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

Disposición

Número: DI-2019-10305-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 18 de Diciembre de 2019

Referencia: 1-47-1110-448-17-0

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-448-17-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma CSL BEHRING S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto AFSTYLA / LONOCTOCOG ALFA – FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita, presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto AFSTYLA para la indicación solicitada.

Que asimismo, las áreas técnicas intervinientes, sugieren las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo presentado por Expediente Nº 1-47-1110-359-18-5 a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y

Radiofármacos del INAME; 3) incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud N° 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT Nº 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Médicas (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunas de Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidas en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir el producto AFSTYLA / LONOCTOCOG ALFA – FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad de la Disposición ANMAT Nº 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgos y la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos han tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma CSL BEHRING S.A., la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial AFSTYLA y nombre genérico LONOCTOCOG ALFA - FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2, será importada a la República Argentina por CSL BEHRING S.A., según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTICULO 2°.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1° de la presente disposición.

ARTÍCULO 3°.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de Rótulo que consta en el Anexo IF-2019-88361342-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 5°.- Acéptese el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2019-88361248-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 6°.- Acéptese el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-88361128-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 7°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8°.– Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondientes.

ARTÍCULO 9°. – A los fines de la presentación de la solicitud de autorización de comercialización efectiva citada en el artículo precedente, CSL BEHRING S.A. deberá contar con la correspondiente autorización del Plan de Gestión de Riesgos.

ARTICULO 10°.- Establécese que la firma CSL BEHRING S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTÍCULO 11°.– Hágase saber a la firma CSL BEHRING S.A., que deberá presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 12°.- Hágase saber a la firma CSL BEHRING S.A., que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME.

ARTÍCULO 13°. – Hágase saber a la firma CSL BEHRING S.A., que todo cambio en el perfil de seguridad o de

eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTÍCULO 14º. – Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la disposición ANMAT Nº 3683/11.

ARTÍCULO 15º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones prevista en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16º.- Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente disposición, el Certificado, rótulos, prospectos e información para el paciente. Cumplido, archívese

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA

ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. **DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: CSL BEHRING S.A.

1. **DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: AFSTYLA

Nombre Genérico (IFA/s): LONOCTOCOG ALFA - FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE.

Concentración: 250UI/2,5ML, 500UI/2,5ML, 1000UI/2,5ML, 1500UI/5ML, 2000UI/5ML, 2500UI/5ML y 3000UI/5ML.

Forma farmacéutica: POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE.

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Concentración: 250UI/2,5ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	100	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de**	**Unidad de medida**

	forma farmacéutica	
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	2,5ml

Concentración: 500UI/2,5ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	200	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM

POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	2,5ml

Concentración: 1000UI/2,5ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	400	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	2,5ml

Concentración: 1500UI/5,0ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**

LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	300	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	5,0 ml

Concentración: 2000UI/5,0ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	400	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**

CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	5,0 ml

Concentración: 2500UI/5,0ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	500	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v

Agua para inyectables	c.s.p	5,0 ml

Concentración: 3000UI/5,0ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	600	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	5,0 ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s: Biotecnológico.

Presentación que incluye Envase primario y Secundario:

Cada envase de 250UI/500UI/1000UI contiene:

1 vial con polvo de uso único, 1 vial de agua estéril para inyectables de 2,5ml. Envase de administración contiene 1 dispositivo de filtro de transferencia 20/20 con o sin: 1 jeringa descartable de 5ml, 1 set de venopunción, 1 apósito no estéril y 2 hisopos con alcohol.

Cada envase de 1500UI/2000UI/25000UI/3000UI contiene:

1 vial con polvo de uso único, 1 vial de agua estéril para inyectables de 5 ml. Envase de administración contiene 1 dispositivo de filtro de transferencia 20/20 con o sin: 1 jeringa descartable de 10ml, 1 set de venopunción, 1 apósito no estéril y 2 hisopos con alcohol.

Período de vida útil: 36 (treinta y seis) MESES.

Forma de conservación: PARA EL PRODUCTO SIN RECONSTITUIR: No almacenar por encima de los +8°C. No congelar. Mantener los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz. PARA EL PRODUCTO RECONSTITUIDO: Después de la reconstitución se ha demostrado la estabilidad química y física durante el uso durante 48 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en uso y condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA.

Vía/s de administración: Intravenosa.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: AFSTYLA está indicado en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII):

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

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S:

- CSL BEHRING GmbH. Emil-von-Behring-Straβe 76, Marburg, Alemania. (Fabricante de los Principios Activos).

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- CSL BEHRING S.A., Fray Justo Sarmiento 2350, Vicente López, Buenos Aires, Argentina. (Laboratorio de Control y Calidad).

Expediente N° 1-47-1110-448-17-0

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.12.18 12:01:17 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.18 12:01:30 -03:00

MESA DE ENTRADAS FOLIO 3725 N°

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Afstyla 250UI®
Lonoctocog alfa 250UI/ Factor VIII recombinante de cadena simple
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición:

Principio Activo:
250UI de Lonoctocog alfa.
Excipientes:
L-Histidina, Polisorbato 80, Cloruro de calcio dihidrato, Sacarosa, Agua para inyectables.

Contenido del envase:

1 vial con polvo de uso único
1 vial de agua estéril para inyectables de 2.5ml
Envase de administración:
1 dispositivo de filtro de transferencia de 20/20
Con o sin:
1 jeringa desechable de 5 ml
1 set de venopunción
1 apósito no estéril
2 hisópos con alcohol

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

No almacenar por encima de los 8° C.
No congelar. Mantener los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Certificado N°: ...

Elaborado por:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemania

Importado por:
CSL Behring S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.

MARIA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

Revisión Mayo 2016

MESA DE ENTRADAS
FOLIO
3728
N° .....

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Afstyla 500UI®
Lonoctocog alfa 500UI/ Factor VIII recombinante de cadena simple
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición:

Principio Activo:
500UI de Lonoctocog alfa.
Excipientes:
L-Histidina, Polisorbato 80, Cloruro de calcio dihidrato, Sacarosa, Agua para inyectables.

Contenido del envase:

1 vial con polvo de uso único
1 vial de agua estéril para inyectables de 2.5ml
Envase de administración:
1 dispositivo de filtro de transferencia de 20/20
Con o sin:
1 jeringa desechable de 5 ml
1 set de venopunción
1 apósito no estéril
2 hisópos con alcohol

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

No almacenar por encima de los 8° C.
No congelar. Mantener los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Certificado N°: ...

Elaborado por:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemania

Importado por:
CSL Behring S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.

MESA DE ENTRADAS FOLIO N° 3232

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Afstyla 1000UI®
Lonoctocog alfa 1000UI/ Factor VIII recombinante de cadena simple
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición:

Principio Activo:
1000UI de Lonoctocog alfa.
Excipientes:
L-Histidina, Polisorbato 80, Cloruro de calcio dihidrato, Sacarosa, Agua para inyectables.

Contenido del envase:

1 vial con polvo de uso único
1 vial de agua estéril para inyectables de 2.5ml
Envase de administración:
1 dispositivo de filtro de transferencia de 20/20
Con o sin:
1 jeringa desechable de 5 ml
1 set de venopunción
1 apósito no estéril
2 hisópos con alcohol

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

No almacenar por encima de los 8° C.
No congelar. Mantener los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Certificado N°: ...

Elaborado por:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemania

Importado por:
CSL Behring S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.

Revisión Mayo 2016

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

MESA DE ENTRADAS
FOLIO
N° 3735

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Afstyla 1500UI®
Lonoctocog alfa 1500UI/ Factor VIII recombinante de cadena simple
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición:

Principio Activo:
1500UI de Lonoctocog alfa.
Excipientes:
L-Histidina, Polisorbato 80, Cloruro de calcio dihidrato, Sacarosa, Agua para inyectables.

Contenido del envase:

1 vial con polvo de uso único
1 vial de agua estéril para inyectables de 5ml
Envase de administración:
1 dispositivo de filtro de transferencia de 20/20
Con o sin:
1 jeringa desechable de 10 ml
1 set de venopunción
1 apósito no estéril
2 hisópos con alcohol

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

No almacenar por encima de los 8° C.
No congelar. Mantener los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Certificado N: ...

Elaborado por:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemania

Importado por:
CSL Behring S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.

MARIA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

MESA DE ENTRADAS FOLIO N° 3738

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Afstyla 2000UI®
Lonoctocog alfa 2000UI/ Factor VIII recombinante de cadena simple
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición:

Principio Activo:
2000UI de Lonoctocog alfa.
Excipientes:
L-Histidina, Polisorbato 80, Cloruro de calcio dihidrato, Sacarosa, Agua para inyectables.

Contenido del envase:

1 vial con polvo de uso único
1 vial de agua estéril para inyectables de 5ml
Envase de administración:
1 dispositivo de filtro de transferencia de 20/20
Con o sin:
1 jeringa desechable de 10 ml
1 set de venopunción
1 apósito no estéril
2 hisópos con alcohol

Posologia y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

No almacenar por encima de los 8° C.
No congelar. Mantener los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Certificado N°: ...

Elaborado por:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemania

Importado por:
CSL Behring S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.

Revisión Mayo 2016

MARIA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

MESA DE ENTRADAS FOLIO 3742 N°

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Afstyla 2500UI®
Lonoctocog alfa 2500UI/ Factor VIII recombinante de cadena simple
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición:

Principio Activo:
2500UI de Lonoctocog alfa.
Excipientes:
L-Histidina, Polisorbato 80, Cloruro de calcio dihidrato, Sacarosa, Agua para inyectables.

Contenido del envase:

1 vial con polvo de uso único
1 vial de agua estéril para inyectables de 5ml
Envase de administración:
1 dispositivo de filtro de transferencia de 20/20
Con o sin:
1 jeringa desechable de 10 ml
1 set de venopunción
1 apósito no estéril
2 hisópos con alcohol

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

No almacenar por encima de los 8° C.
No congelar. Mantener los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Certificado N°: ...

Elaborado por:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemania

Importado por:
CSL Behring S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.

Revisión Mayo 2016

MARIA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

IF-2016-08242212-APN-DECBR#ANMAT
1

MESA DE ENTRADAS
FOLIO 3299
N° .....

PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

Afstyla 3000UI®
Lonoctocog alfa 3000UI/ Factor VIII recombinante de cadena simple
Polvo y solvente para solución inyectable

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición:

Principio Activo:
3000UI de Lonoctocog alfa.
Excipientes:
L-Histidina, Polisorbato 80, Cloruro de calcio dihidrato, Sacarosa, Agua para inyectables.

Contenido del envase:

1 vial con polvo de uso único
1 vial de agua estéril para inyectables de 5ml
Envase de administración:
1 dispositivo de filtro de transferencia de 20/20
Con o sin:
1 jeringa desechable de 10 ml
1 set de venopunción
1 apósito no estéril
2 hisópos con alcohol

Posología y formas de administración: véase Prospecto Información para Profesionales.

Vía de administración: Intravenosa

No almacenar por encima de los 8° C.
No congelar. Mantener los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Fecha de vencimiento: ...

Lote N°: ...

Certificado N°: ...

Elaborado por:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemania

Importado por:
CSL Behring S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.

MARIA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

Revisión Mayo 2016

IF-2016-03363417-APN-DECBR#ANMAT
1

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-88361342-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 28 de Septiembre de 2019

Referencia: ROTULO AFSTYLA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.28 09:25:03 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.28 09:25:04 -03'00'

FECHA DE ENTRADA
FOLIO
Nº 5665

PROYECTO DE PROSPECTO
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

AFSTYLA®
Lonoctocog alfa/ Factor VIII recombinante de cadena simple.
CSL Behring

Polvo y solvente para solución para inyectables.
Polvo o masa friable blanco o ligeramente amarillo y disolvente transparente, incoloro para solución inyectable.

Industria Alemana
Expendio bajo receta

Composición

Un vial de Afstyla contiene nominalmente 250/500/1000/1500/2000/2500/3000 UI de factor VIII, factor de coagulación recombinante, de cadena simple (rVIII-cadena simple, Lonoctocog alfa)

Ingredientes	Composición de Afstyla luego de ser reconstituido						
	Vial 250UI	Vial 500UI	Vial 1000UI	Vial 1500UI	Vial 2000UI	Vial 2500UI	Vial 3000UI
rVIII-cadena simple (Lonoctocog alfa)	100 UI/ml	200UI/ml	400UI/ml	300UI/ml	400UI/ml	500UI/ml	600UI/ml
Agua para inyectables	2.5ml	2.5ml	2.5ml	5ml	5ml	5ml	5ml

Excipientes:
L-histidina, Polysorbato 80,Cloruro de calcio dihidrato,Cloruro de sodio, Sacarosa, Agua para inyectables.

La actividad específica de Afstyla es 7400-16000 UI/mg/proteína

Excipiente con efecto conocido:
Sodio aproximadamente 0.23-0.30mmol/ml (5.4-7.0mg/ml) .

Acción Terapéutica

Antihemorrágico

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

Revisión Diciembre 2017

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

IF-2019-88361248-APN-DECBR#ANMAT

MESA DE ENTRADA
FOLIO
Nº 8866

Indicaciones

Afstyla está indicado en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) para:

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

Descripción

Afstyla es un factor VIII recombinante de cadena simple producido en células de ovario de hámster chino (CHO). Es un constructo en el que la mayor parte del dominio B que se presenta en el factor VIII de longitud completa en el tipo salvaje y los 4 aminoácidos del dominio a3 acídico adyacente fueron removidos (aminoácidos 765 a 1652 del factor VIII de longitud completa).

El enlace recién formado de la cadena pesada y liviana del factor VIII introduce un nuevo sitio de N-glicosilación. Dado que el sitio de escisión de furina presente en el factor VIII de tipo salvaje entre el dominio B y el dominio a3 fue eliminado, Afstyla se expresa como una molécula de factor VIII de cadena única.

Características farmacológicas –Propiedades

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de Acción
Afstyla (lonoctocog alfa) es una proteína recombinante que reemplaza el factor de coagulación VIII faltante necesario para la hemostasia eficaz. Afstyla es un constructo de factor VIII recombinante de cadena simple en el que la mayor parte del dominio B que se presenta en el factor VIII de tipo salvaje, de longitud completa es eliminado. Después de la activación, la molécula de Afstyla formada tiene una secuencia de aminoácidos idéntica al factor VIIIa formado a partir del factor VIII endógeno de longitud completa. Adicionalmente, el diseño de cadena simple resulta en una alta afinidad de unión de Afstyla al Factor de von Willebrand.

Efectos farmacodinámicos

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

Propiedades Farmacocinéticas

Población de adultos

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

IF-2019-88361248-APN-DECBR#ANMAT

La farmacocinética (FC) de Afstyla se evaluó en 81 sujetos adultos después de una inyección intravenosa de una dosis única de 50 UI/kg. Los parámetros FC se basaron en la actividad de factor VIII plasmática medida por el ensayo de sustrato cromogénico. El perfil FC obtenido 3 a 6 meses después de la evaluación FC inicial fue comparable con el perfil FC obtenido después de la primera dosis.

Parámetros Farmacocinéticos (Media Aritmética, CV%) después de una inyección única de 50 UI/kg de Afstyla- Ensayo de Substrato Cromogénico:

Parámetros FC	**Afstyla 50 UI/kg (N=81)**
IR(UI/dl)/(UI/kg)	2,00 (20,8)
C_{max}(UI/dl)	106 (18,1)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (UI*h/dl)	1960 (33,1)
$t_{1/2}$ (h)	14,2 (26,0)
MRT (h)	20,4 (25,8)
CL (ml/h/kg)	2,90 (34,4)
V_{ss} (ml/kg)	55,2 (20,8)

IR = recuperación incremental registrada a los 30 minutos después de la inyección; Cmax = concentración máxima, AUC0-inf = área bajo la curva del tiempo de actividad del factor VIII extrapolada al infinito; t1/2 = vida media; MRT = tiempo de residencia medio; CL = aclaramiento ajustado al peso corporal; Vss = volumen de distribución en estado estacionario ajustado al peso corporal

Población pediátrica

Se evaluó la farmacocinética (FC) de Afstyla en 10 adolescentes (de 12 a <18 años de edad) y 39 niños (0 a <12 años de edad) después de una inyección intravenosa de una dosis única de 50 UI/kg.

Los parámetros FC se basaron en la actividad plasmática de factor VIII medida por el ensayo de sustrato cromogénico.
Comparación de los parámetros farmacocinéticos por categoría de edad (media aritmética,% CV) después de una inyección única de 50 UI/kg de Afstyla- Ensayo cromogénico:

Parámetros FC	**0 a <6 años (N=20)**	**6 a <12 años (N=19)**	**12 a <18 años (N=10)**
IR(UI/dl)/(UI/kg)	1,60 (21,1)	1,66 (19,7)	1,69 (24,8)
C_{max}(UI/dl)	80,2 (20,6)	83,5 (19,5)	89,7 (24,8)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (UI*h/dl)	1080 (31,0)	1170 (26,3)	1540 (36,5)
$t_{1/2}$ (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(ml/h/kg)	5,07 (29,6)	4,63 (29,5)	3,80 (46,9)
V_{ss} (ml/kg)	71,0 (11,8)	67,1 (22,3)	68,5 (29,9)

IR = recuperación incremental registrada a los 30 minutos después de la inyección para los sujetos de 12 a <18 años y 60 minutos después de la inyección para los sujetos de 1 a <12 años; Cmax = concentración máxima; AUC = área bajo la curva de tiempo de actividad del factor VIII extrapolada al infinito; t1/2 = vida media; MRT = tiempo de residencia medio; CL = aclaramiento ajustado al peso corporal; Vss = volumen de distribución en estado estacionario ajustado al peso corporal.

IF-2019-88361248-APN-DECBRA-ANMAT
MARIA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

MESA DE ENTRADA
FOLIO
N° 0568

Seguridad Preclínica

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos en base a estudios convencionales de farmacología de seguridad, estudios de toxicidad de dosis única y repetida, tolerabilidad local y evaluaciones de trombogenicidad.

Posología y forma de administración

Inicie el tratamiento de Afstyla bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

La decisión para un paciente individual acerca del uso de tratamiento domiciliario del sangrado y la profilaxis del sangrado en pacientes con hemofilia A debe ser tomada por el médico tratante, quien debe asegurarse de que se proporcione la capacitación adecuada y de que el uso se revise a intervalos.

Posología
La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor VIII, de la localización y extensión del sangrado y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor VIII administrado se expresa en unidades internacionales (UI), que están relacionadas con el estándar actual de la OMS para los productos del factor VIII. La actividad del factor VIII en el 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 el plasma).

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

La asignación de potencia se determina usando un ensayo de sustrato cromogénico.
Los niveles plasmáticos de factor VIII se pueden monitorear utilizando ya sea un ensayo de sustrato cromogénico o un ensayo de coagulación en una etapa (*Ver también Advertencias y precauciones especiales de uso).*

Tratamiento a demanda

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 eleva la actividad plasmática del factor VIII en 2 UI/dl. El incremento máximo in vivo esperado en el nivel de factor VIII expresado en UI/dl (o % del valor normal) se calcula utilizando la siguiente fórmula:

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

La dosis para lograr un aumento máximo in vivo deseado en el nivel de factor VIII se puede calcular usando la siguiente fórmula:
Dosis (UI) = peso corporal (kg) x Aumento del factor VIII deseado (UI/dl o % del valor normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dl)

MARÍA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

IF-2019-88361248-APN-DECBR#ANMAT

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración deben estar siempre orientadas a la eficacia clínica en el caso individual.

En la siguiente tabla se proporciona una guía para la dosificación de Afstyla para el control y la prevención de episodios de sangrado. Debería considerarse el mantenimiento de una actividad del factor VIII igual o superior al rango objetivo:

Grado de sangrado/tipo de procedimiento quirúrgico	**Nivel de Factor VIII requerido (% ó UI/dl)**	**Frecuencia de dosis (horas) / duración del tratamiento (días)**
Sangrado		
Hemartrosis temprana, sangrado muscular o sangrado oral	20 - 40	Repetir la inyección cada 12 - 24 horas hasta que se resuelva el sangrado.
Hemartrosis,sangrado muscular o hematoma más extenso	30 - 60	Repetir la inyección cada 12 - 24 horas hasta que se resuelva el sangrado.
Sangrados potencialmente fatales	60 - 100	Repetir la inyección cada 8 - 24 horas hasta que se resuelva el sangrado.
Cirugía		
Menor,incluyendo extracción dental	30 - 60	Repetir la inyección cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta que se logre la curación.
Mayor	80 - 100 (pre y post operatorio)	Repetir la inyección cada 8 - 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, luego continuar la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII de 30% - 60% (UI/dl).

Profilaxis

El régimen de inicio recomendado es de 20 a 50 UI/kg de Afstyla administrado 2 a 3 veces por semana.

El régimen puede ajustarse en función de la respuesta del paciente.

Pacientes no tratados previamente

La seguridad y la eficacia de Afstyla en pacientes no tratados previamente todavía no se han establecido.

Población pediátrica

MESA DE ENTRAD. FOLIO 0569

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

Puede ser necesaria una dosificación más alta y/o más frecuente en base al peso corporal, ya que el aclaramiento (basado en el peso corporal por kg) ha demostrado ser mayor en la población pediátrica (0 a 12 años de edad).

Los datos actualmente disponibles se describen Propiedades farmacocinéticas.

Personas de edad avanzada

Los estudios clínicos de Afstyla no incluyeron sujetos mayores de 65 años.

Monitoreo de inhibidores

Los pacientes deben ser monitoreados a fin de detectar el desarrollo de inhibidores del factor VIII. *Vér también Advertencias y Precauciones de uso.*

Forma de administración

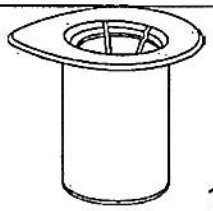
Uso intravenoso

La preparación reconstituida debe de inyectarse lentamente vía intravenosa a una tasa confortable para el paciente.
El paciente debe ser observado a fin de detectar cualquier reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pueda estar relacionada a la administración de Afstyla, se debe disminuir la tasa de inyección o se debe detener la aplicación, según se requiera por la condición clínica del paciente.(*Ver también Precauciones y advertencias).*

Instrucciones generales

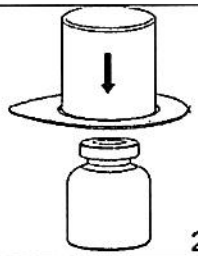
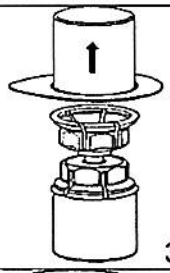
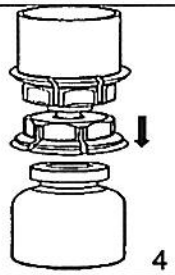
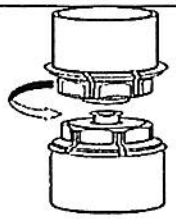
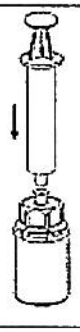
- La solución debe ser casi incolora, transparente o ligeramente opalescente. Después de filtrar/retirar (véase más adelante), el producto reconstituido debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración.
- No utilizar soluciones o disoluciones visiblemente turbias que aún contengan escamas o partículas.
- La reconstitución y la retirada deberán realizarse en condiciones de asepsia.

Reconstitución
Llevar el solvente a temperatura ambiente. Asegurar que las tapas de los viales del producto y del disolvente se retiran y los tapones se tratan con una solución antiséptica y dejar secar antes de la apertura del paquete Mix2Vial.

 1	1. Abra el paquete Mix2Vial quitando la tapa. !No retire el Mix2Vial del envase tipo blíster!

MARIA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

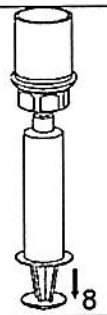
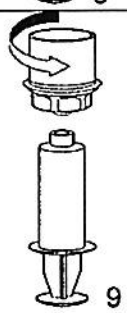
IF-2019-88361248-APN-DECBR#ANMAT

	2. Coloque el vial del disolvente en una superficie plana, limpia y sujételo con firmeza. Tome el Mix2Vial junto con el blíster y empuje la punta del extremo del adaptador azul en línea recta hacia abajo a través del tapón del vial de disolvente
	3. Retire con cuidado el blíster del conjunto Mix2Vial sujetandolo por el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que solo retira el embalaje del blíster y no el equipo Mix2Vial.
	4. Coloque el vial del producto en una superficie plana y firme. Invertir el vial de solvente con el Mix2Vial adjunto y empuje la punta del extremo del adaptador transparente hacia abajo a través del tapón del vial del producto. El solvente fluirá automáticamente al vial del producto.
	5. Con una mano, sujete el lado del producto del equipo Mix2Vial y con la otra mano tome el lado del disolvente y desenrosque en el sentido contrario a la agujas del reloj para obtener dos piezas. Desechar el vial del disolvente con el adaptador azul Mix2Vial conectado.
	6. Remueva suavemente el vial del producto con el adaptador transparente unido hasta que la sustancia esté completamente disuelta. No agitar.
	7. Introducir aire en una jeringa vacía, estéril. Mientras el vial de producto está en posición vertical, conecte la jeringa a la conexión Lock Luer del Mix2Vial enroscando en sentido de las agujas del reloj. Inyectar aire en el vial del producto.

Extracción y aplicación

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

IF-2019-88361248-APN-DECBR#ANMAT

	8. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, gire el sistema boca abajo y extraiga la solución en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
	9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, mantenga firmemente el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo de la jeringa mirando hacia abajo) y desconecte el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa desenroscando en sentido contrario a las agujas del reloj.

Para la inyección de Afstyla se recomienda utilizar los conjuntos de administración proporcionados porque puede producirse un fracaso del tratamiento como consecuencia de la adsorción del factor VIII a la superficie interna de algún equipo de inyección.

Se debe tener cuidado de que no se introduzca sangre en la jeringa llena de producto, ya que existe el riesgo de que la sangre se coagule en la jeringa y, por lo tanto, se pueden administrar coágulos de fibrina al paciente.

La solución de Afstyla no debe diluirse.

La solución reconstituida debe administrarse mediante una vía separada de inyección/infusión por inyección intravenosa lenta, a una velocidad cómoda para el paciente.

Los medicamentos no utilizados o material de desecho deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Contraindicaciones

Afstyla está contraindicado en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluyendo anafilaxis a Afstyla o cualquiera de sus componentes, o proteínas de hámster.

Precauciones y advertencias

Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluyendo anafilaxia, pueden presentarse con Afstyla. Debe informarse a los pacientes acerca de los signos tempranos de reacciones de

MARIA SILVINA LAZZARI
Director Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

hipersensibilidad que pueden progresar a anafilaxia incluyendo urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y prurito. Suspender inmediatamente la administración e iniciar el tratamiento apropiado si se producen reacciones de hipersensibilidad. Aconsejar a los pacientes suspender el uso de Afstyla y ponerse en contacto con su médico. Para los pacientes con reacciones de hipersensibilidad anteriores se puede considerar la pre-medicación con antihistamínicos.

Anticuerpos neutralizantes (inhibidores)
Después de la administración de los productos del factor VIII puede producirse la formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII.
Los pacientes deben ser monitoreados a fin de detectar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio apropiadas. Si no se alcanza el nivel de actividad plasmática del factor VIII esperado o si no se controla el sangrado después de la administración de Afstyla, debe sospecharse la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante).
Se debe contactar a un centro de tratamiento de hemofilia especializado si un paciente desarrolla un inhibidor.

Realizar un ensayo de inhibidor de Bethesda si no se alcanzan los niveles plasmáticos esperados de factor VIII o si el sangrado no se controla con la dosis esperada de Afstyla. Utilice las unidades de Bethesda (BU) para informar los niveles de inhibidor.

Pruebas de Laboratorio para el Monitoreo

La actividad plasmática del factor VIII en pacientes que reciben Afstyla se puede monitorear usando ya sea un ensayo de sustrato cromogénico o un ensayo de coagulación de un paso 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 gran estudio clínico fundamental confirmaron que los resultados del ensayo de sustrato cromogénico reflejan con mayor precisión el potencial hemostático clínico. Por lo tanto, debe utilizarse el ensayo de sustrato cromogénico para determinar la actividad del factor VIII en muestras de pacientes, si están disponibles. Si se utiliza el método de un paso para determinar la actividad del factor VIII en muestras de pacientes, los resultados deben interpretarse teniendo en cuenta que los resultados del ensayo de un paso son aproximadamente 45% más bajos que los del ensayo de sustrato cromogénico (es decir, los resultados del ensayo de un paso pueden alinearse con los resultados obtenidos del sustrato cromogénico multiplicando el resultado del ensayo de un paso por 2).

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

Población pediátrica

Las advertencias y precauciones listadas aplican tanto a adultos como a niños.

MESA DE ENTRADA FOLIO Nº 553

MARIA SILVINA LAZZARI
Directora Farmacia
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

MESA DE ENTRADA
FOLIO
Nº 0074

Registro de uso

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre Afstyla a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto al fin de mantener un vínculo entre el paciente y el lote del medicamento.

Fertilidad, embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción en animales con Afstyla. No se sabe si Afstyla puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada o puede afectar la reproducción. Por lo tanto, Afstyla debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia sólo si está claramente indicado.

No se sabe si Afstyla se excreta o no en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se debe tener precaución cuando Afstyla se administre a una madre en período de lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y usar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

No se han reportado interacciones de Afstyla con otros productos farmacéuticos.

Incompatibilidades

En la ausencia de estudios de compatibilidad, este producto farmacéutico no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos, diluyentes o solventes excepto con aquellos mencionados en *Composición.*

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Se han observado raramente hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, dolor de cabeza, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, ,taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancia) con el uso de productos del factor VIII y en algunos casos pueden progresar hasta anafilaxia severa (incluyendo shock) (*Ver también Precauciones y Advertencias).* En el estudio clínico de Afstyla se observaron reacciones de hipersensibilidad (véase tabla de Reacciones Adversas a continuación), no se informaron reacciones anafilácticas.
Los pacientes con hemofilia A pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII. Si se producen dichos inhibidores, la afección se manifestará como una respuesta clínica insuficiente. En tales casos, se recomienda contactar a un centro especializado en hemofilia. No se han observado reacciones de este tipo en estudios clínicos completos en pacientes tratados previamente con Afstyla.

Lista tabulada de reacciones adversas

MARIA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

IF-2019-8836[illegible]-APN-DECBR#ANMAT

La tabla presentada a continuación está de acuerdo a la clasificación de órganos y sistemas de MedDRA (SCO y Nivel de Termino Preferido).

Datos de estudios clínicos
Las frecuencias se han evaluado por paciente según la siguiente convención:
Muy frecuente: ≥ 1/10
Frecuente: ≥ 1/100 y <1/10
Poco frecuente ≥ 1/1.000 y <1/100
Raro ≥ 1/10.000 y <1/1.000
Muy raro <1/10.000
Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).
Reacciones adversas ordenadas por frecuencia y clasificación de órganos y sistemas (MedDRA).

Clase de Órganos y Sistema MedDRA	**Termino Preferido de MedDRA**	**Categoría de Frecuencia de acuerdo a CIOMS**
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuente
	Parestesia	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Frecuente
	Eritema	Poco frecuente
	Prúrito	Poco frecuente
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	Fiebre	Frecuente
	Dolor en el sitio de inyección	Poco Frecuente
	Escalofríos	Poco Frecuente
	Sensación de calor	Poco Frecuente

Se ha observado el desarrollo de inhibidores en un estudio clínico en curso en pacientes sin tratamiento previo.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante el reporte de reacciones adversas después de la autorización del producto farmacéutico. Permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto farmacéutico. Se les pide a los profesionales de la salud que reporten cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Afstyla al Área de Farmacovigilancia de CSL Behring S.A al siguiente teléfono 011-5280-9596.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosis

MARIA SILVINA LAZZARI
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

No se han informado síntomas de sobredosis con Afstyla. Se informó que un paciente había recibido más del doble de la dosis prescrita. No se informaron eventos adversos relacionados con esta sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 011-4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 011-4654-6648; 011-4658-7777.

Condiciones de almacenamiento

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

No almacenar por encima de +8°C

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

Afstyla puede almacenarse a temperatura ambiente, no excediendo los 25 °C, durante un único período de hasta 3 meses, dentro de la fecha de vencimiento impresa en las etiquetas del envase y del vial.

Naturaleza y contenido de los envases

Polvo (250/500/1000/1500/2000/2500/3000 UI) en un vial (vidrio tipo I), con un tapón (goma) un disco (plástico) y una tapa (aluminio).

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

Presentación:

1 vial de polvo

1 vial con agua para inyecciones con:

2,5ml para 250/500/1000 UI ó

5,0 ml para 1500/2000/2500/3000 UI

Envase de administración:

1 equipo de filtro de transferencia 20/20

Con o sin:

1 jeringa descartable de 5ml para 250/500/1000 UI ó

1 jeringa descartable de 10ml para 1500/2000/2500/3000 IU

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

IF-2019-88361248-APN-DECBR#ANMAT

1 set de venopunción

1 apósito no estéril

2 hisopos con alcohol

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: ...

Elaborado por:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Alemania

Importado por:
CSL Behring S.A.
Fray Justo Sarmiento 2350, (B1636AKJ), Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: María Silvina Lázzari, Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Diciembre de 2017

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

IF-2019-88361248-APN-DECBR#ANMAT

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-88361248-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 28 de Septiembre de 2019

Referencia: PROSPECTO AFSTYLA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.28 09:24:46 -03'00'

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.28 09:24:46 -03'00'

MESA DE ENTRADA
FOLIO
Nº 563

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Afstyla 250UI polvo y disolvente para solución inyectable
Afstyla 500UI polvo y disolvente para solución inyectable
Afstyla 1000UI polvo y disolvente para solución inyectable
Afstyla 1500UI polvo y disolvente para solución inyectable
Afstyla 2000UI polvo y disolvente para solución inyectable
Afstyla 2500UI polvo y disolvente para solución inyectable
Afstyla 3000UI polvo y disolvente para solución inyectable
Lonoctocog alfa (Factor VIII recombinante de coagulación de cadena simple)
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para su salud.

• Conserve este prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.

• Si tiene alguna duda, consulte con su médico.

• Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.

• Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto Información para el paciente

1. Qué es AFSTYLA y para qué se utiliza.

2. Qué necesita saber antes de usar AFSTYLA.

3. Cómo usar AFSTYLA.

4. Posibles efectos adversos.

5. Como conservar AFSTYLA

6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES AFSTYLA Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es AFSTYLA
AFSTYLA es un producto de factor VIII de coagulación inyectable que se produce mediante tecnología de ADN recombinante. El principio activo de AFSTYLA es lonoctocog alfa.
El factor VIII está involucrado en la coagulación de la sangre. La falta de este factor significa que la sangre no coagula tan rápidamente como debería, por lo que hay una mayor tendencia a sangrar. AFSTYLA funciona reemplazando el factor VIII en pacientes con hemofilia A para permitir que su sangre coagule.

AFSTYLA se utiliza para tratar y prevenir episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII) y puede ser utilizado por todos los grupos de edad.

1 (9)

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

MESA DE ENTRADA FOLIO Nº 8614

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR AFSTYLA

No use AFSTYLA

- Si ha tenido una reacción alérgica potencialmente mortal a AFSTYLA, cualquiera de sus componentes o excipientes (enumerados en la sección 6), o proteínas de hámster.

Precauciones y Advertencias

Hable con su médico, farmacéutico o enfermero antes de usar AFSTYLA.

- Pueden presentarse reacciones alérgicas (hipersensibilidad). El producto contiene trazas de proteínas de hámster (ver también "No use AFSTYLA"). Si se presentan síntomas de hipersensibilidad, deje de usar el medicamento inmediatamente y comuníquese con su médico. Su médico debe informarle cuáles son los primeros signos de reacciones de hipersensibilidad. Estos incluyen urticaria, erupción cutánea generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, caída de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que causa graves dificultades para respirar o mareos).
- Debido al riesgo de reacciones alérgicas con el factor IX, la administración inicial de AFSTYLA debe realizarse bajo observación médica, donde se pueda proporcionar atención médica adecuada para las reacciones alérgicas.
- La formación de inhibidores (anticuerpos neutralizantes) es una complicación conocida que puede ocurrir durante el tratamiento, lo que impide que el tratamiento funcione apropiadamente. Si su sangrado no está siendo controlado con AFSTYLA, informe a su médico inmediatamente. Debe monitorearse cuidadosamente el desarrollo de inhibidores.

Registro de uso

Se recomienda fuertemente que cada vez que se administre AFSTYLA, registre la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado en su diario de tratamiento.

Otros medicamentos y AFSTYLA

Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos.

Embarazo y lactancia

- Si está embarazada o dando de mamar, piensa que puede estar embarazada o planea tener un bebé, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y la lactancia, AFSTYLA debe administrarse únicamente si está claramente indicado.

Conducción y uso de máquinas

AFSTYLA no afecta su capacidad de conducir y utilizar máquinas.

MARIA SIDONIA PINEDO
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

IF-2019-33561129-APN-DNPEC#ANMAT

3. CÓMO USAR AFSTYLA

Su tratamiento debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación sanguínea.

En caso de que su médico considere que podría tomar AFSTYLA por su cuenta, el médico le proporcionará las instrucciones apropiadas. Tome siempre este medicamento exactamente como su médico le haya indicado. Consulte con su médico si no está seguro.

Posología

Su médico calculará la dosis de AFSTYLA que usted necesita. La cantidad de AFSTYLA que necesita tomar y la duración del tratamiento dependen de:

- la gravedad de su enfermedad
- el sitio y la intensidad del sangrado
- su estado clínico y respuesta
- su peso corporal

Siga las instrucciones que le ha dado su médico.

Reconstitución y aplicación

Instrucciones generales

- El polvo debe mezclarse con el disolvente (líquido) y retirarse del vial en condiciones de asepsia.
- AFSTYLA no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes o solventes, excepto los mencionados en la sección 6.
- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, de color amarillo a incoloro, es decir, puede ser brillante cuando se mantiene a la luz, pero no debe contener partículas obvias. Después de filtrar o retirar (ver a continuación), la solución debe ser examinada a ojo, antes de ser utilizada. No utilizar la solución si está visiblemente turbia o si contiene escamas o partículas.
- El producto no utilizado o el material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales y según las instrucciones de su médico.

Reconstitución

Sin abrir los viales, calentar el polvo de AFSTYLA y el líquido a temperatura ambiente o del cuerpo. Esto puede hacerse ya sea dejando los viales a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora, o manteniéndolos en sus manos durante unos minutos.

NO exponga los viales al calor directo. Los viales no deben ser calentados por encima de la temperatura corporal (37°C).

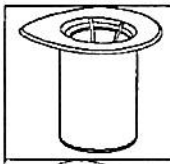
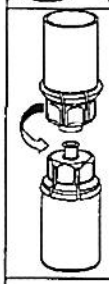
Retire cuidadosamente las tapas protectoras de los viales y limpie los tapones de goma expuestos con un hisopo de alcohol. Deje que los viales se sequen antes de abrir el envase

3 (9)

MARÍA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

IF-2019-88361128-APN-DECBR#ANMAT

Mix2Vial (que contiene el dispositivo de filtro de transferencia) y, a continuación, siga las instrucciones que se indican a continuación.

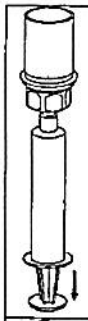
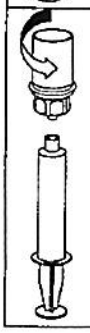
 1	1. Abra el envase Mix2Vial retirando la tapa. ¡**No** retire el Mix2Vial del envase tipo blíster!
2	2. Coloque el **vial del disolvente** en una superficie uniforme, limpia y mantenga el vial apretado. Tome el Mix2Vial junto con el envase blíster y empuje la punta del adaptador **azul hacia abajo** a través del tapón del vial del disolvente.
3	3. Cuidadosamente retire el envase blíster del set Mix2Vial sujetándolo por el borde y tirando **verticalmente** hacia arriba. Asegúrese de que sólo retire el envase blíster y no el set Mix2Vial.
4	4. Coloque el **vial del producto** sobre una superficie uniforme y firme. Invierta el vial de disolvente con el set de Mix2Vial conectado y empuje la punta del extremo del adaptador **transparente hacia abajo** a través del tapón del vial del producto. El disolvente fluirá automáticamente en el vial del producto.
 5	5. Con una mano agarre el costado del producto del set Mix2Vial y con la otra mano agarre el costado del disolvente y desenrosque el set cuidadosamente en sentido contrario a las agujas del reloj para obtener dos piezas. Deseche el vial del disolvente con el adaptador azul Mix2Vial conectado.
6	6. Remueva suavemente el vial del producto con el adaptador transparente unido hasta que la sustancia esté completamente disuelta. No agitar.

4 (9)

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

7	7. Introduzca aire en una jeringa vacía y estéril. Mientras el vial del producto está en posición vertical, conecte la jeringa al Lock Luer del Mix2Vial enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj. Inyecte aire en el vial del producto.

Extracción y aplicación

 8	8. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, gire el sistema boca abajo y extraiga la solución en la jeringa tirando del émbolo hacia atrás lentamente.
 9	9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, sujete firmemente el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo de la jeringa hacia abajo) y desconecte el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa desenroscando en sentido contrario a las agujas del reloj.

Utilice el kit de venopunción que se suministra con el producto, inserte la aguja en una vena. Deje que el flujo de sangre regrese al final del tubo. Conecte la jeringa al extremo enroscado de cierre del kit de venopunción. **Inyecte la solución reconstituida lentamente (como sea cómodo para usted) en la vena** siguiendo las instrucciones que le dio su médico. Tenga cuidado de no se introduzca sangre en la jeringa que contiene el producto.

Compruebe si presenta efectos secundarios que puedan ocurrir inmediatamente. Si tiene algún efecto secundario que pueda estar relacionado con la administración de AFSTYLA, debe interrumpirse la inyección (ver también la sección 2).

Uso en niños y adolescentes

AFSTYLA se puede utilizar en niños de todas las edades. En niños (menores de 12 años) pueden ser necesarias dosis más altas o inyecciones más frecuentes.

MARIA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
CSL BEHRING S.A.

5 (9)

Si tiene alguna otra pregunta sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico, farmacéutico o enfermero.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Comuníquese con su médico inmediatamente en caso de emergencia:

- **si nota síntomas de reacciones alérgicas (ver más abajo)**
- **si nota que el medicamento deja de funcionar correctamente**

Efectos secundarios frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- reacción alérgica
- mareos
- hormigueo o entumecimiento (parestesia)
- erupción
- fiebre

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 pacientes)

- prurito
- enrojecimiento de la piel
- dolor en el lugar de la inyección
- escalofríos
- sensación de calor

Con los productos del factor VIII generalmente se han observado los siguientes efectos secundarios:

- Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, y pueden incluir los siguientes síntomas: urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si esto sucede, debe dejar de usar el medicamento inmediatamente y comunicarse con su médico. Se han observado reacciones alérgicas en estudios clínicos con AFSTYLA.
- Inhibidores: el medicamento deja de funcionar adecuadamente (sangrado continuo). Usted puede desarrollar un inhibidor (anticuerpo neutralizante) al factor VIII, en cuyo caso el factor VIII ya no funcionará correctamente. Si esto sucede, debe dejar de usar el medicamento inmediatamente y comunicarse con su médico. No se han observado reacciones de este tipo en estudios clínicos con AFSTYLA.

  Se ha observado el desarrollo de inhibidores en un estudio clínico en curso en pacientes que no habían recibido tratamiento previo.

MESA DE ENTRAD. FOLIO Nº 8618

MARÍA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

MESA DE ENTRAD. FOLIO Nº 8619

Efectos secundarios en niños y adolescentes

Se espera que los efectos secundarios en los niños sean los mismos que en los adultos.

Reporte de efectos secundarios

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto. Mediante el informe de efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Se solicita informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de AFSTYLA al Área de Farmacovigilancia de CSL Behring S.A al siguiente teléfono 011-5280-9596.
En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.
Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

5. CÓMO CONSERVAR AFSTYLA

- No use este medicamento después de la fecha de vencimiento, que se indica en la etiqueta y en la caja.
- No almacene por encima de 8°C.
- Antes de reconstituir el polvo de AFSTYLA, puede guardarse a temperatura ambiente (por debajo de 25°C) durante un período no mayor a 3 meses, dentro de la fecha de vencimiento impresa en los cartones y los viales. Por favor, registre la fecha desde que empieza a almacenar AFSTYLA a temperatura ambiente en la caja del producto. No congelar.
- Mantenga el vial en la caja exterior para protegerlo de la luz.
- El producto reconstituido debe usarse preferentemente inmediatamente.

Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

Contenido de AFSTYLA

250 UI por vial: después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para inyección la solución contiene 150 UI/ml de lonoctocog alfa.
500 UI por vial: después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para inyección la solución contiene 200 UI/ml de lonoctocog alfa.
1000 UI por vial: después de la reconstitución con 2,5 ml de agua para inyección la solución contiene 400 UI/ml de lonoctocog alfa.
1500 UI por vial: después de la reconstitución con 5 ml de agua para inyección la solución contiene 300 UI/ml de lonoctocog alfa.

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

FOLIO N° 5620

2000 UI por vial: después de la reconstitución con 5 ml de agua para inyección la solución contiene 400 UI/ml de Ionoctocog alfa.
2500 UI por vial: después de la reconstitución con 5 ml de agua para inyección la solución contiene 500 UI/ml de Ionoctocog alfa.
3000 UI por vial: después de la reconstitución con 5 ml de agua para inyección la solución contiene 600 UI/ml de Ionoctocog alfa.

AFSTYLA contiene sodio
AFSTYLA contiene hasta 7,0 mg (0,30 mmol) de sodio por ml después de la reconstitución.

Los otros ingredientes son:
L-Histidina, polisorbato 80, cloruro de calcio dihidrato, cloruro de sodio, sacarosa.
Disolvente: Agua para inyecciones.

Aspecto de AFSTYLA y contenido del envase

AFSTYLA se presenta como un polvo o masa friable blanco o ligeramente amarillo y disolvente incoloro transparente para solución inyectable.

La solución reconstituida debe ser transparente a ligeramente opalescente, de color amarillo a incoloro, es decir, puede brillar cuando se mantiene a la luz, pero no debe contener ninguna partícula obvia.

Presentación

1 vial con polvo
1 vial con agua para inyecciones con:
2.5ml para 250/500/1000UI ó
5.0ml para 1500/2000/2500/3000 UI

Envase de administración
1 equipo de filtro de transferencia 20/20
Con o sin:

1 jeringa descartable de 5 ml para las presentaciones de 250/500/1000UI ó
1 jeringa descartable de 10 ml para las presentaciones de 1500/2000/2500/3000UI
1 set de venopunción
1 apósito no estéril
2 hisopos de alcohol

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

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

8 (9)

MARIA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

Certificado Nº: ....

Elaborado por: CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 35041 Marburg, Alemania

Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Buenos Aires. Argentina.

Directora Técnica: María Silvina Lazzari, Farmacéutica.

Fecha de la última revisión: Diciembre 2017

MARÍA SILVINA LÁZZARI
Directora Técnica
Apoderada
CSL BEHRING S.A.

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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-88361128-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Sábado 28 de Septiembre de 2019

Referencia: INFO PACIENTE AFSTYLA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.28 09:24:20 -03:00

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.28 09:24:21 -03:00

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO Nº 59138

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: CSL BEHRING S.A.

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: AFSTYLA

Nombre Genérico (IFA/s): LONOCTOCOG ALFA - FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE.

Concentración: 250UI/2,5ML, 500UI/2,5ML, 1000UI/2,5ML, 1500UI/5ML, 2000UI/5ML, 2500UI/5ML y 3000UI/5ML.

Forma farmacéutica: POLVO Y SOLVENTE PARA SOLUCIÓN PARA INYECTABLE.

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Composición completa por dosis, unidad farmacéutica o porcentual incluyendo excipientes:

Concentración: 250UI/2,5ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	100	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	2,5ml

Concentración: 500UI/2,5ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	200	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v

CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	2,5ml

Concentración: 1000UI/2,5ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	400	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	2,5ml

Concentración: 1500UI/5,0ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	300	UI/ml

Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	5,0 ml

Concentración: 2000UI/5,0ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	400	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	5,0 ml

Concentración: 2500UI/5,0ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	500	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v
CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	5,0 ml

Concentración: 3000UI/5,0ML:

Principio activo/ Nombre común	**Contenido**	**Unidad de medida**
LONOCTOCOG/ FACTOR VIII RECOMBINANTE DE CADENA SIMPLE	600	UI/ml
Excipientes	**Contenido por unidad de forma farmacéutica**	**Unidad de medida**
CLORURO DE SODIO	280	mM
L-HISTIDINA	20	mM
SACAROSA	0,6	%p/v

CLORURO DE CALCIO	3,4	mM
POLISORBATO 80	0,02	%v/v
Agua para inyectables	c.s.p	5,0 ml

Origen y fuente del/ de los Ingredientes/s farmacéuticos/s Activos/s:

Biotecnológico.

Presentación que incluye Envase primario y Secundario:

Cada envase de 250UI/500UI/1000UI contiene:

1 vial con polvo de uso único, 1 vial de agua estéril para inyectables de 2,5ml. Envase de administración contiene 1 dispositivo de filtro de transferencia 20/20 con o sin: 1 jeringa descartable de 5ml, 1 set de venopunción, 1 apósito no estéril y 2 hisopos con alcohol.

Cada envase de 1500UI/2000UI/25000UI/3000UI contiene:

1 vial con polvo de uso único, 1 vial de agua estéril para inyectables de 5 ml. Envase de administración contiene 1 dispositivo de filtro de transferencia 20/20 con o sin: 1 jeringa descartable de 10ml, 1 set de venopunción, 1 apósito no estéril y 2 hisopos con alcohol.

Período de vida útil: 36 (treinta y seis) MESES.

Forma de conservación: PARA EL PRODUCTO SIN RECONSTITUIR: No almacenar por encima de los +8°C. No congelar. Mantener los viales en el envase exterior para protegerlos de la luz. PARA EL PRODUCTO RECONSTITUIDO: Después de la reconstitución se ha demostrado la estabilidad

química y física durante el uso durante 48 horas a temperatura ambiente (por debajo de 25ºC). Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, los tiempos de almacenamiento en uso y condiciones antes de su uso son responsabilidad del usuario.

Condición de expendido: venta BAJO RECETA.

Vía/s de administración: Intravenosa.

Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s: AFSTYLA está indicado en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita de factor VIII):

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

DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S:

- CSL BEHRING GmbH. Emil-von-Behring-Straβe 76, Marburg, Alemania. (Fabricante de los Principios Activos).

3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- CSL BEHRING S.A., Fray Justo Sarmiento 2350, Vicente López, Buenos Aires, Argentina. (Laboratorio de Control y Calidad).

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N: 1-47-1110-448-17-0

DISPOSICIÓN Nº 10305 18 DIC 2019

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.