



REF.: RF1301227/20

REG.: ISP N° B-2950/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AFSTYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI,  
CON SOLVENTE**

---

**Liofilizado** blanco o ligeramente amarillento o masa friable o clara, disolvente para solución inyectable incoloro.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

AFSTYLA está indicado en adultos y pacientes pediátricos con hemofilia A (deficiencia del factor VIII congénito) para lo siguiente:

- Control y prevención de episodios de sangrado,
- Profilaxis de rutina para prevenir o reducir la frecuencia de los episodios de sangrado.
- Profilaxis perioperatoria (profilaxis quirúrgica)

4.2 Posología y método de administración

Se debe iniciar el tratamiento con AFSTYLA bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la hemofilia.

La decisión sobre el uso por parte de un paciente individual del tratamiento domiciliario para el sangrado y para la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A debe ser tomada por el médico tratante, quien debe garantizar que se provea la adecuada capacitación y el uso se revise periódicamente.

Posología

La dosis y duración del tratamiento depende de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente.

La cantidad de unidades de factor VIII administrada se expresa en unidades internacionales (UI), que se relaciona con el estándar actual de la OMS para productos del factor VIII. La actividad del factor VIII en plasma se expresa, ya sea, como un porcentaje (en relación al plasma humano normal) o en unidades internacionales (en relación con un estándar internacional para el factor VIII en plasma).

Cada etiqueta de vial de AFSTYLA establece la potencia del factor VIII en Unidades Internacionales (UI). Una unidad internacional (UI) corresponde a la actividad del factor VIII contenida en un mililitro de plasma humano normal.

La asignación de la potencia se determina mediante el ensayo de sustratos cromogénicos.

Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden ser monitoreados ya sea mediante un ensayo de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación en una fase (véase 4.4 Advertencias especiales y Precauciones para el uso).

REF.: RF1301227/20

REG.: ISP N° B-2950/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AFSTYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI,  
CON SOLVENTE**

---

Tratamiento según necesidad

El cálculo de la dosis necesaria del 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 2,0 UI/dl. El aumento máximo esperado in vivo en el nivel del factor VIII expresado como UI/dl (or % de lo normal) se estima mediante la siguiente fórmula:

Incremento estimado del factor VIII (UI/dl o % de lo normal) = [Dosis total (UI)/peso corporal (kg)] x 2 (UI/dl por UI/kg)

La dosis para alcanzar el aumento máximo in vivo deseado en el nivel de factor VIII podrá calcularse mediante la siguiente fórmula:

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

La cantidad que se debe administrar y la frecuencia de administración se debe orientar siempre a la eficacia clínica en cada uno de los casos.

En la tabla a continuación se proporciona una guía para la dosificación de AFSTYLA para controlar y prevenir los episodios de sangrado. Se debe considerar mantener la actividad del factor VIII en el rango objetivo o por encima de éste:

Grado de hemorragia/tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel requerido de factor VIII (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 – 40	Repita la inyección cada 12 - 24 horas hasta que el sangrado se resuelva.
Hemartrosis más generalizada, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repita la inyección cada 12 - 24 horas hasta que el sangrado se resuelva.
Hemorragias potencialmente mortales	60 – 100	Repita la inyección cada 8 - 24 horas hasta que el sangrado se resuelva.
Cirugía		
Menor	30 – 60	Repita la inyección cada 24 horas, al



**REF.: RF1301227/20**

**REG.: ISP N° B-2950/22**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AFSTYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI,  
CON SOLVENTE**

---

Para ver las instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de administrar, véase la sección 6.6. La preparación reconstituida debe ser inyectada lentamente, por vía intravenosa, a una velocidad cómoda para el paciente.

Se debe observar al paciente por si presentara alguna reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de AFSTYLA, se debe disminuir la velocidad de inyección o suspender la administración, según requiera la condición clínica del paciente (véase también la sección 4.4).

#### 4.3 Contraindicaciones

AFSTYLA está contraindicado en pacientes que tuvieron reacciones de hipersensibilidad con riesgo de muerte, incluso anafilaxis a AFSTYLA o a cualquiera de sus componentes, o a proteínas de hámster.

#### 4.4 Advertencias y precauciones de uso

##### Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxis, son posibles con AFSTYLA. Los pacientes deben ser informados sobre los primeros signos de las reacciones de hipersensibilidad, que podrían progresar a anafilaxis inclusive ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y prurito. Suspender inmediatamente la administración e iniciar el tratamiento apropiado si aparecen reacciones de hipersensibilidad.

Aconseje a los pacientes que suspendan el uso de AFSTYLA y que se comuniquen con su médico.

Para los pacientes con reacciones previas de hipersensibilidad se podrá considerar la pre-medicación con antihistamínicos.

##### Anticuerpos neutralizantes

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII ha sido reportado tras la administración de los productos del factor VIII, incluyendo AFSTYLA. Los pacientes que no han recibido tratamiento previo (PUPs) tienen mayor riesgo de desarrollar inhibidores con todos los productos de Factor VIII, incluyendo AFSTYLA.

En general, todos los pacientes tratados con factor VIII de coagulación humano deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) mediante las pruebas de laboratorio y observaciones clínicas adecuadas. Si no se obtienen los niveles plasmáticos esperados de actividad del factor VIII, o si el sangrado no se controla con una dosis apropiada, se debe sospechar la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante).

REF.: RF1301227/20

REG.: ISP N° B-2950/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AFSTYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI,  
CON SOLVENTE**

---

Si un paciente desarrolla un inhibidor, se debe contactar un centro especializado en el tratamiento de hemofilia.

Realizar un ensayo que mida la concentración del inhibidor Bethesda, si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de la actividad del factor VIII, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada. Utilice las Unidades Bethesda (UB) para reportar los niveles del inhibidor.

**Pruebas de laboratorio de monitoreo**

La actividad del factor VIII plasmático en los pacientes que reciben AFSTYLA puede ser monitoreada con un análisis de sustratos cromogénicos o un ensayo de coagulación de una etapa debido a la discrepancia consistente y predecible en las mediciones de la actividad del factor VIII entre los dos formatos de ensayo.

Los resultados de eficacia de un ensayo clínico pivotal largo confirmaron que los resultados del ensayo de sustratos cromogénicos reflejan con más exactitud el potencial hemostático clínico. Por lo tanto, el ensayo de sustratos cromogénicos debe ser utilizado para determinar la actividad del factor VIII en las muestras de los pacientes si está disponible. Si se utiliza el ensayo de una etapa para determinar la actividad del factor VIII del paciente, los resultados deben ser interpretados tomando en cuenta que los resultados del ensayo de una etapa son aproximadamente un 45 % inferiores a los del ensayo de sustratos cromogénicos (es decir, los resultados del ensayo de una etapa pueden alinearse con los resultados adquiridos de sustratos cromogénicos mediante la multiplicación del resultado de una etapa por 2).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre AFSTYLA a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto medicinal.

**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 los catéteres**

Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (CVAD), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el CVAD, incluyendo infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el sitio del catéter.

**Población pediátrica**

Las advertencias y precauciones enumeradas corresponden tanto a adultos como a niños.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción



**REF.: RF1301227/20** **REG.: ISP N° B-2950/22**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AFSTYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI,**  
**CON SOLVENTE**

Se evaluaron las frecuencias en base al paciente en base a los datos de los estudios clínicos completados de acuerdo a la siguiente convención:

muy frecuente:  $\geq$  1/10  
frecuente:  $\geq$  1/100 y  $<$ 1/10  
poco frecuente  $\geq$  1/1000 y  $<$ 1/100  
raro  $\geq$  1/10000 y  $<$ 1/1000  
muy raro  $<$  1/10000

desconocido (no puede ser calculado con los datos disponibles).

MedDRA Clasificación por sistema y órgano	Reacción adversa MedDRA Término de preferencia	Frecuencia de categoría según CIOMS
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuentes
	Parestesia	Frecuentes
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción	Frecuentes
	Eritema	Poco frecuentes
	Prurito	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Pirexia	Frecuentes
	Dolor en sitio de inyección	Poco frecuentes
	Escalofríos	Poco frecuentes
	Sensación de calor	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático*	Inhibición del Factor VIII	Poco frecuentes (PTPs) Muy frecuentes (PUPs)

\*Se observó el desarrollo del inhibidor en los PUPs en un estudio clínico en curso y en el uso tras la comercialización.

En el estudio en curso, una mayoría de inhibidores se resolvió con el tratamiento continuo con AFSTYLA.

Notificación de reacciones adversas sospechosas



**REF.: RF1301227/20**

**REG.: ISP N° B-2950/22**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AFSTYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI,  
CON SOLVENTE**

---

Es importante notificar las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance de beneficios/riesgos del medicamento. Se pide a los profesionales del cuidado de la salud que comuniquen cualquier sospecha de reacción adversa.

**4.9 Sobredosis**

No se informaron síntomas de sobredosis con AFSTYLA. Se informó que un paciente recibió más del doble de la dosis indicada. No se informaron eventos adversos relacionados con esta sobredosis.

**5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágicos: Factor VIII de coagulación humano.  
Código ATC: B02BD02

**Mecanismo de acción**

AFSTYLA (DCI: lonoctocog alfa) es una proteína recombinante que reemplaza el factor VIII de la coagulación faltante necesario para la hemostasia efectiva. AFSTYLA es una construcción de cadena simple del factor VIII recombinante en la cual se eliminó la mayor parte del dominio B silvestre, de longitud completa. Después de la activación, la molécula de AFSTYLA formada, presenta una secuencia de aminoácidos idéntica al factor VIIIa formada del factor VIII endógeno, de longitud completa. Además, el diseño de cadena simple da como resultado una afinidad altamente vinculante de AFSTYLA al factor von Willebrand.

**Efectos farmacodinámicos**

La hemofilia A es un trastorno hereditario de la coagulación sanguínea asociado al cromosoma X, debido a niveles reducidos de factor VIII y causa sangrado profuso en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea espontáneamente o como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. Mediante la terapia sustitutiva, se aumentan los niveles plasmáticos de factor VIII permitiendo de este modo una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de las tendencias a sangrar.

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

**Población adulta**

La farmacocinética (FC) de AFSTYLA se evaluó en 81 sujetos adultos tras una inyección intravenosa de una dosis única de 50 UI/kg.

REF.: RF1301227/20

REG.: ISP N° B-2950/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AFSTYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI,  
CON SOLVENTE**

Los parámetros farmacocinéticos se basaron en la actividad del factor VIII plasmático, medida por el ensayo de sustrato cromogénico. El perfil FC obtenido de 3 a 6 meses después de la evaluación inicial FC fue comparable con el perfil FC obtenido después de la primera dosis.

Parámetros farmacocinéticos (Media aritmética, % CV) tras una inyección única de 50 UI/kg de AFSTYLA - Ensayo de sustratos cromogénicos:

Parámetros farmacocinéticos	rVIII de cadena simple 50 UI/kg (N=81)
RI (UI/dl) / (UI/kg)	2,00 (20,8)
C <sub>máx</sub> (UI/dl)	106 (18,1)
AUC <sub>0-inf</sub> (h*UI/dl)	1960 (33,1)
t <sub>1/2</sub> (h)	14,2 (26,0)
MRT (h)	20,4 (25,8)
CL ( <del>mL</del> mL/h/kg)	2,90 (34,4)
V <sub>ss</sub> ( <del>mL</del> mL/kg)	55,2 (20,8)

RI = recuperación incremental registrada a los 30 minutos posteriores a la inyección; C<sub>máx</sub> = concentración máxima; AUC<sub>0-inf</sub> = área bajo la curva de la actividad del factor VIII extrapolada hasta el infinito; t<sub>1/2</sub> = vida media; MRT = tiempo medio de residencia; CL = depuración ajustada al peso corporal; V<sub>ss</sub> = peso corporal ajustado al volumen de distribución en estado estacionario

**Población pediátrica**

Los parámetros farmacocinéticos de AFSTYLA se evaluaron en 10 adolescentes (de 12 a < 18 años) y en 39 niños (de 0 a < 12 años) tras una inyección intravenosa de una dosis única de 50 UI/kg.

Los parámetros farmacocinéticos se basaron en la actividad del factor VIII plasmático medida por el ensayo de sustrato cromogénico.

REF.: RF1301227/20

REG.: ISP N° B-2950/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**AFSTYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI,**  
**CON SOLVENTE**

Comparación de parámetros farmacocinéticos por categoría de edad (media aritmética, % CV) tras una inyección única de 50 UI/kg de AFSTYLA - Ensayo cromogénico:

Parámetros farmacocinéticos	0 a <6 años (N=20)	6 a <12 años (N=19)	12 a <18 años (N=10)
RI (UI/dl) / (UI/kg)	1,60 (21,1)	1,66 (19,7)	1,69 (24,8)
C <sub>máx</sub> (UI/dl)	80,2 (20,6)	83,5 (19,5)	89,7 (24,8)
AUC <sub>0-inf</sub> (h*UI/dl)	1080 (31,0)	1170 (26,3)	1540 (36,5)
t <sub>1/2</sub> (h)	10,4 (28,7)	10,2 (19,4)	14,3 (33,3)
MRT (h)	12,4 (25,0)	12,3 (16,8)	20,0 (32,2)
CL ( <del>mL</del> mL/h/kg)	5,07 (29,6)	4,63 (29,5)	3,80 (46,9)
V <sub>ss</sub> ( <del>mL</del> mL/kg)	71,0 (11,8)	67,1 (22,3)	68,5 (29,9)

RI = recuperación incremental registrada a los 30 minutos posteriores a la inyección a sujetos de 12 a < 18 años y a los 60 minutos después de la inyección a los sujetos de 1 a < 12 años; C<sub>máx</sub> = concentración máxima; AUC = área bajo la curva de la actividad del factor VIII extrapolada hasta el infinito; t<sub>1/2</sub> = vida media; MRT = tiempo medio de residencia; CL = depuración ajustada al peso corporal; V<sub>ss</sub> = peso corporal ajustado al volumen de distribución en estado estacionario.

### 5.3 Datos de seguridad preclínica

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

## 6. DETALLES FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

**De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.**



REF.: RF1301227/20

REG.: ISP N° B-2950/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AFSTYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI,  
CON SOLVENTE**

---

1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

El equipo de administración (caja interna):

1 jeringa de 5 **mL** descartable

1 equipo de venopunción

2 toallitas de alcohol

1 apósito no estéril

Una caja con 1500, 2000 o 3000 UI contiene:

1 vial con **liofilizado**

1 vial con 5 **mL** de agua para inyecciones

1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

El equipo de administración (caja interna):

1 jeringa de 10 **mL** descartable

1 equipo de venopunción

2 toallitas de alcohol

1 apósito no estéril

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

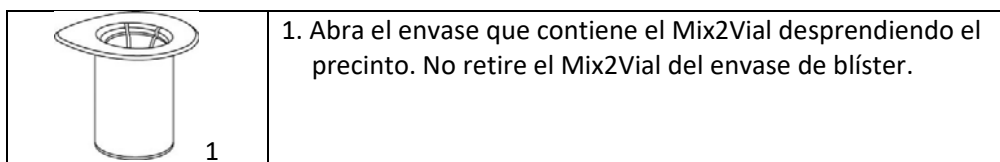
#### 6.6 Precauciones para eliminación y demás manipulaciones

##### Instrucciones generales

- La solución debe ser casi transparente, clara o ligeramente opalescente. Después de filtrar o extraer (ver a continuación) el producto reconstituido, este se debe inspeccionar visualmente para detectar materia particulada o decoloración antes de administrarlo.
- No use las soluciones que estén visiblemente turbias ni las soluciones que todavía contengan escamas o partículas después de filtrar.
- Los procesos de reconstitución y extracción se deben realizar en condiciones asépticas.

##### Reconstitución


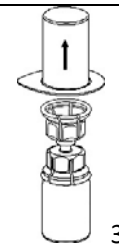
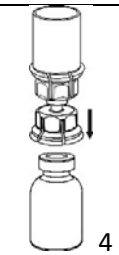


Dejar que el disolvente alcance la temperatura ambiente. Asegúrese de haber quitado los tapones a presión de los viales de producto y disolvente, y de tratar los tapones con solución antiséptica y dejar que se sequen antes de abrir el envase Mix2Vial.



REF.: RF1301227/20

REG.: ISP N° B-2950/22


**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AFSTYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI,  
CON SOLVENTE**

 <p>2</p>	<p>2. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie plana y limpia, y sujételo con firmeza. Sujete el Mix2Vial junto con el envase de blíster y empuje el terminal azul hacia abajo hasta que encaje en el tapón del vial del disolvente.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Retire con cuidado el envase de blíster del Mix2Vial, sujetándolo por el borde y empujándolo verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que solamente separa el envase de blíster y no el Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Coloque el vial del producto 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 del producto. El disolvente fluirá automáticamente hacia el vial del producto.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Con una mano sujete el lado del producto del set Mix2Vial y con la otra mano sujete el lado del disolvente y desenrosque con cuidado en el sentido contrario al de las agujas del reloj hasta separarlo en dos piezas. Descarte el vial del disolvente con el adaptador 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>



REF.: RF1301227/20

REG.: ISP N° B-2950/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
AFSTYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI,  
CON SOLVENTE**

	<p>7. Llene de aire una jeringa estéril vacía. Con el vial del producto en posición vertical, conecte la jeringa al conector Luer Lock del Mix2Vial enroscando en el sentido de las agujas del reloj. Inyecte aire en el vial del producto.</p>
---	---

Extracción y aplicación

	<p>8. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, invierta el sistema y aspire la solución en la jeringa tirando del émbolo lentamente hacia atrás.</p>
	<p>9. Ahora que la solución se transfirió a la jeringa, sujete firmemente el cilindro de ésta (manteniendo el émbolo mirando hacia abajo) y desconecte el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa desenroscándolo en el sentido contrario a las agujas del reloj.</p>

Para inyectar AFSTYLA sólo se deben utilizar los equipos 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 debe ser diluida.

