A los pacientes con tratamiento profiláctico de 2 y 3 veces por semana se les asignaron una mediana de

dosis de 35 y 32 UI/kg por inyección, respectivamente, con una mediana de consumo anual durante todos los regímenes de profilaxis de 4.109 kg anual.

Tratamiento de las hemorragias: de los 347 acontecimientos hemorrágicos observados durante el estudio 3002, el 95,7% se controlaron con 2 o menos inyecciones. La mediana de la dosis para tratar un acontecimiento hemorrágico fue de 27,6 UI/kg

El estudio de extensión 3001 incluyó a 222 pacientes tratados previamente (67 pacientes <12 años de edad). La media (SD) de EDs para PTPs en este estudio fue de 341,9 (135,48). Un total de 212 sujetos (95,5%) alcanzaron > 100 EDs. No se identificaron nuevas señales o cuestiones de seguridad a partir de este estudio de extensión.

Los resultados sobre eficacia fueron comparables a lo informado en estudios anteriores.

Pacientes no tratados previamente (PUPs)

El estudio 3001 incluyó un total de 24 PUPs con una mediana de edad de 1,0 años (rango: 0 a 5 años). Los participantes del estudio acumularon un total de 5909 EDs con rVIII de cadena única (media (SD): 245,5 (161,56) EDs).

Profilaxis individualizada: Un total de 23 PUPs recibieron un régimen profiláctico durante el estudio (11 cambiaron a bajo demanda). Bajo profilaxis, la mediana de ABR fue de 1,84 (rango: 0,0 a 23,6), la mediana de AsBR fue de 0,88 (rango: 0,0 a 19,7).

Tratamiento de hemorragias: De los 315 eventos hemorrágicos tratados observados (uno de ellos importante), el 88,9% se controlaron con 2 o menos inyecciones.

Se han recogido datos sobre la Inducción de la Tolerancia Inmunitaria (ITI, por sus siglas en inglés) en pacientes con hemofilia A que han desarrollado inhibidores de FVIII.

Cabe señalar que la tasa de sangrado anual (ABR, por sus siglas en inglés) no es comparable entre los diferentes concentrados de factor y entre los diferentes estudios clínicos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Población adulta

La farmacocinética (PK) de AFSTYLA se evaluó en 81 sujetos adultos tratados previamente a los que se había diagnosticado hemofilia A grave con factor VIII < 1% y una edad comprendida entre los 18 y los 60 años, después de una inyección intravenosa de 50 UI/kg.

Los parámetros farmacocinéticos se basaron en la actividad del factor VIII plasmático medida con el ensayo de substratos cromogénicos (para detectar discrepancias en la actividad del factor VIII determinada con un ensayo de coagulación de una etapa, ver la sección 4.2). El perfil PK obtenido entre 3 y 6 meses después de la evaluación PK inicial fue comparable al perfil PK obtenido después de la primera dosis.

Parámetros farmacocinéticos después de una única inyección de 50 UI/kg de AFSTYLA - Ensayo de sustratos cromogénicos:

Parámetros PK	rVIII de cadena única 50 UI/kg (n = 81) Media (%CV) Mediana (mín.; máx.)
RI (UI/dl)/(UI/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C _{máx} (UI/dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC _{0-inf} (UI*h/dl)	1.960 (33,1) 1.910 (932, 4.090)
t _{1/2} (h)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54; 23,9)
TRM (h)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8; 35,1)
CL (ml/h/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26; 5,79)
V _{ss} (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4; 99,6)

RI = recuperación incremental registrada 30 minutos después de la inyección; C_{máx} = concentración máxima, AUC_{0-inf} = área bajo la curva de tiempo de actividad del factor VIII extrapolada hasta el infinito; t_{1/2} = semivida; TRM = tiempo de residencia medio; CL = aclaramiento ajustado por peso corporal con N = 80; V_{ss} = volumen de distribución ajustado por peso corporal en estado estacionario. La RI y la C_{máx} se corrigieron a nivel basal, mientras que los demás parámetros no se corrigieron a nivel basal con N = 81.

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética (PK) de AFSTYLA en 10 adolescentes tratados previamente (de 12 a < 18 años) y en 39 niños tratados previamente (de 0 a < 12 años) tras una inyección intravenosa de una dosis única de 50 UI/kg. Todos los pacientes habían sido diagnosticados con hemofilia A grave con factor VIII < 1%.

Los parámetros farmacocinéticos se basaron en la actividad del factor VIII plasmático medida con el ensayo de sustratos cromogénicos (para detectar discrepancias en la actividad del factor VIII determinadas con un ensayo de coagulación de una etapa, ver la sección 4.2).

Comparación de los parámetros farmacocinéticos por categoría de edad después de una única inyección de 50 UI/kg de AFSTYLA - Ensayo cromogénico:

Parámetros PK	De 0 a < 6 años (n = 20) Media (%CV) Mediana (mín.; máx.)	De 6 a < 12 años (n = 19) Media (%CV) Mediana (mín.; máx.)	De 12 a < 18 años (n = 10) Media (%CV) Mediana (mín.; máx.)
RI (UI/dl)/(UI/kg)	1,60 (21,1) 1,55 (1,18; 2,76)	1,66 (19,7) 1,69 (0,92; 2,35)	1,69 (24,8) 1,76 (0,88; 2,44)
C _{máx} (UI/dl)	80,2 (20,6) 78,6 (59,3; 138)	83,5 (19,5) 84,5 (46,4; 117)	89,7 (24,8) 92,4 (45,5; 131)
AUC _{0-inf} (UI*h/dl)	1.080 (31,0) 985 (561; 2010)	1.170 (26,3) 1.120 (641; 1.810)	1.540 (36,5) 1.520 (683; 2.380)
t _{1/2} (h)	10,4 (28,7) 10,1 (5,19; 17,8)	10,2 (19,4) 10,0 (6,92; 14,8)	14,3 (33,3) 13,5 (6,32; 23,8)
TRM (h)	12,4 (25,0) 13,0 (6,05; 17,9)	12,3 (16,8) 12,8 (8,22; 16,0)	20,0 (32,2) 18,6 (9,17; 31,7)
CL (ml/h/kg)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52; 8,92)	4,63 (29,5) 4,48 (2,79; 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10; 7,32)
V _{ss} (ml/kg)	71,0 (11,8) 70,7 (57,3; 88,3)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3; 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9; 121)

RI = recuperación incremental registrada 30 minutos después de la inyección en los sujetos de 12 a < 18 años y 60 minutos después de la inyección en los sujetos de 1 a < 12 años; C_{máx} = concentración máxima, AUC_{0-inf} = área bajo la curva de tiempo de actividad del factor VIII extrapolada hasta el infinito; t_{1/2} = semivida; TRM = tiempo de residencia medio; CL = aclaramiento ajustado por peso corporal; V_{ss} = volumen de distribución ajustado por peso corporal en estado estacionario. La RI y la C_{máx} se corrigieron a nivel basal, mientras que los demás parámetros no se corrigieron a nivel basal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis únicas y repetidas, tolerabilidad local y evaluaciones de trombogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

L-histidina

Polisorbato 80

Cloruro de calcio dihidratado

Cloruro sódico

Sacarosa

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o disolventes, excepto con los mencionados en las secciones 2 y 6.5.

6.3 Período de validez

3 años.

Después de la reconstitución, se ha demostrado la estabilidad física y química del producto en uso durante 48 horas a temperatura ambiente (a 25 °C como máximo). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

AFSTYLA se puede conservar a temperatura ambiente, por debajo de 25 °C, durante un período único de hasta 3 meses, dentro de la fecha de caducidad impresa en la caja y las etiquetas de los viales. Una vez se ha sacado el producto de la nevera, no debe volver a meterlo en la misma. Por favor, registre el inicio del almacenamiento a temperatura ambiente en la caja del producto.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

AFSTYLA 250 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo (250 UI) en un vial de 6 ml (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco naranja (plástico) y una cápsula verde a rayas (aluminio).

2,5 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco (plástico) y una cápsula (aluminio).

AFSTYLA 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo (500 UI) en un vial de 6 ml (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco azul (plástico) y una cápsula verde a rayas (aluminio).

2,5 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco (plástico) y una cápsula (aluminio).

AFSTYLA 1.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo (1.000 UI) en un vial de 6 ml (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco verde (plástico) y una cápsula verde a rayas (aluminio).

2,5 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco (plástico) y una cápsula (aluminio).

AFSTYLA 1.500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo (1.500 UI) en un vial de 10 ml (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco turquesa (plástico) y una cápsula verde a rayas (aluminio).

5 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco (plástico) y una cápsula (aluminio).

AFSTYLA 2.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo (2.000 UI) en un vial de 10 ml (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco púrpura (plástico) y una cápsula verde a rayas (aluminio).

5 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco (plástico) y una cápsula (aluminio).

AFSTYLA 2.500 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo (2.500 UI) en un vial de 10 ml (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco gris claro (plástico) y una cápsula verde a rayas (aluminio).

5 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco (plástico) y una cápsula (aluminio).

AFSTYLA 3.000 UI polvo y disolvente para solución inyectable

Polvo (3.000 UI) en un vial de 10 ml (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco amarillo (plástico) y una cápsula verde a rayas (aluminio).

5 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma), un disco (plástico) y una cápsula (aluminio).

Presentaciones

Un envase con 250, 500 o 1.000 UI que contiene:

1 vial con polvo

1 vial con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 5 ml desechable

1 equipo de venopunción

2 toallitas impregnadas de alcohol

1 apósito no estéril

Un envase con 1.500, 2.000, 2.500 o 3.000 UI que contiene:

1 vial con polvo

1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 10 ml desechable

1 equipo de venopunción

2 toallitas impregnadas de alcohol

1 apósito no estéril

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

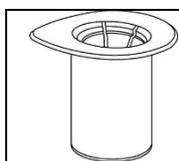
6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones generales

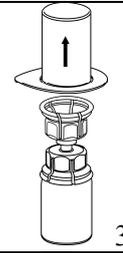
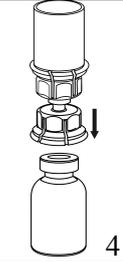
- La solución debe ser prácticamente incolora, transparente o ligeramente opalescente. Después de filtrar y extraer el producto reconstituido (ver más adelante) se debe revisar visualmente, antes de la administración, para detectar la presencia de partículas extrañas y decoloraciones.
- No se deben utilizar soluciones visiblemente turbias o soluciones que aún contengan flóculos o partículas.
- La reconstitución y la extracción se deben llevar a cabo en condiciones asépticas.

Reconstitución y administración

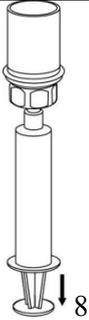
Debe atemperar el disolvente a temperatura ambiente. Asegúrese de que se hayan retirado las cápsulas de los viales con polvo y con disolvente y de que los tapones se tratan con una solución antiséptica y se dejan secar antes de abrir el envase del Mix2Vial .



1. Abra el Mix2Vial desprendiendo el precinto. **No** extraiga el Mix2Vial del blíster.

 <p>2</p>	<p>2. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie limpia y plana y sujételo con firmeza. Sujete el Mix2Vial junto con el blíster y empuje el terminal azul del adaptador hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial del disolvente.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Retire con cuidado el blíster del Mix2Vial sujetando el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que solo retira el blíster y no el Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Coloque el vial con polvo sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado y empuje el terminal del adaptador transparente hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial con polvo. El disolvente se transferirá automáticamente al vial con polvo.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Con una mano, sujete el lado del vial del producto acoplado al Mix2Vial y, con la otra mano, sujete el lado del vial del disolvente. Desenrosque con cuidado en sentido contrario al de las agujas del reloj el sistema de transferencia y divídalo en dos piezas. Deseche el vial del disolvente con el adaptador del Mix2Vial azul acoplado.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Gire suavemente el vial del producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No lo agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Llene de aire una jeringa estéril vacía. Manteniendo el vial del producto en posición vertical, conecte la jeringa al adaptador Luer-Lock del Mix2Vial acoplado enroscando en el sentido de las agujas del reloj. Inyecte aire en el vial del producto.</p>

Trasvase y administración

	<p>8. Manteniendo presionado el émbolo de la jeringa, dé la vuelta al sistema para colocarlo boca abajo y aspire la solución en la jeringa tirando del émbolo lentamente hacia atrás.</p>
	<p>9. Una vez que la solución se haya transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo mirando hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscando en sentido contrario al de las agujas del reloj.</p>

Para inyectar AFSTYLA se recomienda utilizar los dispositivos de administración proporcionados, ya que el tratamiento puede fallar como consecuencia de la adsorción de factor VIII por las superficies internas de algunos equipos de inyección.

Debe tenerse cuidado de que no entre sangre en la jeringa llena del producto, ya que existe riesgo de que la sangre se coagule en la jeringa y por tanto, podrían administrarse al paciente coágulos de fibrina.

La solución de AFSTYLA no se debe diluir.

La solución reconstituida debe administrarse a través de una línea de inyección/perfusión independiente mediante una inyección intravenosa lenta, a una velocidad que sea cómoda para el paciente hasta un máximo de 10 ml/min.

La eliminación del medicamento no utilizado y de los materiales residuales se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1158/001
EU/1/16/1158/002
EU/1/16/1158/003
EU/1/16/1158/004
EU/1/16/1158/005
EU/1/16/1158/006
EU/1/16/1158/007

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 04 Enero 2017

Fecha de la última renovación: 20 Agosto 2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
ALEMANIA

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Strasse 76
35041 Marburg
ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes Periódicos de Seguridad (IPSs)**

Los requisitos para la presentación de los IPSs de este medicamento se exponen en la lista de las fechas de referencia de la Unión (lista EURD) previstos en el artículo 107 quater (7) de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicadas en el portal web Europeo de medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades de farmacovigilancia necesarias y las intervenciones que se detallan en el PGR acordado en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y cualquier actualización posterior acordada del PGR.

Un PGR actualizado se debe presentar:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cada vez que se modifica el sistema de gestión del riesgo, sobre todo como resultado de nueva información que se recibe que pueden dar lugar a un cambio significativo en la relación beneficio/riesgo o como el resultado de un importante hito alcanzado (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 250 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AFSTYLA 250 UI
polvo y disolvente para solución inyectable
lonoctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

250 UI de lonoctocog alfa

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes: L-histidina, polisorbato 80, cloruro de calcio dihidratado, cloruro sódico, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo y disolvente para solución inyectable
1 vial con polvo: 250 UI de lonoctocog alfa (100 UI/ml tras la reconstitución)
1 vial con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables
1 trasvasador con filtro 20/20
Una caja interior que contiene:
1 jeringa de 5 ml desechable
1 equipo de venopunción
2 toallitas impregnadas de alcohol
1 apósito no estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Se puede conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un único período de 3 meses.

Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1158/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AFSTYLA 250 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial con polvo de 250 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

AFSTYLA 250 UI, polvo para solución inyectable
lonoctocog alfa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Caja de 500 UI****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AFSTYLA 500 UI
polvo y disolvente para solución inyectable
lonoctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

500 UI de lonoctocog alfa

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes: L-histidina, polisorbato 80, cloruro de calcio dihidratado, cloruro sódico, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial con polvo: 500 UI de lonoctocog alfa (200 UI/ml tras la reconstitución)

1 vial con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 5 ml desechable

1 equipo de venopunción

2 toallitas impregnadas de alcohol

1 apósito no estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Se puede conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un único período de 3 meses.

Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1158/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AFSTYLA 500 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial con polvo de 500 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

AFSTYLA 500 UI, polvo para solución inyectable
lonococog alfa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Caja de 1.000 UI****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AFSTYLA 1.000 UI
polvo y disolvente para solución inyectable
lonoctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1.000 UI de lonoctocog alfa

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes: L-histidina, polisorbato 80, cloruro de calcio dihidratado, cloruro sódico, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial con polvo: 1.000 UI de lonoctocog alfa (400 UI/ml tras la reconstitución)

1 vial con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 5 ml desechable

1 equipo de venopunción

2 toallitas impregnadas de alcohol

1 apósito no estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Se puede conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un único período de 3 meses.

Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1158/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AFSTYLA 1.000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial con polvo de 1.000 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

AFSTYLA 1.000 UI, polvo para solución inyectable
lonococog alfa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 1.500 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AFSTYLA 1.500 UI
polvo y disolvente para solución inyectable
lonoctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1.500 UI de lonoctocog alfa

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes: L-histidina, polisorbato 80, cloruro de calcio dihidratado, cloruro sódico, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial con polvo: 1.500 UI de lonoctocog alfa (300 UI/ml tras la reconstitución)

1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 10 ml desechable

1 equipo de venopunción

2 toallitas impregnadas de alcohol

1 apósito no estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Se puede conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un único período de 3 meses.

Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1158/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AFSTYLA 1.500 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial con polvo de 1.500 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

AFSTYLA 1.500 UI, polvo para solución inyectable
lonococog alfa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 2.000 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AFSTYLA 2.000 UI
polvo y disolvente para solución inyectable
lonoctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

2.000 UI de lonoctocog alfa

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes: L-histidina, polisorbato 80, cloruro de calcio dihidratado, cloruro sódico, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial con polvo: 2.000 UI de lonoctocog alfa (400 UI/ml tras la reconstitución)

1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 10 ml desechable

1 equipo de venopunción

2 toallitas impregnadas de alcohol

1 apósito no estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Se puede conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un único período de 3 meses.

Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1158/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AFSTYLA 2.000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial con polvo de 2.000 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

AFSTYLA 2.000 UI, polvo para solución inyectable
lonoctocog alfa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**Caja de 2.500 UI****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

AFSTYLA 2.500 UI
polvo y disolvente para solución inyectable
lonoctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

2.500 UI de lonoctocog alfa

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes: L-histidina, polisorbato 80, cloruro de calcio dihidratado, cloruro sódico, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial con polvo: 2.500 UI de lonoctocog alfa (500 UI/ml tras la reconstitución)

1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 10 ml desechable

1 equipo de venopunción

2 toallitas impregnadas de alcohol

1 apósito no estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Se puede conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un único período de 3 meses.

Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1158/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AFSTYLA 2.500 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial con polvo de 2.500 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

AFSTYLA 2.500 UI, polvo para solución inyectable
lonococog alfa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja de 3.000 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AFSTYLA 3.000 UI
polvo y disolvente para solución inyectable
lonoctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3.000 UI de lonoctocog alfa

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Otros componentes: L-histidina, polisorbato 80, cloruro de calcio dihidratado, cloruro sódico, sacarosa

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

polvo y disolvente para solución inyectable

1 vial con polvo: 3.000 UI de lonoctocog alfa (600 UI/ml tras la reconstitución)

1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables

1 trasvasador con filtro 20/20

Una caja interior que contiene:

1 jeringa de 10 ml desechable

1 equipo de venopunción

2 toallitas impregnadas de alcohol

1 apósito no estéril

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Se puede conservar a temperatura ambiente hasta 25 °C durante un único período de 3 meses.

Conservar los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/16/1158/007

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

AFSTYLA 3.000 UI

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Vial con polvo de 3.000 UI

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

AFSTYLA 3.000 UI, polvo para solución inyectable
lonoctocog alfa
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

Etiqueta del vial con disolvente de 2,5 ml y 5 ml

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2,5 ml [para la reconstitución de las presentaciones de 250/500/1.000 UI]

5 ml [para la reconstitución de las presentaciones de 1.500/2.000/2.500/3.000 UI]

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN EL EMBALAJE EXTERIOR
Caja set de administración (caja interior)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Set de administración

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

AFSTYLA 250 UI, polvo y disolvente para solución inyectable
AFSTYLA 500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable
AFSTYLA 1.000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable
AFSTYLA 1.500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable
AFSTYLA 2.000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable
AFSTYLA 2.500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable
AFSTYLA 3.000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable
lonoctocog alfa (factor VIII de coagulación recombinante de cadena única)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo empiece a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es AFSTYLA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo empiece a usar AFSTYLA
3. Cómo usar AFSTYLA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AFSTYLA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es AFSTYLA y para qué se utiliza

AFSTYLA es un producto con factor VIII de coagulación humano que se produce mediante tecnología de ADN recombinante. El principio activo de AFSTYLA es lonoctocog alfa.

AFSTYLA se usa para tratar y prevenir los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). El factor VIII es una proteína necesaria para la coagulación sanguínea. A los pacientes con hemofilia A les falta este factor, por lo cual la sangre no se coagula tan rápidamente como debería y hay una mayor tendencia a sangrar. AFSTYLA actúa reemplazando al factor VIII ausente en los pacientes con hemofilia A haciendo que su sangre pueda coagularse normalmente.

AFSTYLA se puede utilizar en todos los grupos de edad.

2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo empiece a usar AFSTYLA

No use AFSTYLA

- Si el paciente de Afstyla ha experimentado una reacción alérgica potencialmente mortal a AFSTYLA o a alguno de sus componentes (incluidos en la sección 6).
- Si el paciente de Afstyla es alérgico a las proteínas de hámster.

Advertencias y precauciones

Trazabilidad

Es importante llevar un registro del número de lote de AFSTYLA.

Por lo tanto, cada vez que use un nuevo paquete de AFSTYLA, anote la fecha y el número de lote (que está en la caja después de “Lote”) y guarde esta información en un lugar seguro.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar AFSTYLA.

- Es posible que se produzcan reacciones alérgicas (hipersensibilidad). El producto contiene restos de proteínas de hámster (ver también "No use AFSTYLA"). **Si se manifiestan síntomas de alergia, interrumpa el tratamiento inmediatamente y contacte con su médico.** Su médico debe informarle de los **primeros signos de las reacciones de alergia**. Estos incluyen ronchas, erupción cutánea generalizada, presión en el pecho, dificultad para respirar, caída de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa dificultades respiratorias graves y mareos).
- La formación de **inhibidores** (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento con todos los medicamentos compuestos por factor VIII. Estos inhibidores, especialmente en grandes cantidades, impiden que el tratamiento funcione correctamente. Usted o su hijo serán supervisados cuidadosamente por si desarrollan inhibidores. Si su hemorragia o la de su hijo no se está controlando con AFSTYLA, consulte a su médico inmediatamente.
- Si le han dicho que usted o su hijo padecen una enfermedad cardíaca o tiene riesgo de padecerla, informe a su médico o farmacéutico.
- Si se utiliza un dispositivo de acceso venoso central (DAVC) para la inyección de AFSTYLA, su médico debe considerar y comentarle el riesgo de complicaciones, como infecciones locales, bacterias en sangre (bacteriemia) y la formación de coágulos (trombosis) en los vasos sanguíneos en el lugar de inserción.

Otros medicamentos y AFSTYLA

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.
- Durante el embarazo y el periodo de lactancia, AFSTYLA solo se debe administrar si es claramente necesario.

Conducción y uso de máquinas

AFSTYLA no afecta a su capacidad para conducir o usar máquinas.

AFSTYLA contiene sodio

Este medicamento contiene 35 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 1,8% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar AFSTYLA

Su tratamiento debe ser supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de coagulación de la sangre.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Dosis

La cantidad de AFSTYLA que usted o su hijo necesitan y la duración del tratamiento dependen:

- de la gravedad de su enfermedad
- del lugar y de la intensidad de la hemorragia
- de su estado clínico y su respuesta clínica
- de su peso corporal

Siga las instrucciones indicadas por su médico.

Reconstitución y administración

Instrucciones generales

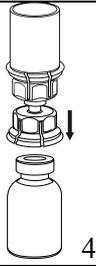
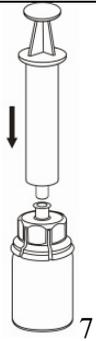
- El polvo se debe mezclar con el disolvente (líquido) y extraerse del vial en condiciones asépticas.
- AFSTYLA no se debe mezclar con otros medicamentos o disolventes, excepto los mencionados en la sección 6.
- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, entre amarilla e incolora, es decir, puede brillar cuando se expone a la luz pero no debe contener ninguna partícula visible. Después de filtrar o extraer la solución (véase más adelante) se debe volver a revisar antes de su uso. No utilice la solución si está visiblemente turbia o si contiene flóculos o partículas.
- La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales residuales se realizará de acuerdo con la normativa local y las indicaciones de su médico.

Reconstitución y administración

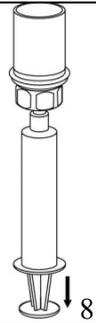
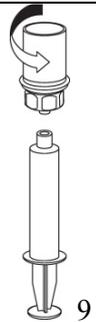
Sin abrir ninguno de los viales, asegúrese de que el polvo de AFSTYLA y el líquido estén a temperatura ambiente o corporal. Esto se puede hacer dejando los viales a temperatura ambiente durante una hora aproximadamente o sujetándolos con las manos durante unos minutos. No exponga los viales al calor directo. Los viales no deben calentarse por encima de la temperatura corporal (37 °C).

Retire con cuidado las cápsulas protectoras de los viales y, a continuación, limpie la parte al descubierto de los tapones de goma con una toallita impregnada de alcohol. Deje secar los viales antes de abrir el envase del Mix2Vial (el cual contiene el trasvasador con filtro) y, a continuación, siga las instrucciones que se indican a continuación.

 <p>1</p>	<p>1. Abra el Mix2Vial desprendiendo el precinto. No extraiga el Mix2Vial del blíster.</p>
 <p>2</p>	<p>2. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie limpia y plana y sujételo con firmeza. Sujete el Mix2Vial junto con el blíster y empuje el terminal azul del adaptador hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial del disolvente.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Retire con cuidado el blíster del Mix2Vial sujetando el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que solo retira el blíster y no el Mix2Vial.</p>

 <p>4</p>	<p>4. Coloque el vial con polvo sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado y empuje el terminal del adaptador transparente hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial con polvo. El disolvente se transferirá automáticamente al vial con polvo.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Con una mano, sujete el lado del vial del producto acoplado al Mix2Vial y, con la otra mano, sujete el lado del vial del disolvente. Desenrosque con cuidado en sentido contrario al de las agujas del reloj el sistema de transferencia y divídalo en dos piezas. Deseche el vial del disolvente con el adaptador del Mix2Vial azul acoplado.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Gire suavemente el vial del producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No lo agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Llene de aire una jeringa estéril vacía. Manteniendo el vial del producto en posición vertical, conecte la jeringa al adaptador Luer-Lock del Mix2Vial acoplado enroscando en el sentido de las agujas del reloj. Inyecte aire en el vial del producto.</p>

Trasvase y administración

 <p>8</p>	<p>8. Manteniendo presionado el émbolo de la jeringa, dé la vuelta al sistema para colocarlo boca abajo y aspire la solución en la jeringa tirando del émbolo lentamente hacia atrás.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Una vez que la solución se haya transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo mirando hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscando en sentido contrario al de las agujas del reloj.</p>

Utilice el kit de venopunción suministrado con el producto e inserte la aguja en una vena. Deje que la sangre fluya hasta el final del tubo. Acople la jeringa al extremo de bloqueo roscado del kit de venopunción. **Inyecte lentamente la solución reconstituida (a una velocidad que le resulte**

cómoda, hasta un máximo de 10 ml/min) en la vena según las instrucciones que le haya dado su médico. Intente que no entre sangre en la jeringa que contiene el producto.

Compruebe si experimenta efectos adversos justo después de la inyección. Si experimenta algún efecto adverso que pueda estar relacionado con la administración de AFSTYLA, la inyección debe interrumpirse (ver también la sección 2).

Uso en niños y adolescentes

AFSTYLA puede utilizarse en niños y adolescentes de todas las edades. En el caso de los niños menores de 12 años, puede que se necesiten dosis más altas o inyecciones más frecuentes. En niños mayores de 12 años, se puede utilizar la misma dosis que en adultos.

Si usa más AFSTYLA del que debe

Si se ha inyectado más AFSTYLA del que debe, informe de ello a su médico.

Si olvidó usar AFSTYLA

No se administre una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Adminístrese inmediatamente la siguiente dosis y siga las instrucciones de su médico.

Si interrumpe el tratamiento con AFSTYLA

Si interrumpe el uso de AFSTYLA, puede dejar de estar protegido frente al sangrado o puede que no deje de sangrar si padece un sangrado actualmente. No deje de usar AFSTYLA sin consultarlo antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, AFSTYLA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Deje de usar inmediatamente el medicamento y póngase en contacto con su médico:

- **si nota síntomas de reacciones alérgicas**
Es posible que se produzcan reacciones alérgicas que incluyan los síntomas siguientes: ronchas, urticaria generalizada (erupción con picor), opresión torácica, sibilancia, presión sanguínea baja y anafilaxia (reacción grave que causa dificultad severa para respirar o mareo). Si esto sucede, debe interrumpir el medicamento inmediatamente y ponerse en contacto con su médico.
- **si nota que el medicamento ha dejado de funcionar correctamente** (sangrado no cesa)
Para los niños que no han sido tratados previamente con medicamentos del factor VIII, los anticuerpos inhibidores (ver sección 2) pueden formarse con mucha frecuencia (más de 1 de cada 10 pacientes); sin embargo, en pacientes que han recibido tratamiento previo con factor VIII (más de 150 días de tratamiento) el riesgo es poco común (menos de 1 de cada 100 pacientes). Si usted o su hijo ha desarrollado un inhibidor debido a la medicina pueden experimentar un sangrado persistente. Si esto sucede, debe comunicarse con su médico inmediatamente.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Hormigueo o entumecimiento (parestesia).
- Erupción cutánea.
- Fiebre.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Prurito.
- Enrojecimiento de la piel.
- Dolor en la zona de inyección.
- Escalofríos.

- Sensación de calor.

Efectos adversos en niños y adolescentes

No se han observado diferencias específicas de la edad en las reacciones adversas entre los niños, los adolescentes y los adultos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de AFSTYLA

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- Antes de reconstituir el polvo de AFSTYLA, se puede conservar a temperatura ambiente (por debajo de los 25 °C) durante un período único no superior a los 3 meses, dentro de la fecha de caducidad impresa en las cajas y los viales. Anote la fecha en que empiece a conservar AFSTYLA a temperatura ambiente en la caja del medicamento.
- Una vez se ha sacado el medicamento de la nevera, no debe volver a meterlo en la misma.
- No congelar.
- Conserve el vial dentro de su caja para protegerlo de la luz.
- Una vez reconstituido el medicamento se debe utilizar preferentemente de inmediato.
- Si el producto reconstituido no se administra inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de AFSTYLA

El principio activo es:

250 UI por vial; tras la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 100 UI/ml de lonoctocog alfa.

500 UI por vial; tras la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 200 UI/ml de lonoctocog alfa.

1.000 UI por vial; tras la reconstitución con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 400 UI/ml de lonoctocog alfa.

1.500 UI por vial; tras la reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 300 UI/ml de lonoctocog alfa.

2.000 UI por vial; tras la reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 400 UI/ml de lonoctocog alfa.

2.500 UI por vial; tras la reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 500 UI/ml de lonoctocog alfa.

3.000 UI por vial; tras la reconstitución con 5 ml de agua para preparaciones inyectables, la solución contiene 600 UI/ml de lonoctocog alfa.

Los demás componentes son:

L-histidina, polisorbato 80, cloruro de calcio dihidratado, cloruro sódico (véase el último apartado de la sección 2), sacarosa.

Disolvente: agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de AFSTYLA y contenido del envase

AFSTYLA se presenta en forma de polvo o masa friable de color blanco o ligeramente amarillento y disolvente para solución inyectable transparente e incoloro.

La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente, entre amarilla e incolora, es decir, puede brillar cuando se expone a la luz pero no debe contener ninguna partícula visible.

Presentaciones

Un envase con 250, 500 o 1.000 UI que contiene:

- 1 vial con polvo
 - 1 vial con 2,5 ml de agua para preparaciones inyectables
 - 1 trasvasador con filtro 20/20
- Una caja interior que contiene:
- 1 jeringa de 5 ml desechable
 - 1 equipo de venopunción
 - 2 toallitas impregnadas de alcohol
 - 1 apósito no estéril

Un envase con 1.500, 2.000, 2.500 o 3.000 UI que contiene:

- 1 vial con polvo
 - 1 vial con 5 ml de agua para preparaciones inyectables
 - 1 trasvasador con filtro 20/20
- Una caja interior que contiene:
- 1 jeringa de 10 ml desechable
 - 1 equipo de venopunción
 - 2 toallitas impregnadas de alcohol
 - 1 apósito no estéril

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

Acondicionamientos primarios

250 UI	Vial de vidrio con tapón de goma, disco naranja de plástico y cápsula de aluminio verde a rayas
500 UI	Vial de vidrio con tapón de goma, disco azul de plástico y cápsula de aluminio verde a rayas
1.000 UI	Vial de vidrio con tapón de goma, disco verde de plástico y cápsula de aluminio verde a rayas
1.500 UI	Vial de vidrio con tapón de goma, disco turquesa de plástico y cápsula de aluminio verde a rayas
2.000 UI	Vial de vidrio con tapón de goma, disco púrpura de plástico y cápsula de aluminio verde a rayas
2.500 UI	Vial de vidrio con tapón de goma, disco gris claro de plástico y cápsula de aluminio verde a rayas
3.000 UI	Vial de vidrio con tapón de goma, disco amarillo de plástico y cápsula de aluminio verde a rayas

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Alemania

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring S.A.
Tél: + 33 -(0)-1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

CSL Behring S.p.A.
Tel: +39 02 34964 200

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Luxembourg/Luxemburg

CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel.: +36 1 213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Polska

CSL Behring Sp.z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum Healthcare S.R.L.
Tel: +40 21 322 0171

Slovenija

Emmes Biopharma Global s.r.o. podružnica v Sloveniji
Tel:+ 386 41 42 0002

Slovenská republika

CSL Behring Slovakia s.r.o.
Tel: +421 911 653 862

Suomi/Finland

CSL Behring AB
Puh/Tel: +46 8 544 966 70

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Monitorización del tratamiento

Durante el transcurso del tratamiento, se recomienda controlar adecuadamente los niveles de factor VIII para determinar la dosis que se debe administrar y la frecuencia de las inyecciones. Las respuestas de los pacientes al factor VIII pueden variar, lo cual demuestra que posee distintas semividas y recuperaciones. Puede que la dosis basada en el peso corporal se deba ajustar en pacientes con peso insuficiente o sobrepeso. En el caso especial de las intervenciones de cirugía mayor, es indispensable controlar con precisión la terapia de sustitución mediante análisis de la coagulación (actividad del factor VIII plasmático).

Al utilizar un ensayo de coagulación de una etapa basado en el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) *in vitro* para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de sangre de los pacientes, los resultados de la actividad del factor VIII plasmático pueden verse significativamente afectados tanto por el tipo de reactivo de TTPa como por el estándar de referencia utilizado en el ensayo. También se pueden producir discrepancias significativas entre los resultados obtenidos en el ensayo de coagulación de una etapa basado en el TTPa y los obtenidos en el ensayo cromogénico según la Farmacopea Europea. Esto resulta especialmente importante cuando se cambia el laboratorio o los reactivos que se utilizan en el ensayo.

La actividad del factor VIII plasmático en los pacientes que reciben AFSTYLA con un análisis cromogénico o un ensayo de coagulación de una etapa se debe controlar para orientar la dosis administrada y la frecuencia de las inyecciones repetidas. El resultado del análisis cromogénico refleja con más precisión el potencial hemostático clínico de AFSTYLA, por lo que es el método preferido. El resultado del ensayo de coagulación de una etapa subestima el nivel de actividad del factor VIII en comparación con el resultado del ensayo cromogénico en aproximadamente un 45%. Si se utiliza un ensayo de coagulación de una etapa, se multiplica el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del factor VIII del paciente.

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el actual estándar concentrado de la OMS para medicamentos con factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o, preferiblemente, en Unidades Internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Una Unidad Internacional (UI) de actividad del factor VIII equivale a la cantidad de factor VIII presente en un ml de plasma humano normal.

La asignación de potencia se determina mediante un ensayo de sustratos cromogénicos.

Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorizar mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa.

Tratamiento a demanda

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor VIII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl.

La dosis requerida se determina usando la fórmula siguiente:

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

La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso.

En el caso de los acontecimientos hemorrágicos siguientes, la actividad del factor VIII no debe ser inferior al nivel de actividad plasmática establecido (en % del nivel normal o UI/dl) durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como guía posológica en episodios hemorrágicos y cirugía:

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor VIII necesario (%) o (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas)/duración del tratamiento (días)
<u>Hemorragia</u>		
Hemartrosis precoz, sangrado muscular o sangrado de la cavidad oral	20 - 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva como lo indicará la desaparición del dolor o la cicatrización.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 - 60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad aguda se resuelvan.
Hemorragias potencialmente mortales	60 - 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que desaparezca el riesgo.
<u>Cirugía</u>		
Cirugía menor incluyendo extracciones dentales	30 - 60	Inyectar cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización de la herida.
<u>Cirugía mayor</u>	80 - 100 (pre- y posoperatorio)	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, y después continuar el tratamiento durante un mínimo de 7 días más para mantener una actividad del factor VIII del 30% al 60% (UI/dl).

Tratamiento profiláctico

La pauta de tratamiento inicial recomendada es de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. La pauta se puede ajustar en función de la respuesta del paciente.

Población pediátrica

La pauta de tratamiento inicial recomendada en niños (de 0 a < 12 años de edad) es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas 2 o 3 veces a la semana. Puede que en los niños < 12 años se

requieran dosis más frecuentes o más altas debido al mayor aclaramiento que se presenta en este grupo de edad.
En los adolescentes con 12 años o más de edad, las dosis recomendadas son las mismas que para los adultos.

Población de edad avanzada

En los estudios clínicos de AFSTYLA no se incluyeron sujetos mayores de 65 años de edad.