

PUNTOS DESTACADOS DEL PROSPECTO

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar AFSTYLA de manera segura y efectiva. Vea la información completa del Prospecto para AFSTYLA.

AFSTYLA®, Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única Para Inyección Intravenosa, Polvo y Disolvente para Inyección Aprobación Inicial de EE.UU.: 2016

INDICACIONES Y USO

AFSTYLA®, Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única, es un factor antihemofílico, recombinante, indicado a adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del Factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado,
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado,
- Manejo perioperatorio del sangrado.

Limitación de uso

AFSTYLA no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand (1).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Solamente para uso intravenoso después de su reconstitución.

- Cada frasco de AFSTYLA está etiquetado con la cantidad de Factor VIII recombinante en unidades internacionales (UI o unidad). Una unidad por kilogramo de peso corporal aumentará el nivel del Factor VIII por 2 UI/dL. (2.1)
- Los niveles de Factor VIII en el plasma se pueden monitorear por medio de un ensayo cromogénico o un ensayo de coagulación en una etapa, utilizados habitualmente en laboratorios clínicos de los EE.UU.. Si se utiliza el ensayo de coagulación en una etapa, multiplique el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del Factor VIII del paciente. (2.1, 5.3)

Cómo calcular la dosis requerida: (2.1)

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de Factor VIII (UI/dL o \% del valor normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

Profilaxis de Rutina: (2.1)

- Adultos y adolescentes (≥ 12 años): El régimen inicial recomendado es de 20 a 50 UI por kg de AFSTYLA administrado de 2 a 3 veces por semana.
- Niños (<12 años): El régimen inicial recomendado es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administrado de 2 a 3 veces por semana. Se podrían necesitar dosis más frecuentes o más elevadas en niños de <12 años para compensar la depuración superior de este grupo etario.
- El régimen se puede ajustar según la respuesta del paciente.

Manejo Perioperatorio: (2.1)

- Asegúrese de que se alcance y mantenga el nivel de actividad adecuado del Factor VIII.

FORMA Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

AFSTYLA se encuentra disponible como un polvo liofilizado de color blanco o amarillo claro suministrado en frascos de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 unidades internacionales (UI). (3)

CONTRAINDICACIONES

No utilice en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad con peligro de muerte, que incluye la anafilaxia, a AFSTYLA o a sus excipientes, o a las proteínas de hámster. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen la anafilaxia, son posibles. Si presentara algún síntoma, suspenda de inmediato AFSTYLA y administre el tratamiento adecuado. (5.1)
- Puede ocurrir que se formen anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, efectúe un ensayo que mida la concentración de inhibidores del Factor VIII. (5.2)
- Si se utiliza el ensayo de coagulación en una etapa, multiplique el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del Factor VIII del paciente. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes informadas en los estudios clínicos (>0,5% de los sujetos) fueron mareo e hipersensibilidad. (6)

Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con el Departamento de Farmacovigilancia de CSL Behring al 1-866-915-6958 o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o a www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- **Pediátrico:** La depuración (según el peso corporal por kg) es superior en los pacientes pediátricos de 0 a <12 años. Se podría necesitar una dosificación más frecuente y/o más elevada. (8.4)

Vea la sección 17 para Información de Asesoramiento para el Paciente y Etiquetado para el Paciente Aprobado por la FDA.

Emitido: 5/2016

INFORMACIÓN COMPLETA DEL PROSPECTO: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Guías de Dosificación
- 2.2 Preparación y Reconstitución
- 2.3 Administración

3 FORMA Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de Hipersensibilidad
- 5.2 Anticuerpos Neutralizantes
- 5.3 Pruebas de Laboratorio para Monitoreo

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información completa del Prospecto

CSL Behring
INFORMACIÓN COMPLETA DEL PROSPECTO
AFSTYLA®

Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única

Para Inyección Intravenosa, Polvo y Disolvente para Inyección

1 INDICACIONES Y USO

AFSTYLA®, Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única, es un factor antihemofílico, recombinante, indicado a adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del Factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado,
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado,
- Manejo perioperatorio del sangrado.

Limitación de uso

AFSTYLA no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Solamente para uso intravenoso después de su reconstitución.

2.1 Guías de Dosificación

- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII, de la ubicación y extensión del sangrado, y de la condición clínica del paciente.
- Cada frasco de AFSTYLA especifica la cantidad real de actividad del Factor VIII en unidades internacionales (UI) según lo determinado por el ensayo cromogénico. Una UI corresponde a la actividad del Factor VIII contenida en 1 mililitro (mL) de plasma humano normal.
- Los niveles de Factor VIII en el plasma se pueden monitorear por medio de un ensayo cromogénico o un ensayo de coagulación en una etapa, utilizados habitualmente en laboratorios clínicos de los EE.UU.. Si se utiliza el ensayo de coagulación en una etapa, multiplique el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del Factor VIII del paciente [vea *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

Cálculo de la Dosis Requerida

- El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de Factor VIII por kg de peso corporal aumenta el nivel de Factor VIII en el plasma en 2 UI/dL. El aumento máximo esperado in vivo del nivel de Factor VIII expresado como UI/dL (o % del valor normal) se estima utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Incremento Estimado de Factor VIII (UI/dL o \% del valor normal)} = \frac{\text{Dosis Total (UI) / peso corporal (kg)} \times 2 \text{ (UI/dL por UI/kg)}}{\text{Dosis Total (UI) / peso corporal (kg)} \times \text{Aumento Deseado de Factor VIII (UI/dL o \% del valor normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}}$$

La dosis para lograr un aumento máximo deseado in vivo del nivel de Factor VIII se puede calcular utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis (UI)} = \frac{\text{peso corporal (kg)} \times \text{Aumento Deseado de Factor VIII (UI/dL o \% del valor normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}}{\text{Incremento Estimado de Factor VIII (UI/dL o \% del valor normal)}}$$

La cantidad de AFSTYLA que debe ser administrada y la frecuencia de la administración siempre debe estar orientada a la eficacia clínica en el caso individual.

Tratamiento a Demanda y Control de Episodios de Sangrado

En la Tabla 1 se proporciona una guía para la dosificación de AFSTYLA en el tratamiento y control de episodios de sangrado. Se debería considerar mantener una actividad del Factor VIII en el rango objetivo o por sobre el mismo.

Tabla 1. Dosificación para Tratamiento a Demanda y Control de Episodios de Sangrado

Tipo de Episodio de Sangrado	Nivel de Actividad de Factor VIII Requerido (% o UI/dL)	Frecuencia de las Dosis (horas)
Leve Hemartrosis sin complicaciones, sangrado menor del músculo o sangrado por la boca	20-40	Repetir la inyección cada 12-24 horas hasta que se resuelva el sangrado.
Moderada Sangrado muscular (excepto iliopsoas), hemartrosis o traumatismo leve	30-60	Repetir la inyección cada 12-24 horas hasta que se resuelva el sangrado.
Grave/Con peligro de muerte Hemorragia con compromiso de extremidades, intenso sangrado muscular (que incluye iliopsoas), sangrado intracraneal y retrofaringeo, fracturas o traumatismo craneal	60-100	Repetir la inyección cada 8-24 horas hasta que se resuelva el sangrado.

Profilaxis de Rutina

- Adultos y adolescentes (≥ 12 años): El régimen inicial recomendado es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administrado de 2 a 3 veces por semana.
- Niños (<12 años): El régimen inicial recomendado es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administrado de 2 a 3 veces por semana. Se podrían necesitar dosis más frecuentes o más elevadas en niños de <12 años para compensar la depuración superior de este grupo etario [vea *Farmacología Clínica (12.3)*].
- El régimen se puede ajustar según la respuesta del paciente.

Manejo Perioperatorio del Sangrado

En la Tabla 2 se proporciona una guía para la dosificación de AFSTYLA durante una cirugía (manejo perioperatorio del sangrado). Se debería considerar mantener una actividad del Factor VIII en el rango objetivo o por sobre el mismo.

Tabla 2. Niveles Objetivo de la Actividad del Factor VIII para el Manejo Perioperatorio del Sangrado

Tipo de Cirugía	Nivel de Actividad de Factor VIII Requerido (% o UI/dL)	Frecuencia de las Dosis (horas) / Duración de la Terapia (días)
Leve (que incluye extracción de dientes)	30-60	Repetir la inyección cada 24 horas por al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
Grave (intracraneal, intraabdominal, intratorácica o de reemplazo de articulaciones)	80-100	Repetir la inyección cada 8-24 horas hasta que se logre la cicatrización adecuada de la herida, y continuar con la terapia por al menos otros 7 días para mantener una actividad del Factor VIII de 30-60% (UI/dL).

2.2 Preparación y Reconstitución

- Reconstituya AFSTYLA utilizando la técnica aséptica con el diluyente provisto en el kit.
- Inspeccione visualmente la solución reconstituida por si hubiera partículas antes de su administración. La solución no debe contener partículas visibles. No la utilice si observa partículas.

Los procedimientos provistos en la Tabla 3 son lineamientos generales para la preparación y reconstitución de AFSTYLA.

Tabla 3. Instrucciones para la Reconstitución de AFSTYLA

1. Asegúrese de que el frasco de AFSTYLA y el frasco de diluyente estén a temperatura ambiente. Prepare y administre utilizando la técnica aséptica.	
2. Coloque el frasco de AFSTYLA, el frasco de diluyente y el juego de transferencia Mix2Vial® sobre una superficie plana.	
3. Retire las tapas rebatibles de los frascos de AFSTYLA y del diluyente. Limpie los tapones con el algodón estéril humedecido en alcohol provisto y deje secar los tapones antes de abrir el envase con el juego de transferencia Mix2Vial.	
4. Abra el envase con el juego de transferencia Mix2Vial retirando la tapa (Fig. 1). Deje el juego de transferencia Mix2Vial en el envase transparente.	
5. Coloque el frasco de diluyente sobre una superficie plana y sostenga el frasco firmemente. Sujete el juego de transferencia Mix2Vial junto con el envase transparente y empuje la punta de plástico en el extremo azul del juego de transferencia Mix2Vial con firmeza a través del centro del tapón del frasco del diluyente (Fig. 2).	
6. Retire con cuidado el envase transparente del juego de transferencia Mix2Vial. Asegúrese de levantar sólo el envase transparente, y no el juego de transferencia Mix2Vial (Fig. 3).	
7. Con el frasco de AFSTYLA bien colocado sobre una superficie plana, invierta el frasco del diluyente con el juego de transferencia Mix2Vial acoplado y empuje la punta de plástico del adaptador con firmeza a través del centro del tapón del frasco de AFSTYLA (Fig. 4). El diluyente se transferirá automáticamente al frasco de AFSTYLA.	
8. Con los frascos de diluyente y AFSTYLA aún acoplados al juego de transferencia Mix2Vial, haga girar suavemente el frasco de AFSTYLA para asegurarse de que AFSTYLA se disuelva completamente (Fig. 5). No agite el frasco.	

<p>9. Con una mano, sujete el lado de AFSTYLA del juego de transferencia Mix2Vial y con la otra mano sujete el lado azul del diluyente del juego de transferencia Mix2Vial y desensrosque el juego en dos partes. (Fig. 6).</p>	 <p>Fig. 6</p>
<p>10. Aspire aire en una jeringa vacía y estéril. Mientras el frasco de AFSTYLA se encuentra en posición vertical, gire la jeringa al juego de transferencia Mix2Vial. Inyecte aire en el frasco de AFSTYLA. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema y aspire el concentrado en la jeringa jalando lentamente el émbolo. (Fig. 7).</p>	 <p>Fig. 7</p>
<p>11. Ahora que el concentrado ha sido transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cilindro de la jeringa (manteniendo el émbolo hacia abajo) y desensrosque la jeringa del juego de transferencia Mix2Vial (Fig. 8).</p>	 <p>Fig. 8</p>
<p>12. Después de la reconstitución, infunda de inmediato o dentro de las 4 horas. El AFSTYLA reconstituido se puede almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 25°C (77°F), por hasta 4 horas. No lo congele. Protéjalo de la luz del sol directa.</p>	
<p>13. Registre el tratamiento: Retire la parte autoadhesiva de la etiqueta de cada frasco utilizado y péguela en el libro de registro/diario de tratamiento del paciente o escanee el frasco si registra la infusión de manera electrónica.</p>	
<p>14. Si la dosis requiere más de un frasco, utilice un juego de transferencia Mix2Vial® diferente y sin utilizar para cada frasco del producto. Repita el paso 10 para unir el contenido del frasco en una jeringa.</p>	

2.3 Administración

- Utilice la técnica aséptica cuando administra AFSTYLA.
- No mezcle AFSTYLA con otros productos medicinales.
- Administre por inyección intravenosa. La velocidad de administración debe ser determinada por el nivel de comodidad del paciente. No exceda la velocidad de infusión de 10 mL por minuto.
- Administre AFSTYLA a temperatura ambiente dentro de las 4 horas de su reconstitución.
- AFSTYLA es de un solo uso. Después de la administración, deseche de manera adecuada toda solución no utilizada y todo el equipo de administración en conformidad con los requisitos locales.
- Si se requiere de un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, que incluyen infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

3 FORMA Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

AFSTYLA se encuentra disponible como un polvo liofilizado de color blanco o amarillo claro suministrado en frascos de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI. Cada caja y frasco de AFSTYLA está etiquetado con el contenido real.

4 CONTRAINDICACIONES

AFSTYLA está contraindicado en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad con peligro de muerte, que incluye la anafilaxia, a AFSTYLA o sus excipientes (por ejemplo, polisorbato 80) [vea Descripción (1.1)], o a las proteínas de hámster [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, que incluyen la anafilaxia, son posibles con AFSTYLA. Informe a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad que pueden llevar a la anafilaxia (que incluyen erupciones, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y prurito). Suspense de inmediato la administración y comience el tratamiento adecuado si presenta reacciones de hipersensibilidad.

Para pacientes con reacciones de hipersensibilidad anteriores, considere la premedicación con antihistamínicos.

5.2 Anticuerpos Neutralizantes

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII pueden ocurrir después de

la administración de productos de Factor VIII. Monitoree a los pacientes mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si no se logran los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma, o si el sangrado no es controlado después de la administración de AFSTYLA, se debe sospechar de la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante) [vea Advertencias y Precauciones (5.3)].

Comuníquese con un centro especializado en tratamiento de hemofilia si un paciente desarrolla un inhibidor.

5.3 Pruebas de Laboratorio para Monitoreo

- Monitoree la actividad del Factor VIII en el plasma en los pacientes que reciben AFSTYLA utilizando el ensayo cromogénico o el ensayo de coagulación en una etapa, que son utilizados habitualmente en laboratorios clínicos de los EE.UU.. El resultado del ensayo cromogénico refleja de manera más precisa el potencial hemostático clínico de AFSTYLA y es el preferido. El resultado del ensayo de coagulación en una etapa calcula de menos el nivel de actividad del Factor VIII en comparación con el resultado del ensayo cromogénico a aproximadamente la mitad. Si se utiliza el ensayo de coagulación en una etapa, multiplique el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del Factor VIII del paciente. La interpretación incorrecta de la actividad del Factor VIII obtenida por el ensayo de coagulación en una etapa podría derivar en dosis adicionales innecesarias, dosis crónicas más elevadas o investigaciones para un inhibidor.
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores si no se logran los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma o si el sangrado no se controla con las dosis esperada de AFSTYLA. Utilice Unidades Bethesda (UB) para informar los niveles del inhibidor.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (>0,5% de los sujetos) informadas en los estudios clínicos fueron mareo e hipersensibilidad.

6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad, eficacia y farmacocinética de AFSTYLA han sido evaluadas en 258 pacientes tratados previamente (PTP) con hemofilia A severa (<1% de actividad de Factor VIII endógeno) que recibieron al menos una dosis de AFSTYLA como parte de profilaxis de rutina, tratamiento a demanda de episodios de sangrado o tratamiento perioperatorio en dos estudios clínicos (un estudio con adultos/adolescentes [≥12 a <65 años] y un estudio pediátrico [<12 años]), y un estudio complementario en curso (0 a ≤65 años). Fueron excluidos de participar en los estudios los pacientes con antecedentes de o con inhibidores del FVIII actuales, o con cualquier antecedente familiar de primer grado de inhibidores del FVIII, los pacientes con hipersensibilidad conocida (reacción alérgica o anafilaxia) a cualquier producto del FVIII o proteínas de hámster, y los pacientes con indicios de trombosis, que incluyen trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, infarto de miocardio y embolia arterial, dentro de los 3 meses previos al Día 1 del estudio.

Ochenta y cuatro (32,6%) de los sujetos eran niños <12 años (35 [13,6%] de 0 a <6 años y 49 [19,0%] de ≥6 a <12 años), 14 (5,4%) eran adolescentes (de ≥12 a <18 años) y 160 (62,0%) eran adultos (de ≥18 a ≤65 años). Han habido un total de 28 418 días de exposición (DE), con al menos 28 492 inyecciones de AFSTYLA administradas. En los estudios finalizados, un total de 185 sujetos alcanzaron al menos 50 DE, de los cuales 60 sujetos lograron ≥100 DE.

Se informaron reacciones adversas (RA) (resumidas en la Tabla 4) en 14 de 258 sujetos (5,4%) en todos los estudios. Una reacción adversa de hipersensibilidad tuvo como resultado el retiro de un sujeto. Ningún sujeto desarrolló anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII o anticuerpos a las proteínas de células huésped. No se informó ningún evento de anafilaxia o trombosis.

Tabla 4. Reacciones Adversas Informadas para AFSTYLA (N=258)

Grupo de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones Adversas	Cantidad de Sujetos n (%)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	4 (1,6)
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	2 (0,8)
	Parestesia	1 (0,4)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción	1 (0,4)
	Eritema	1 (0,4)
	Prurito	1 (0,4)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Pirexia	1 (0,4)
	Dolor en el lugar de la inyección	1 (0,4)
	Escalofríos	1 (0,4)
	Sensación de calor	1 (0,4)

6.2 Inmunogenicidad

Se monitoreó a todos los sujetos con respecto a anticuerpos inhibidores y vinculantes a AFSTYLA, y anticuerpos a las proteínas de células huésped del ovario de hámster chino (OHC) antes de la primera infusión de AFSTYLA, en intervalos definidos durante los estudios y al finalizar las consultas de los mismos.

Ningún sujeto desarrolló anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII o anticuerpos contra las proteínas de las células huésped del OHC en ningún momento durante los estudios clínicos. Cuatro sujetos del estudio con adultos/adolescentes y 10 sujetos del estudio pediátrico fueron negativos para los anticuerpos contra el fármaco (ACF) no neutralizantes en la evaluación y se volvieron positivos durante el estudio clínico. Dos de los sujetos del estudio con adultos/adolescentes y 3 de los sujetos pediátricos que desarrollaron ACF fueron negativos al final de las consultas de los estudios. Ningún evento adverso fue asociado con el desarrollo de ACF. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen metodología del ensayo, manipulación de las muestras, tiempo de la recolección de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, puede ser engañoso comparar la incidencia de anticuerpos a AFSTYLA con la incidencia de anticuerpos a otros productos.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen del Riesgo

No existen datos con el uso de AFSTYLA en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al fármaco. No se realizaron estudios de toxicidad del desarrollo o reproductiva en animales con AFSTYLA. Por lo tanto, se desconoce el riesgo de toxicidad del desarrollo, que incluyen anomalías estructurales, mortalidad embrionaria-fetal y/o infantil, discapacidad funcional y alteraciones en el crecimiento. En la población general de los EE.UU., el riesgo de fondo estimado de malformaciones congénitas importantes ocurre en un 2-4% de la población general y el aborto espontáneo ocurre en un 15-20% de los embarazos reconocidos clínicamente. AFSTYLA debería administrarse a una mujer embarazada sólo si fuese absolutamente necesario.

8.2 Lactancia

Resumen del Riesgo

No existe información con respecto a la excreción de AFSTYLA en la leche materna, el efecto en el hijo lactante ni los efectos en la producción de la leche. Se deberían considerar los beneficios del desarrollo y de la salud del amamantamiento junto con la necesidad clínica de la madre por AFSTYLA y cualquier posible efecto adverso en el hijo lactante de AFSTYLA o de la enfermedad subyacente de la madre.

8.4 Uso Pediátrico

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia con AFSTYLA en 98 pacientes pediátricos tratados previamente de <18 años. Catorce sujetos adolescentes de ≥ 12 a <18 años participaron en el estudio de seguridad y eficacia con adultos/adolescentes. Treinta y cinco sujetos de 0 a <6 años y 49 sujetos de ≥ 6 a <12 años participaron en un estudio de seguridad y eficacia pediátrica [vea *Reacciones Adversas (6.1)*, *Farmacología Clínica (12.3)* y *Estudios Clínicos (14)*]. Debido a que se ha demostrado que la depuración (basada en el peso corporal por kg) es superior en la población pediátrica de 0 a <12 años, se podrían necesitar dosis más frecuentes o más elevadas de AFSTYLA según el peso corporal [vea *Farmacología Clínica (12.3)*].

8.5 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de AFSTYLA no incluyeron sujetos de más de 65 años para determinar si responden o no de manera diferente que los sujetos más jóvenes.

11 DESCRIPCIÓN

AFSTYLA es un Factor VIII recombinante de cadena única producido en células de ovario de hámster chino (OHC). Es un constructo donde el dominio B que ocurre en el Factor VIII de extensión completa en estado natural ha sido truncado y los 4 aminoácidos del dominio a3 ácido adyacente fueron eliminados (de 765 a 1652 aminoácidos del Factor VIII de extensión completa). AFSTYLA es expresado como una molécula del Factor VIII de cadena única con unión covalente entre las cadenas ligeras y pesadas; manteniendo de ese modo la molécula en la forma de cadena única causando un aumento en la estabilidad y en la afinidad con el Factor de von Willebrand (FvW). Excepto por el nuevo sitio de la N-glicosilación en la unión entre las cadenas ligeras y pesadas, las modificaciones post-traduccionales son comparables con el Factor VIII endógeno.

AFSTYLA es purificado por un proceso controlado de varios pasos que incluyen dos pasos de reducción de virus que se complementan entre sí en su modo de acción. No se utilizan proteínas derivadas de humanos o animales en la purificación o los procesos de formulación.

AFSTYLA es un polvo liofilizado, no pirogénico, estéril y sin conservantes para ser reconstituido con agua estéril para inyección (AEPI) para inyección intravenosa. AFSTYLA se encuentra disponible en frascos de uso único que contienen la cantidad de actividad del Factor VIII en la etiqueta, expresada en UI. Cada frasco contiene nominalmente 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI de AFSTYLA. La potencia real está indicada en cada caja y frasco de AFSTYLA. Después de la reconstitución del polvo liofilizado, todas las concentraciones de dosis producen una solución prácticamente incolora a ligeramente opalescente. Las concentraciones de los excipientes basadas en el tamaño del frasco y la cantidad de AEPI para la reconstitución, son provistas en la siguiente tabla.

Composición Nominal después de la Reconstitución con AEPI

Ingrediente	frasco de 250 UI	frasco de 500 UI	frasco de 1000 UI	frasco de 2000 UI	frasco de 3000 UI
rVIII de Cadena Única	100 UI/mL	200 UI/mL	400 UI/mL	400 UI/mL	600 UI/mL
L-Histidina	3,1 mg/mL	3,1 mg/mL	3,1 mg/mL	3,1 mg/mL	3,1 mg/mL
Polisorbato 80	0,2 mg/mL	0,2 mg/mL	0,2 mg/mL	0,2 mg/mL	0,2 mg/mL
Cloruro de calcio	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL
Cloruro de sodio	16,4 mg/mL	16,4 mg/mL	16,4 mg/mL	16,4 mg/mL	16,4 mg/mL
Sacarosa	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL
Agua para inyección	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	5 mL	5 mL

La cantidad de unidades del Factor VIII administrada es expresada en UI, que está relacionada con la norma OMS actual para productos de Factor VIII. Una UI de la actividad del Factor VIII en el plasma es equivalente a la cantidad de Factor VIII en 1 mL de plasma normal. La actividad del Factor VIII en el plasma es expresada como porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en UI (relativo a una Norma Internacional para el Factor VIII en plasma).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

AFSTYLA es una proteína recombinante que reemplaza al Factor VIII de coagulación faltante necesario para una hemostasia efectiva. AFSTYLA es una cadena única de polipéptidos con un dominio B truncado que permite un puente covalente que une las cadenas ligeras y pesadas del Factor VIII. AFSTYLA ha demostrado una mayor afinidad con el FvW en relación al rFVIII de extensión completa.³ El FvW estabiliza al Factor VIII y lo protege de la degradación. El AFSTYLA activado tiene una secuencia de aminoácidos idéntica al FVIII endógeno.

12.2 Farmacodinámica

La Hemofilia A es un trastorno de coagulación hereditario ligado al X que se caracteriza por la disminución de los niveles de Factor VIII, que provoca sangrado en las articulaciones, los músculos u órganos internos, sea de manera espontánea o como consecuencia de un trauma quirúrgico o traumatismo accidental. El tratamiento de reemplazo aumenta los niveles del Factor VIII en el plasma permitiendo una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de las tendencias al sangrado.

12.3 Farmacocinética

Sujetos de ≥ 12 años

Se evaluó la farmacocinética (FC) de AFSTYLA en 91 sujetos (81 adultos de ≥ 18 años y 10 adolescentes de ≥ 12 a <18 años) tratados previamente después de recibir una inyección intravenosa de una sola dosis de 50 UI/kg.

Los parámetros farmacocinéticos (Tabla 5) se basaron en la actividad del Factor VIII en el plasma medida por el ensayo cromogénico después de una primera dosis (evaluación FC inicial). El perfil FC obtenido en los meses 3 a 6, después de una evaluación FC inicial, fue comparable con el perfil FC obtenido después de la primera dosis.

Tabla 5. Parámetros Farmacocinéticos (Media Aritmética, Coeficiente de Variación [CV%]) en Adultos y Adolescentes después de Recibir una Sola Inyección de 50 UI/kg de AFSTYLA - Ensayo Cromogénico

Parámetros FC	≥ 18 años (N=81)	≥ 12 a <18 años (N=10)
RI (UI/dL)/(UI/kg)	2,00 (20,8)	1,69 (24,8)
$C_{m\acute{a}x}$ (UI/dL)	106 (18,1)	89,7 (24,8)
$ABC_{0-\infty}$ (UI*h/dL)	1960 (33,1)	1540 (36,5)
$t_{1/2}$ (h)	14,2 (26,0)	14,3 (33,3)
TMP (h)	20,4 (25,8)	20,0 (32,2)
DEP (mL/h/kg)	2,90 (34,4)	3,80 (46,9)
V_{ee} (mL/kg)	55,2 (20,8)	68,5 (29,9)

RI = recuperación incremental registrada a los 30 minutos de la inyección; $C_{m\acute{a}x}$ = máxima concentración plasmática observada; $ABC_{0-\infty}$ = área bajo la curva de tiempo de actividad del Factor VIII extrapolada al infinito; $t_{1/2}$ = vida media; TMP = tiempo medio de permanencia; DEP = depuración ajustada al peso corporal; V_{ee} = volumen de distribución ajustado al peso corporal en estado estacionario.

Niños de <12 years

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de AFSTYLA en 39 niños tratados previamente (de 0 a <12 años) después de una inyección intravenosa de 50 UI/kg de AFSTYLA en estudios abiertos multicéntricos.

La Tabla 6 resume los parámetros FC calculados a partir de los datos pediátricos. Estos parámetros fueron estimados en base a la actividad del Factor VIII en el plasma sobre el perfil de tiempo.

Tabla 6. Comparación de Parámetros Farmacocinéticos en Niños por Edad (Media Aritmética, Coeficiente de Variación [CV%]) después de una Sola Inyección de 50 UI/kg de AFSTYLA - Ensayo Cromogénico

Parámetros FC	0 a <6 años (N=20)	≥6 a <12 años (N=19)
RI (UI/dL)/(UI/kg)	1,60 (21,1)	1,66 (19,7)
C _{máx} (UI/dL)	80,2 (20,6)	83,5 (19,5)
ABC _{0-inf} (UI*h/dL)	1080 (31,0)	1170 (26,3)
t _{1/2} (h)	10,4 (28,7)	10,2 (19,4)
TMP (h)	12,4 (25,0)	12,3 (16,8)
DEP (mL/h/kg)	5,07 (29,6)	4,63 (29,5)
V _{ee} (mL/kg)	71,0 (11,8)	67,1 (22,3)

RI = recuperación incremental registrada a los 30 minutos de la inyección para sujetos de 12 a < 18 años y a los 60 minutos de la inyección para sujetos de 1 a <12 años; C_{máx} = máxima concentración plasmática observada; ABC = área bajo la curva de tiempo de actividad del Factor VIII extrapolada al infinito; t_{1/2} = vida media; TMP = tiempo medio de permanencia; DEP = depuración ajustada al peso corporal; V_{ee} = volumen de distribución ajustado al peso corporal en estado estacionario.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para investigar los efectos carcinogénicos de AFSTYLA. No se han efectuado pruebas in vitro e in vivo de AFSTYLA para determinar la mutagenicidad o los efectos en la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y la eficacia de AFSTYLA en dos estudios: un estudio abierto, multicéntrico y cruzado sobre la seguridad, eficacia y farmacocinética en adultos/adolescentes, y un estudio abierto sobre farmacocinética, eficacia y seguridad en niños. Estos estudios identificaron la FC de AFSTYLA y determinaron la eficacia hemostática en el control de los eventos de sangrado y la prevención de eventos de sangrado en profilaxis, y en el estudio con adultos/adolescentes, se determinó la eficacia hemostática durante el tratamiento perioperatorio de sangrado en sujetos que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos.

El estudio con adultos/adolescentes comprendió un total de 175 sujetos masculinos tratados previamente con hemofilia A severa (<1% de actividad del Factor VIII endógeno). Los sujetos tenían entre 12 y 65 años, incluyendo 14 sujetos adolescentes (≥12 a <18 años). De los 175 sujetos inscritos, 174 recibieron por lo menos una dosis de AFSTYLA y 173 (99%) pudieron ser evaluados para determinar la eficacia. Un total de 161 sujetos (92,5%) finalizó el estudio. Un total de 120 sujetos (69,0%) fueron tratados por al menos 50 DE y 52 (29,9%) de estos sujetos fueron tratados por al menos 100 DE. Los sujetos recibieron un total de 14 592 inyecciones con una mediana de 67,0 inyecciones (rango de 1 a 395) por sujeto.

El estudio pediátrico comprendió 84 sujetos masculinos tratados previamente con hemofilia A severa (35 sujetos de 0 a <6 años y 49 sujetos de ≥6 a <12 años). De los 84 sujetos inscritos, todos recibieron al menos una dosis de AFSTYLA y 83 (99%) pudieron ser evaluados para determinar la eficacia. Un total de 65 sujetos (77,4%) fueron tratados por al menos 50 DE y 8 (9,5%) de estos sujetos fueron tratados por al menos 100 DE. Los sujetos recibieron un total de 5313 inyecciones con una mediana de 59 inyecciones (rango de 1 a 145) por sujeto.

Tratamiento a Demanda y Control de Episodios de Sangrado

En el estudio con adultos/adolescentes se trató un total de 848 episodios de sangrado con AFSTYLA y 835 recibieron una evaluación de eficacia por parte del investigador. La mayoría de los episodios de sangrado ocurrieron en las articulaciones. La dosis mediana por inyección utilizada para tratar un episodio de sangrado fue de 31,7 UI/kg (rango de 6 a 84 UI/kg). De los 848 episodios de sangrado, 686 (81%) fueron controlados con una sola inyección de AFSTYLA y otros 107 (13%) fueron controlados con 2 inyecciones. Cincuenta y cinco (6%) de los 848 episodios de sangrado necesitaron 3 o más inyecciones. Para el 94% de los episodios de sangrado, la calificación de eficacia hemostática por parte del investigador fue excelente o buena.

En el estudio pediátrico se trató un total de 347 episodios de sangrado con AFSTYLA, de los cuales todos recibieron una evaluación de eficacia por parte del investigador. La mayoría de los episodios de sangrado ocurrieron en las articulaciones. La dosis mediana por inyección utilizada para tratar un episodio de sangrado fue de 27,3 UI/kg (rango de 16 a 76 UI/kg). De los 347 episodios de sangrado, 298 (86%) fueron controlados con una sola inyección de AFSTYLA y otros 34 (10%) fueron controlados con 2 inyecciones. Quince (4%) de los 347 episodios de sangrado necesitaron 3 o más inyecciones. Para el 96% de los episodios de sangrado, la calificación de eficacia hemostática por parte del investigador fue excelente o buena.

La evaluación de respuesta al tratamiento de los sangrados efectuada por el investigador fue de la siguiente manera:

Excelente: Alivio del dolor y/o mejora en los signos de sangrado (es decir, inflamación, sensibilidad y/o aumento en el rango de movilidad en el caso de hemorragia musculoesquelética) dentro de las 8 horas aproximadamente de la primera infusión

Buena: Alivio del dolor y/o mejora en los signos de sangrado a las 8 horas aproximadamente de la primera infusión, pero requiere de dos infusiones para la resolución completa

Moderada: Probable o leve efecto beneficioso dentro de las 8 horas aproximadamente de la primera infusión; requiere de más de dos infusiones para la resolución completa

Sin respuesta: Ninguna mejora o el empeoramiento de la condición (es decir, signos de sangrado) después de la primera infusión y se requiere de intervención hemostática adicional con otro producto de FVIII, crioprecipitado o plasma para la resolución completa.

En la Tabla 7 se resume la eficacia en el control de los episodios de sangrado de ambos estudios.

Tabla 7. Eficacia de AFSTYLA en el Control del Sangrado

Episodios de Sangrado Tratados	Adultos y Adolescentes (de ≥12 a 65 años) (N=848)	Pediátrico (de 0 a <12 años) (N=347)
Cantidad de Inyecciones		
1 inyección, n (%)	686 (81%)	298 (85,9%)
2 inyecciones, n (%)	107 (13%)	34 (9,8%)
3 inyecciones, n (%)	29 (3%)	8 (2,3%)
>3 inyecciones, n (%)	26 (3%)	7 (2,0%)
Evaluación de eficacia efectuada por el investigador	(N=835)	(N=347)
Excelente o Buena, n (%)	783 (94%)	334 (96,3%)
Moderada, n (%)	52 (6%)	12 (3,5%)
Sin respuesta, n (%)	0	1 (0,3%)

Profilaxis de Rutina

Estudio con Adultos y Adolescentes

En los estudios pediátrico y con adultos/adolescentes, los sujetos recibieron profilaxis en un régimen que fue determinado por el investigador, teniendo en cuenta el régimen de tratamiento de Factor VIII del paciente utilizado antes de la participación y el fenotipo del sangrado del sujeto. En el estudio con adultos/adolescentes, el 54% de los 146 sujetos en profilaxis recibió AFSTYLA 3 veces por semana; el 32% de los sujetos recibió AFSTYLA 2 veces por semana; el 6% recibió AFSTYLA cada dos días; y el 8% de los sujetos recibió otros regímenes.

La tasa anualizada de sangrado (TAS) fue comparable entre los sujetos en un régimen de 3 veces por semana (TAS mediana de 1,53) y aquellos en un régimen de 2 veces por semana (TAS mediana de 0,00). La tasa anualizada de sangrado espontáneo (TASe) también fue comparable entre los sujetos en un régimen de 3 veces por semana (TASe mediana de 0,0) y aquellos en un régimen de 2 veces por semana (TASe mediana de 0,0). La cantidad de sujetos que necesitaron ajustes en la dosis fue comparable entre los dos grupos (34,2% [27 sujetos] para tres veces por semana y 27,7% [13 sujetos] para dos veces por semana).

La dosis mediana indicada para los sujetos en un régimen de profilaxis de 3 veces por semana fue de 30 UI/kg (de 12 a 50 UI/kg). La dosis mediana indicada para los sujetos en un régimen de profilaxis de 2 veces por semana fue de 35 UI/kg (de 17 a 50 UI/kg).

La TAS en profilaxis (mediana de 1,14) fue significativamente menor (p <0,0001) que la TAS observada en los sujetos tratados a demanda (mediana de 19,64). Sesenta y tres de los 146 sujetos (43%) no experimentaron episodios de sangrado durante la profilaxis. No se registraron sangrados graves o con peligro de muerte (por ejemplo, hemorragia intracraneal) en los sujetos que recibieron profilaxis.

Estudio Pediátrico

En el estudio pediátrico, el 54% de los 80 sujetos en profilaxis recibió AFSTYLA 2 veces por semana; el 30% de los sujetos recibió AFSTYLA 3 veces por semana; el 4% recibió AFSTYLA cada dos días; y el 12% de los sujetos recibió otros regímenes.

Veintiún de los 80 sujetos (26%) no experimentaron episodios de sangrado durante la profilaxis. Se registró un sangrado grave (hemorragia en la articulación de la cadera) en el estudio pediátrico que fue tratado con éxito.

Para los sujetos en profilaxis, la TAS general fue de 3,69 con una TAS mediana de 2,30 para los sujetos en un régimen de 3 veces por semana y 4,37 para los sujetos en un régimen de 2 veces por semana. La TASe mediana (0,00) fue idéntica entre los sujetos de los regímenes de 3 y 2 veces por semana.

La dosis mediana indicada para los sujetos en un régimen de 3 veces por semana fue de 32 UI/kg (de 19 a 50 UI/kg) y para los sujetos en un régimen de 2 veces por semana fue de 35 UI/kg (de 20 a 57 UI/kg).

En la Tabla 8 se resumen las TASe para profilaxis y a demanda de ambos estudios.

Tabla 8. Resumen de la Tasa Anualizada de Sangrado (TAS) por Régimen de Tratamiento con AFSTYLA

	Fase I/III Estudio con Adultos/Adolescentes		Fase III Estudio Pediátrico	
	Profilaxis (N=146)	A demanda (N=27)	Profilaxis (N=80)	A demanda (N=3)
TAS general Mediana (IQR*)	1,14 (0-4,2)	19,64 (6,2-46,5)	3,69 (0-7,2)	78,56 (35,1-86,6)
Tasa Anualizada de Sangrado Espontáneo (TASe) Mediana (IQR*)	0 (0-2,4)	11,73 (2,8-36,5)	0 (0-2,2)	31,76 (0-42,7)
Cantidad de sujetos con ningún episodio de sangrado	63 (43,2%)	1 (3,7%)	21 (26,3%)	0

* IQR = rango intercuartílico, 25º percentil a 75º percentil

Manejo Perioperatorio del Sangrado

Trece sujetos en el estudio con adultos/adolescentes se sometieron a un total de 16 procedimientos quirúrgicos. En total, los investigadores evaluaron la eficacia hemostática de AFSTYLA en el manejo perioperatorio del sangrado como excelente en 15 de 16 cirugías y como buena en 1 de 16 cirugías (vea la Tabla 9). El consumo de factor mediano preoperatorio e intraoperatorio fue de 89,4 UI/kg (rango de 40,5 a 108,6 UI/kg).

La evaluación de la hemostasia durante los procedimientos quirúrgicos efectuada por el investigador fue de la siguiente manera:

Excelente: La hemostasia clínicamente, no significativamente, diferente de la normal (por ejemplo, la hemostasia lograda comparable con la esperada durante una cirugía similar en un paciente sin deficiencia de factor) en ausencia de otra intervención hemostática y pérdida de sangre estimada durante la cirugía no es mayor al 20% que la pérdida de sangre prevista para la cirugía a realizarse

Buena: La hemostasia normal o levemente anormal en términos de cantidad y/o calidad (por ejemplo, exudación leve, tiempo prolongado para la hemostasia con un poco de sangrado aumentado en comparación con un paciente sin deficiencia de factor en ausencia de otra intervención hemostática) o pérdida de sangre estimada es de >20%, pero ≤30% mayor que la pérdida de sangre prevista para la cirugía a realizarse

Moderada: Hemostasis moderadamente anormal en términos de cantidad y/calidad (por ejemplo, hemorragia moderada que sea difícil de controlar) con pérdida de sangre estimada mayor que la definida como buena

Mala/Sin respuesta: Hemostasia severamente anormal en términos de cantidad y/o calidad (por ejemplo, hemorragia severa que sea difícil de controlar) y/o intervención hemostática adicional requerida con otro producto de FVIII, crioprecipitado o plasma para la resolución completa.

Tabla 9. Eficacia de AFSTYLA en el Manejo Perioperatorio del Sangrado

Procedimiento	Evaluación de Eficacia	Consumo de Factor (UI/kg) (preoperatorio e intraoperatorio)
Extracción de muelas cordales	Excelente	51,09
Reparación de hernia abdominal	Excelente	47,89
Reemplazo de codo	Excelente	108,58
Artroplastia de tobillo	Excelente	76,83
Reemplazo de rodilla (5)	Excelente (4), Buena (1)	92,49 100,9 67,26 105,79 86,09
Colecistectomía y Alargamiento del tendón de Aquiles en combinación con: Enderezamiento de los dedos del pie derecho	Excelente Excelente	105,95
Circuncisión (3)	Excelente (3)	99,04 92,74 81,5
Reducción abierta y fijación interna (RAFI) de fractura de tobillo derecho	Excelente	89,36
Extracción de piezas, tobillo derecho	Excelente	40,45

15 REFERENCIAS

¹ Zollner S, Raquet E, Claar Ph, Müller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer Th, Pragst I, Dickneite G, Schulte S. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII. *Thrombosis Research* 2014; 134: 125-131.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Presentación

AFSTYLA se presenta en un kit que contiene un polvo liofilizado en un frasco de un solo uso etiquetado con la cantidad de actividad de Factor VIII, expresado en unidades internacionales (UI). La actividad real del Factor VIII en Unidades Internacionales (UI) se indica en la etiqueta de la caja y el frasco de AFSTYLA.

AFSTYLA se envasa con agua estéril para inyección, USP (2,5 mL para reconstitución de 250, 500 o 1000 UI o 5 mL para reconstitución de 2000 o 3000 UI de AFSTYLA), un juego de transferencia de filtro Mix2Vial, y un algodón estéril humedecido en alcohol. Los componentes no están fabricados de látex de caucho natural.

Fuerza Nominal	Indicador de Color del Volumen de Llenado	NDC del kit
250 UI	Naranja	69911-474-02
500 UI	Azul	69911-475-02
1000 UI	Verde	69911-476-02
2000 UI	Púrpura	69911-477-02
3000 UI	Amarillo	69911-478-02

Almacenamiento y Manipulación

- Almacene AFSTYLA en el envase original para proteger los frascos de AFSTYLA de la luz.
- Almacene AFSTYLA en polvo entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F). No congele para evitar daños en el frasco del diluyente. AFSTYLA se puede almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 25°C (77°F), para un solo periodo de hasta 3 meses, dentro de la fecha de vencimiento impresa en las etiquetas de la caja y el frasco.
- Registre la fecha de inicio de la temperatura ambiente en la caja del producto sin abrir. Una vez almacenado a temperatura ambiente, no coloque el producto nuevamente en el refrigerador. La vida útil en estante vence a los 3 meses del almacenamiento a temperatura ambiente, o después de la fecha de vencimiento que figura en el frasco del producto, la que sea primero.
- No utilice AFSTYLA después de la fecha de vencimiento indicada en el frasco.
- El producto reconstituido (después de mezclar el producto seco con el diluyente) se puede almacenar entre los 2°C y los 8°C (36°F y 46°F), o a temperatura ambiente, sin exceder los 25°C (77°F), hasta 4 horas.
- Protéjalo de la luz del sol directa.
- Después de la reconstitución, si el producto no se utiliza dentro de las 4 horas, debe ser desechado.
- No utilice AFSTYLA si la solución reconstituida es turbia o contiene partículas.
- Deseche el AFSTYLA no utilizado.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende a los pacientes:

- Leer el Etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Información sobre el producto para el paciente e instrucciones de uso).
- Suspender el uso de AFSTYLA en caso de una reacción de hipersensibilidad y comunicarse con su profesional de la salud y/o ir al servicio de emergencias, según la gravedad de la reacción. Los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir: urticarias, picazón, inflamación de la cara, opresión en el pecho y sibilancia [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Comunicarse con su profesional de la salud o establecimiento para tratamiento de hemofilia para recibir más tratamiento y/o realizar una evaluación si experimentan una ausencia de respuesta clínica a la terapia de reemplazo del Factor VIII, ya que en algunos casos esto puede ser la manifestación de un inhibidor [vea Advertencias y Precauciones (5.2)].
- Informar cualquier reacción adversa o problema después de la administración de AFSTYLA a su profesional de la salud.

Fabricado por:

CSL Behring GmbH
35041 Marburg, Alemania
para:

CSL Behring Recombinant Facility AG
Bern 22, Suiza 3000
N° de Licencia de los EE.UU. 2009

Distribuido por:

CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 EE.UU.

Mix2Vial® es una marca comercial registrada de Medimop Medical Projects, Ltd., una subsidiaria de West Pharmaceuticals Services, Inc.

Etiquetado para el Paciente Aprobado por la FDA

Información sobre el Producto para el Paciente (IPP)

AFSTYLA / af stý lah /

**Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única
Polvo Liofilizado para Reconstitución**

Este folleto resume la información importante sobre AFSTYLA. Léalo atentamente antes de utilizar AFSTYLA. Esta información no sustituye la consulta con su profesional de la salud, y no incluye toda la información importante sobre AFSTYLA. Si tiene alguna pregunta después de leerlo, pregúntele a su profesional de la salud.

¿Qué es lo más importante que debo saber acerca de AFSTYLA?

- Su profesional de la salud o el centro de tratamiento de hemofilia le darán instrucciones sobre cómo hacer una infusión por su cuenta.
- Siga atentamente las instrucciones de su profesional de la salud con respecto a la dosis y el programa para la infusión de este medicamento.

¿Qué es AFSTYLA?

- AFSTYLA, Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única, es un medicamento utilizado para reemplazar al Factor VIII de coagulación que falta en los paciente con hemofilia A.
- La Hemofilia A es un trastorno de sangrado hereditario que impide que la sangre se coagule normalmente.
- No contiene albúmina ni proteínas derivadas de plasma humano.
- Su profesional de la salud puede indicarle este medicamento cuando tenga que efectuarse una cirugía.
- Se utiliza para tratar y controlar el sangrado en todos los pacientes con hemofilia A.
- Puede reducir la cantidad de episodios de sangrado cuando se utiliza regularmente (profilaxis) y reducir el riesgo de daño en las articulaciones debido al sangrado.
- No se utiliza para tratar la enfermedad de von Willebrand.

¿Quién no debe utilizar AFSTYLA?

No debe utilizar AFSTYLA si:

- En el pasado ha tenido una reacción alérgica con peligro de muerte al medicamento.
- Es alérgico a sus ingredientes o a las proteínas de hámster.

Informe a su profesional de la salud si está embarazada o amamantando porque AFSTYLA podría no ser adecuado para usted.

¿Qué le debo informar a mi profesional de la salud antes de utilizar AFSTYLA?

Informe a su profesional de la salud si:

- Tiene o ha tenido cualquier problema médico.
- Toma algún medicamento, incluyendo medicamentos recetados o no recetados, tales como los medicamentos de venta libre, suplementos o remedios herboles.
- Tiene alguna alergia, que incluyen las alergias a las proteínas de hámster.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si AFSTYLA puede dañar al feto.
- Está amamantando. Se desconoce si AFSTYLA pasa a la leche o si puede dañar a su bebé.
- Le han informado que tiene inhibidores del Factor VIII (porque este medicamento podría no funcionar para usted).

¿Cómo utilizo AFSTYLA?

- Se administra directamente en el torrente sanguíneo.
- Utilice de acuerdo a lo indicado por su profesional de la salud.
- Su profesional de la salud o centro de tratamiento de hemofilia debe entrenarlo sobre cómo aplicarse inyecciones intravenosas. Una vez entrenados, muchos pacientes con hemofilia A son capaces de inyectarse este medicamento por sí solos o con la ayuda de un familiar.
- Su profesional de la salud le informará la cantidad a utilizar según su peso, la gravedad de su hemofilia A y el lugar donde sangra.
- Es probable que necesite realizarse análisis de sangre después de obtenerlo para asegurarse de que su nivel de sangre del Factor VIII sea lo suficientemente elevado para coagular su sangre.
- Llame a su profesional de la salud de inmediato si el sangrado no se detiene después de tomar este medicamento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de AFSTYLA?

- Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Suspenda el tratamiento de inmediato y llame a su profesional de la salud enseguida si le aparece una erupción o urticarias, picazón, opresión en el pecho o garganta, dificultad para respirar, leve mareo, mareo, náusea o disminución en la presión arterial.
- Su cuerpo puede formar inhibidores del Factor VIII. Un inhibidor es una parte del sistema de defensa del cuerpo. Si forma inhibidores, podría impedir que este medicamento funcione correctamente. Su profesional de la salud podría necesitar examinar su sangre de vez en cuando para la detección de inhibidores.
- Los efectos secundarios comunes son mareo y reacciones alérgicas.
- Éstos no son los únicos efectos secundarios posibles. Informe a su profesional de la salud si nota algún efecto secundario que le moleste o que no desaparece.

¿Cuáles son las concentraciones de dosis de AFSTYLA?

AFSTYLA viene en 5 concentraciones de dosis diferentes: 250, 500, 1000, 2000 o 3000 Unidades Internacionales (UI). La concentración real está impresa en la etiqueta de la caja o del frasco.

Indicador de Color del Volumen de Llenado	Concentraciones
Naranja	Concentración de dosis de aproximadamente 250 UI por frasco
Azul	Concentración de dosis de aproximadamente 500 UI por frasco
Verde	Concentración de dosis de aproximadamente 1000 UI por frasco
Púrpura	Concentración de dosis de aproximadamente 2000 UI por frasco
Amarillo	Concentración de dosis de aproximadamente 3000 UI por frasco

Siempre controle la concentración de dosis real impresa en la etiqueta para asegurarse de estar utilizando la concentración indicada por su profesional de la salud.

¿Cómo debo guardar el AFSTYLA?

- Almacene este medicamento en el envase original para proteger los frascos de la luz.
- Almacene este medicamento en polvo entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F). No congele para evitar daños en el frasco del diluyente. AFSTYLA se puede almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 25°C (77°F), para un solo periodo de hasta 3 meses, dentro de la fecha de vencimiento impresa en las etiquetas de la caja y el frasco.
- Si lo almacena a temperatura ambiente, registre la fecha en que este medicamento fue retirado del refrigerador en la tapa superior de la caja en el área provista. Después de almacenarlo a temperatura ambiente, no coloque el producto nuevamente en el refrigerador. La forma en polvo para el producto vence a los 3 meses del almacenamiento a temperatura ambiente, o después de la fecha de vencimiento que figura en el frasco del producto, la que sea primero.
- El producto reconstituido (después de mezclar el producto seco con el diluyente) se puede almacenar por 4 horas a una temperatura que no exceda los 25°C (77°F). Protéjalo de la luz del sol directa. Después de la reconstitución, si el producto no se utiliza dentro de las 4 horas, debe ser desechado.

¿Qué más debo saber acerca de AFSTYLA?

- A veces, los medicamentos son recetados por motivos que no son los indicados aquí. No use este medicamento para una afección para la que no es recetado. No comparta con otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted.

Instrucciones de uso de AFSTYLA

Solamente para uso intravenoso después de la reconstitución.

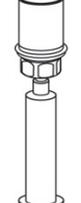
Este medicamento se infunde en una vena. Su profesional de la salud o el centro de tratamiento de hemofilia le enseñarán cómo hacer una infusión por su cuenta.

Siempre siga las instrucciones específicas indicadas por su profesional de la salud. Los pasos enumerados a continuación son lineamientos generales para utilizar AFSTYLA. Si usted no está seguro de las instrucciones, llame a su profesional de la salud antes de utilizar AFSTYLA. Llame a su profesional de la salud de inmediato si el sangrado no es controlado después de utilizar AFSTYLA. Su profesional de la salud le indicará la dosis que debe tomar. Es probable que deba realizarse análisis de sangre de vez en cuando. Hable con su profesional de la salud antes de viajar. Deseche toda la solución no utilizada, frasco(s) vacío(s) y otro suministro médico utilizado en un recipiente para desechos médicos adecuado.

- Siempre trabaje sobre una superficie plana y limpia, y lávese las manos antes de realizar los procedimientos de reconstitución.
- Sólo utilice los componentes para la reconstitución que son provistos en cada envase.
- Si un envase está abierto o dañado, no lo utilice y comuníquese con su profesional de la salud.
- No utilice AFSTYLA después de la fecha de vencimiento que figura en las etiquetas de la caja y el frasco. Si lo almacena a temperatura ambiente, el producto seco (antes de la reconstitución) se vence a los 3 meses del almacenamiento a temperatura ambiente o después de la fecha de vencimiento que figura en el frasco del producto, la que sea primero.
- Observe la solución mezclada (reconstituida). No utilice AFSTYLA si la solución reconstituida está turbia, contiene alguna partícula o está descolorida.
- AFSTYLA es para un solo uso únicamente y no contiene conservantes. Deseche los frascos utilizados parcialmente.

Instrucciones para la Reconstitución de AFSTYLA

1. Asegúrese de que el frasco de AFSTYLA y el frasco de diluyente estén a temperatura ambiente.	
2. Coloque el frasco de AFSTYLA, el frasco de diluyente y el juego de transferencia Mix2Vial® sobre una superficie plana.	
3. Retire las tapas rebatibles de los frascos de AFSTYLA y del diluyente. Limpie los tapones con el algodón estéril humedecido en alcohol provisto y deje secar los tapones antes de abrir el envase con el juego de transferencia Mix2Vial.	
4. Abra el envase con el juego de transferencia Mix2Vial retirando la tapa (Fig. 1). Deje el juego de transferencia Mix2Vial en el envase transparente.	 Fig. 1
5. Coloque el frasco de diluyente sobre una superficie plana y sostenga el frasco firmemente. Sujete el juego de transferencia Mix2Vial junto con el envase transparente y empuje la punta de plástico en el extremo azul del juego de transferencia Mix2Vial con firmeza a través del centro del tapón del frasco del diluyente (Fig. 2).	 Fig. 2

<p>6. Retire con cuidado el envase transparente del juego de transferencia Mix2Vial. Asegúrese de levantar sólo el envase transparente, y no el juego de transferencia Mix2Vial (Fig. 3).</p>	 <p>Fig. 3</p>
<p>7. Con el frasco de AFSTYLA bien colocado sobre una superficie plana, invierta el frasco de diluyente con el juego de transferencia Mix2Vial acoplado y empuje la punta de plástico del adaptador con firmeza a través del centro del tapón del frasco de AFSTYLA (Fig. 4). El diluyente se transferirá automáticamente al frasco de AFSTYLA.</p>	 <p>Fig. 4</p>
<p>8. Con los frascos de diluyente y AFSTYLA aún acoplados al juego de transferencia Mix2Vial, rote suavemente el frasco de AFSTYLA para asegurarse de que AFSTYLA se disuelva completamente (Fig. 5). No agite el frasco.</p>	 <p>Fig. 5</p>
<p>9. Con una mano, sujete el lado de AFSTYLA del juego de transferencia Mix2Vial y con la otra mano sujete el lado azul del diluyente del juego de transferencia Mix2Vial y desenrosque el juego en dos partes (Fig. 6).</p>	 <p>Fig. 6</p>
<p>10. aspire aire en una jeringa vacía y estéril. Mientras el frasco de AFSTYLA se encuentra en posición vertical, gire la jeringa al juego de transferencia Mix2Vial. Inyecte aire en el frasco de AFSTYLA. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema y aspire el concentrado en la jeringa jalando lentamente el émbolo (Fig. 7).</p>	 <p>Fig. 7</p>
<p>11. Ahora que el concentrado ha sido transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cilindro de la jeringa (manteniendo el émbolo hacia abajo) y desenrosque la jeringa del juego de transferencia Mix2Vial (Fig. 8).</p>	 <p>Fig. 8</p>
<p>12. Después de la reconstitución, infunda de inmediato o dentro de las 4 horas. La solución mezclada (reconstituida) se puede almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 25°C (77°F), por hasta 4 horas. No la congele. Protéjala de la luz del sol directa.</p>	
<p>13. Registre el tratamiento: Retire la parte autoadhesiva de la etiqueta de cada frasco utilizado y péguela en el libro de registro/diario de tratamiento del paciente o escanee el frasco si registra la infusión de manera electrónica.</p>	
<p>14. Si la dosis requiere más de un frasco, utilice un juego de transferencia Mix2Vial diferente y sin utilizar para cada frasco del producto. Repita el paso 10 para juntar el contenido del frasco en una jeringa.</p>	

Administración (inyección intravenosa)

- No mezcle AFSTYLA en el mismo tubo o recipiente que otros productos medicinales.
- Coloque la jeringa que contiene la solución mezclada (reconstituida) en un juego de infusión estéril y coloque la inyección según lo indicado por su profesional de la salud o centro de tratamiento de hemofilia.
- Administre por vía intravenosa. No exceda la velocidad de infusión de 10 mL por minuto.

Recursos disponibles para el paciente en CSL Behring:

Para informar Reacciones Adversas comuníquese con:
Departamento de Farmacovigilancia de CSL Behring al 1-866-915-6958

Comuníquese con CSL Behring para recibir más información sobre el producto:

Atención al Cliente 1-800-683-1288

Para obtener más información, visite www.AFSTYLA.com

Fabricado por:
CSL Behring GmbH
35041 Marburg, Alemania

para:
CSL Behring Recombinant Facility AG
Bern 22, Suiza 3000
N° de Licencia de los EE.UU. 2009

Distribuido por:
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 EE.UU.

Mix2Vial® es una marca comercial registrada de Medimop Medical Projects, Ltd., una subsidiaria de West Pharmaceuticals Services, Inc.