

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AFSTYLA 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 2500 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

AFSTYLA 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 250 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 100 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 500 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 200 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 1000 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 400 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 1500 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 300 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 2000 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 400 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 2500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 2500 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 500 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 3000 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 600 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

Le titre (UI) est déterminé par le dosage chromogénique de la Pharmacopée Européenne. L'activité spécifique d'AFSTYLA est de 7 400 - 16 000 UI/mg de protéine.

AFSTYLA est un facteur VIII recombinant humain à chaîne unique produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (cellules CHO). Il s'agit d'un facteur VIII recombinant dans lequel la plus grande partie du domaine B et 4 acides aminés du domaine a3 acide adjacent présents dans le facteur VIII de type sauvage complet ont été supprimés (acides aminés 765 à 1 652 du facteur VIII complet).

La liaison covalente entre la chaîne lourde et la chaîne légère du facteur VIII introduit un nouveau site de N-glycosylation. La furine, site de clivage présent sur le facteur VIII sauvage entre le domaine B et le domaine a3 étant supprimé, AFSTYLA est exprimé sous la forme d'une molécule de facteur VIII à chaîne unique.

Excipient à effet notoire :

AFSTYLA 250, 500 et 1 000 UI (2,5 ml de solvant)
Chaque flacon contient 17,5 mg (0,76 mmol) de sodium.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 et 3000 UI (5 ml de solvant)
Chaque flacon contient 35 mg (1,52 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre ou masse friable blanche ou légèrement jaune et solvant transparent et incolore pour solution injectable.

pH : 6,6-7,3

Osmolalité : 500 – 600 mOsm/kg

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients hémophiles A (déficit congénital en facteur VIII).

AFSTYLA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être mené sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience du traitement de l'hémophilie.

Surveillance du traitement

Pendant le traitement, il est recommandé de déterminer le taux du facteur VIII afin de mieux définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions. La réponse au facteur VIII en termes de demi-vie et de récupération peut varier d'un patient à l'autre. Il pourra s'avérer nécessaire d'ajuster les doses chez les patients présentant un déficit ou une surcharge pondérale. Dans le cas d'une intervention chirurgicale, notamment majeure, un suivi attentif du traitement de substitution par des analyses de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Lorsque l'activité plasmatique du facteur VIII est mesurée dans les échantillons de sang des patients en utilisant le temps de céphaline activée (TCA) à l'aide d'une méthode de coagulation en un temps, les résultats peuvent être influencés de manière significative par le type de réactif de TCA et l'étalon de référence utilisé. Il peut en outre y avoir des écarts significatifs entre les résultats obtenus par un test de coagulation en un temps basé sur le TCA et le dosage chromogénique de la Pharmacopée européenne. Il faut particulièrement en tenir compte en cas de changement de laboratoire d'analyses et/ ou de réactifs utilisés pour le test.

L'activité du facteur VIII plasmatique chez les patients recevant AFSTYLA doit être surveillée soit par dosage chromogénique, soit par test de coagulation en un temps pour déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. Le résultat du dosage chromogénique reflète avec le plus de précision le potentiel hémostatique clinique d'AFSTYLA ; à ce titre, il est à préférer. Le test de coagulation en un temps sous-estime d'environ 45 % le niveau d'activité du facteur VIII comparativement au résultat du dosage chromogénique. En cas d'utilisation du test de coagulation en un temps, multiplier le résultat par un facteur de conversion de 2 pour déterminer le niveau d'activité du facteur VIII du patient.

Posologie

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation, de l'étendue de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administrées est exprimé en unités internationales (UI), sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les concentrés de facteur VIII. L'activité dans le plasma du facteur VIII est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) soit, de préférence, en unités internationales (sur la base d'une norme internationale relative à la concentration plasmatique du facteur VIII).

Une unité internationale (UI) d'activité du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un millilitre (1 ml) de plasma humain normal.

Le titre est déterminé par un dosage chromogénique.

Les niveaux de facteur VIII plasmatique peuvent être surveillés par un test chromogénique ou par un test de coagulation en un temps.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur le fait qu'une unité internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité du facteur VIII plasmatique de 2 UI/dl. La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

Dose (UI) = poids corporel (kg) x augmentation souhaitée en facteur VIII (UI/dl ou % de la normale) x 0,5 (UI/kg par UI/dl)

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être déterminées en fonction de l'efficacité clinique, au cas par cas.

Pour les épisodes hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas descendre en deçà du niveau d'activité plasmatique donné (en % de la normale ou en UI/dl) pendant la période correspondante. Le tableau qui suit peut être utilisé à titre indicatif pour la posologie lors d'épisodes hémorragiques et en chirurgie :

Degré d'hémorragie/type d'intervention chirurgicale	Niveau de facteur VIII nécessaire (%) (UI/dl)	Fréquence d'administration (heures)/durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u>		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou hémorragie buccale	20 - 40	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique constaté par la disparition de la douleur ou jusqu'à cicatrisation.
Hémarthrose étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 - 60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité.
Hémorragies engageant le pronostic vital	60 - 100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition de la menace.
<u>Intervention</u>		
Chirurgie mineure incluant extraction dentaire	30 - 60	Injecter toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	80 - 100 (avant et après l'opération)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation adéquate, puis traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires de façon à maintenir une activité du facteur VIII de 30 % à 60 % (UI/dl).

Prophylaxie

Le traitement initial recommandé est de 20 à 50 UI/kg d'AFSTYLA administrés 2 à 3 fois par semaine. Ce traitement peut être adapté en fonction de la réponse du patient.

Population pédiatrique

Le traitement initial recommandé chez l'enfant (de 0 à < 12 ans) est de 30 à 50 UI/kg d'AFSTYLA administrés 2 à 3 fois par semaine. Des doses plus fréquentes ou plus élevées peuvent être nécessaires pour les enfants < 12 ans en raison de la clairance plus élevée observée dans cette tranche d'âge.

Pour les adolescents de 12 ans et plus, les recommandations posologiques sont les mêmes que pour l'adulte (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Les études cliniques d'AFSTYLA n'ont pas inclus de sujets de plus de 65 ans.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

Pour prendre connaissance des instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

La préparation reconstituée doit être injectée lentement, à une vitesse confortable pour le patient, à un débit maximal de 10 ml/minute.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments d'origine biologique, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec AFSTYLA. Le produit contient des traces de protéines de hamster. Il conviendra de conseiller aux patients d'arrêter d'utiliser le médicament immédiatement et de contacter leur médecin en cas de symptômes d'hypersensibilité. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité tels que des éruptions urticariennes, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

Pour les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité, il est possible d'envisager une prémédication appropriée.

En cas de choc, un traitement médical standard doit être mis en place.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition, mais il persiste tout au long de la vie, bien que le risque soit peu fréquent.

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre de l'inhibiteur, un titre faible présentant moins de risque de réponse clinique insuffisante qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soignée pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Tests biologiques de suivi

En cas d'utilisation du test de coagulation en un temps, multiplier le résultat par un facteur de conversion de 2 pour déterminer le niveau d'activité du facteur VIII du patient (voir rubrique 4.2).

Événements cardio-vasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, le traitement de substitution par facteur VIII peut accroître le risque cardiovasculaire.

Complications liées à un cathéter

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.

Teneur en sodium

Ce médicament contient jusqu'à 35,0 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,8% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions d'emploi sont valables pour les adultes et pour les enfants.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction des facteurs VIII de coagulation humaine avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction sur l'animal n'a été menée avec le facteur VIII. Étant donné la rareté de l'hémophilie A chez la femme, aucune donnée concernant l'utilisation de facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible. Par conséquent, le facteur VIII ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

AFSTYLA n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure: angioœdème, brûlures et picotements douloureux au site de perfusion, frissons, bouffée congestive, urticaire généralisée, maux de tête, éruptions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, picotements, vomissements, respiration sifflante) ont été observées dans de rares cas avec l'utilisation de facteur VIII et peuvent parfois se transformer en anaphylaxie sévère (incluant un choc).

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec AFSTYLA. Une telle apparition peut se manifester par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est basé sur la classification de systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel). Les fréquences dans le tableau ci-dessous ont été observées dans les études cliniques chez les patients précédemment traités atteints d'hémophilie A sévère.

Les fréquences ont été définies selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Norme MedDRA Classes de systèmes d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PTPs)* Très fréquent (PUPs)*
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	fréquent
Affections du système nerveux	Étourdissements	fréquent
	Paresthésies	fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	fréquent
	Érythème	peu fréquent
	Prurit	peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	fréquent
	Douleur au site d'injection	peu fréquent
	Frissons	peu fréquent
	Sensation de chaleur	peu fréquent

* La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PTPs= patients préalablement traités (previously-treated patients). PUPs = patients non préalablement traités (previously-untreated patients).

Population pédiatrique

Aucune différence n'a été observée entre les sujets pédiatriques et les sujets adultes en termes d'effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **le système national de déclaration** - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Dans un essai clinique un patient ayant reçu plus du double de la dose prescrite a connu des vertiges, une sensation de chaleur et des démangeaisons, non considérés comme liés à AFSTYLA, mais attribués plus probablement à la co-administration d'un analgésique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques : facteur VIII de coagulation sanguine.
Code ATC : B02BD02

Mécanisme d'action

AFSTYLA (DCI : lonoctocog alfa) est une protéine humaine recombinante qui se substitue au facteur VIII de coagulation manquant nécessaire à une hémostase efficace. AFSTYLA est composé d'une chaîne polypeptidique unique avec un domaine B tronquée qui permet une liaison covalente entre les chaînes lourdes et légères du facteur VIII. AFSTYLA a démontré une meilleure affinité au facteur Von Willebrand (FVW) par rapport à un FVIIIr à chaîne complète.

Le FVW stabilise le facteur VIII et le protège de la dégradation. AFSTYLA présente une séquence d'acides aminés identique au FVIIIa endogène.

Effets pharmacodynamiques

Le complexe facteur VIII/ facteur von Willebrand consiste en deux molécules qui ont des fonctions physiologiques différentes. Lorsque le facteur VIII est perfusé à un patient hémophile, il se lie au facteur von Willebrand dans la circulation du patient. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, ce qui accélère la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit ensuite le fibrinogène en fibrine et un caillot peut se former.

L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation sanguine liée à l'X, due à une diminution des niveaux de facteur VIII entraînant une hémorragie profuse dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanément ou suite à un traumatisme accidentel ou chirurgical. Le traitement de substitution permet d'augmenter les taux plasmatiques de facteur VIII corrigeant provisoirement le déficit en facteur et les tendances hémorragiques.

Efficacité et et sécurité clinique

Adultes et adolescents de 12 – 65 ans

L'étude 1001 a permis de déterminer l'efficacité hémostatique et la sécurité dans la prévention des épisodes hémorragiques en prophylaxie, lors du traitement à la demande et pendant la prise en charge péri-opératoire. L'étude a inclus 175 patients précédemment traités (12 à 65 ans) atteints d'hémophilie A sévère (1 patient de plus de 60 ans a été inclus) ayant cumulés un total de 14 306 jours d'exposition (JE) au rFVIII à chaîne unique. Aucun patient n'a développé d'inhibiteur ni présenté de réaction anaphylactique.

Prophylaxie

146 sujets ont suivi un traitement prophylactique (taux annualisé d'hémorragie médian (TAH), 1,14 (intervalle interquartile : 0,0 ; 4,2)), 79 (54 %) avaient un traitement administré 3 fois par semaine et 47 (32 %) un traitement administré 2 fois par semaine. Les patients recevant le traitement prophylactique 2 à 3 fois par semaine ont reçu des doses médianes de 35 et 30 UI/kg par injection respectivement avec une consommation annuelle médiane dans tous les traitements prophylactiques de 4 283 UI/ kg par an.

Traitement des hémorragies

Sur les 848 épisodes hémorragiques observés pendant l'étude 1001, 93,5 % étaient contrôlés par 2 injections ou moins. La dose médiane administrée par injection pour traiter un épisode hémorragique a été de 34,7 UI/kg.

Prise en charge péri-opératoire (prophylaxie en chirurgie)

Au total, 16 procédures chirurgicales majeures ont eu lieu et ont été évaluées chez 13 sujets de l'étude 1001. L'efficacité hémostatique de rFVIII à chaîne unique en prophylaxie chirurgicale a été jugée excellente ou bonne lors de toutes les interventions. Aucun patient pédiatrique de moins de 18 ans n'a été inclus dans la population en chirurgie.

Population pédiatrique < 12 ans

L'étude 3002 a inclus au total 84 patients de moins de 12 ans précédemment traités (35 de moins de 6 ans et 49 entre 6 ans et moins de 12 ans). Les participants de l'étude ont cumulé un total de 5 239 jours d'exposition (JE) au rFVIII à chaîne unique. Aucun patient n'a développé d'inhibiteur ni présenté de réaction anaphylactique.

Prophylaxie personnalisée

Parmi les 81 patients sous prophylaxie (TAH médian 3,69 (intervalle interquartile : 0,00 ; 7,20)) 43 (53 %) ont reçu un traitement 2 fois par semaine et 25 (31 %) un traitement 3 fois par semaine. Les patients recevant le traitement prophylactique 2 à 3 fois par semaine ont reçu des doses médianes de 35 et 32 UI/kg par injection respectivement avec une consommation annuelle médiane dans tous les traitements prophylactiques de 4 109 UI/ kg par an.

Traitement des hémorragies

Sur les 347 épisodes hémorragiques observés pendant l'étude 3002, 95,7% ont été contrôlés par 2 injections ou moins. La dose médiane administrée pour traiter un épisode hémorragique a été de 27,6 UI/kg.

L'étude d'extension 3001 a inclus 222 patients précédemment traités (dont 67 patients de moins de 12 ans). Le nombre moyen (écart-type) de jours d'expositions (JE) pour les patients préalablement traités dans cette étude était de 341,9 (135,48).

Un total de 212 sujets (95,5 %) ont atteint > 100 jours d'expositions (JE). Aucun nouveau problème ou signal de sécurité n'a été identifié dans cette étude d'extension.

Les résultats d'efficacité étaient comparables à ce qui a été rapporté dans les études antérieures.

Patients non préalablement traités (PUPs)

L'étude 3001 a inclus un total de 24 patients non préalablement traités dont l'âge médian était de 1,0 ans (min-max : 0 - 5 ans). Les participants de l'étude ont cumulé un total de 5909 JE au rFVIII à chaîne unique (moyenne (écart-type) : 245,5 (161,56) jours d'expositions (JE))

Prophylaxie personnalisée

Un total de 23 patients non préalablement traités a reçu un traitement prophylactique pendant l'étude (11 sont passés d'un traitement à la demande). Sous prophylaxie, le TAH médian était de 1,84 (min-max : 0,0 - 23,6), le TAH spontané médian était de 0,88 (min-max : 0,0 - 19,7).

Traitement des hémorragies : Sur les 315 épisodes hémorragiques observés et traités (1 hémorragie majeure), 88,9% ont été contrôlés par 2 injections ou moins.

Des données sur l'induction de tolérance immune (ITI) ont été recueillies chez des patients hémophile A qui ont développé des inhibiteurs au facteur VIII.

Il est à noter que le taux annualisé d'hémorragies (TAH) n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteurs et entre les différentes études cliniques.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Population adulte

La pharmacocinétique (PK) d'AFSTYLA a été évaluée chez 81 sujets adultes hémophiles A sévère (activité facteur du VIII < 1 %) âgés de 18 à 60 ans préalablement traités, après une injection intraveineuse de 50 UI/kg.

Les paramètres PK sont basés sur l'activité du facteur VIII plasmatique mesurée par le test chromogénique (concernant la différence de résultats d'activité du facteur VIII avec le test de coagulation en un temps, voir rubrique 4.2). Le profil PK obtenu 3 à 6 mois après l'évaluation initiale de la PK était comparable à celui obtenu après la première dose.

Paramètres pharmacocinétiques après une injection unique de 50 UI/kg d'AFSTYLA – Test chromogénique :

Paramètres PK	rFVIII à chaîne unique 50 UI/kg (N=81) Moyenne (%CV) Médiane (min, max)
RP (UI/dl)/(UI/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868, 2,90)
C _{max} (UI/dl)	106 (18,1) 106 (62,4, 151)
ASC _{0-inf} (UI*h/dl)	1960 (33,1) 1910 (932, 4090)
t _{1/2} (h)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54, 23,9)
TRM (h)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8, 35,1)
CL (ml/h/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26, 5,79)
V _{ss} (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4, 99,6)

RP = récupération progressive 30 minutes après injection ; C_{max} = concentration maximale, ASC_{0-inf} = aire sous la courbe activité du facteur VIII/temps extrapolée vers l'infini ; t_{1/2} = demi-vie ; TRM = temps de résidence moyen ; CL = clairance ajustée selon le poids corporel avec N = 80 ; V_{ss} = volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté en fonction du poids corporel. La RP et la C_{max} ont été corrigées selon l'état initial, à l'inverse des autres paramètres avec N = 81.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique (PK) d'AFSTYLA a été évaluée chez 10 adolescents (12 à < 18 ans) et 39 enfants (0 à < 12 ans) préalablement traités après injection en intraveineuse d'une dose unique de 50 UI/kg. Tous les patients étaient atteints d'hémophilie A sévère (activité du facteur VIII < 1 %).

Les paramètres PK sont basés sur l'activité du facteur VIII plasmatique mesurée par le test chromogénique (concernant la différence de résultats d'activité du facteur VIII avec le test de coagulation en un temps, voir rubrique 4.2).

Comparaison des paramètres pharmacocinétiques par tranche d'âge après une injection unique de 50 UI/kg d'AFSTYLA – Test chromogénique :

Paramètres PK	0 à < 6 ans (N=20)	6 à < 12 ans (N=19)	12 à < 18 ans (N=10)
	Moyenne (%CV) Médiane (min, max)	Moyenne (%CV) Médiane (min, max)	Moyenne (%CV) Médiane (min, max)
RP (UI/dl)/(UI/kg)	1,60 (21,1) 1,55 (1,18, 2,76)	1,66 (19,7) 1,69 (0,92, 2,35)	1,69 (24,8) 1,76 (0,88, 2,44)
C _{max} (UI/dl)	80,2 (20,6) 78,6 (59,3, 138)	83,5 (19,5) 84,5 (46,4, 117)	89,7 (24,8) 92,4 (45,5, 131)
ASC _{0-inf} (UI*h/dl)	1080 (31,0) 985 (561, 2010)	1170 (26,3) 1120 (641, 1810)	1540 (36,5) 1520 (683, 2380)
t _{1/2} (h)	10,4 (28,7) 10,1 (5,19, 17,8)	10,2 (19,4) 10,0 (6,92, 14,8)	14,3 (33,3) 13,5 (6,32, 23,8)
TRM (h)	12,4 (25,0) 13,0 (6,05, 17,9)	12,3 (16,8) 12,8 (8,22, 16,0)	20,0 (32,2) 18,6 (9,17, 31,7)
CL (ml/h/kg)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52, 8,92)	4,63 (29,5) 4,48 (2,79, 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10, 7,32)
V _{ss} (ml/kg)	71,0 (11,8) 70,7 (57,3, 88,3)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3, 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9, 121)

RP = récupération progressive 30 minutes après injection pour les sujets de 12 ans à < 18 ans et 60 minutes après injection pour les sujets de 1 à < 12 ans ; C_{max} = concentration maximale, ASC = aire sous la courbe activité du facteur VIII/temps extrapolée vers l'infini ; t_{1/2} = demi-vie ; TRM = temps de résidence moyen ; CL = clairance ajustée selon le poids corporel ; V_{ss} = volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté en fonction du poids corporel. La RP et la C_{max} ont été corrigées selon l'état initial, à l'inverse des autres paramètres.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et répétée, de thrombogénicité et de tolérance locale n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre:

L-Histidine
Polysorbate 80
Chlorure de calcium dihydraté
Chlorure de sodium
Saccharose

Solvant

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 2 et dans la rubrique 6.5.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures à température ambiante (inférieure à 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Conserver le flacon à l'abri de la lumière dans son emballage extérieur.

AFSTYLA peut être conservé à température ambiante, à une température ne dépassant pas 25 °C, pendant une période unique allant jusqu'à 3 mois, dans la date d'expiration imprimée sur l'étiquette de la boîte et du flacon. Une fois le produit sorti du réfrigérateur, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Veuillez noter le début de la conservation à température ambiante sur la boîte du produit.

Les conditions de conservation du médicament après reconstitution sont présentées à la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

AFSTYLA 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (250 UI) en flacon de 6 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque orange (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

2,5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (500 UI) en flacon de 6 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque bleu (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

2,5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (1000 UI) en flacon de 6 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque vert (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

2,5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (1500 UI) en flacon de 10 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque turquoise (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (2000 UI) en flacon de 10 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque pourpre (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 2500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (2500 UI) en flacon de 10 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque gris clair (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (3000 UI) en flacon de 10 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque jaune (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

Présentations

Une boîte de 250, 500 ou 1000 UI contenant :

- 1 flacon contenant de la poudre
- 1 flacon contenant 2,5 ml d'eau pour préparations injectables
- 1 dispositif de transfert avec filtre 20/20

Une boîte intérieure contenant :

- 1 seringue jetable de 5 ml
- 1 kit de ponction veineuse
- 2 tampons imprégnés d'alcool
- 1 pansement non stérile

Une boîte de 1500, 2000, 2500 ou 3000 UI contenant :

- 1 flacon contenant de la poudre
- 1 flacon contenant 5 ml d'eau pour préparations injectables
- 1 dispositif de transfert avec filtre 20/20

Une boîte intérieure contenant :

- 1 seringue jetable de 10 ml
- 1 kit de ponction veineuse
- 2 tampons imprégnés d'alcool
- 1 pansement non stérile

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

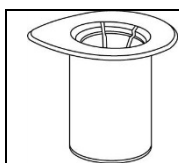
6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions générales


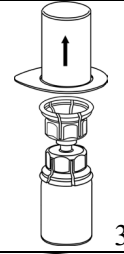
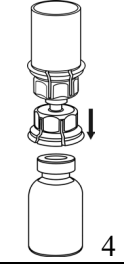
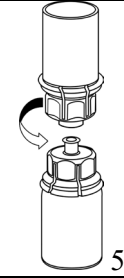

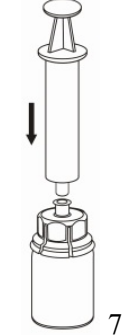
- La solution doit être pratiquement incolore, transparente ou légèrement opalescente. Après filtration/prélèvement (voir ci-dessous), le produit reconstitué doit être inspecté visuellement pour exclure la présence de particules et tout changement de coloration avant administration.
- Ne pas utiliser de solutions visiblement troubles ou contenant des débris ou des particules.
- La reconstitution et le prélèvement doivent être réalisés dans des conditions aseptiques.

Reconstitution et administration

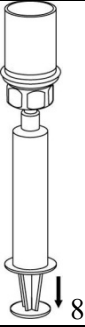

Porter le solvant à température ambiante. Retirer le capuchon du flacon de poudre et du flacon de solvant et nettoyer le bouchon des flacons avec une solution antiseptique, puis laisser sécher avant d'ouvrir l'emballage du Mix2Vial.



1. Ouvrir le Mix2Vial en retirant l'opercule. Ne **pas** retirer le dispositif Mix2Vial de son emballage blister.

 <p>2</p>	<p>2. Placer le flacon de solvant sur une surface propre et plane et le tenir droit. Saisir le dispositif Mix2Vial avec l'emballage blister et enfoncer la partie bleue de l'adaptateur bien droit dans le bouchon du flacon de solvant.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Retirer délicatement l'emballage blister du dispositif Mix2Vial en le tenant par les rebords et en tirant verticalement vers le haut. Veiller à ne retirer que l'emballage blister en laissant le dispositif Mix2Vial en place.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Placer le flacon de poudre sur une surface stable et plane. Retourner le flacon de solvant muni du dispositif Mix2Vial et enfoncer la partie transparente de l'adaptateur bien droit vers le bas dans le bouchon du flacon de poudre. Le solvant s'écoule automatiquement dans le flacon de poudre.</p>
 <p>5</p>	<p>5. D'une main, tenir le côté produit du dispositif Mix2Vial et, de l'autre main, saisir le côté solvant, puis dévisser avec précaution dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour séparer les deux parties du dispositif. Jeter le flacon de solvant muni de la partie bleue de l'adaptateur Mix2Vial.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Tourner délicatement le flacon de produit muni de la partie transparente de l'adaptateur jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas agiter.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Remplir d'air une seringue stérile vide. Tout en maintenant verticalement le flacon de produit reconstitué, connecter la seringue au raccord Luer Lock du dispositif Mix2Vial en vissant dans le sens des aiguilles d'une montre. Injecter l'air dans le flacon de produit.</p>

Prélèvement et administration

	<p>8. En maintenant le piston de la seringue enfoncé, retourner l'ensemble et prélever la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.</p>
	<p>9. Une fois la solution transférée dans la seringue, tenir le corps de la seringue fermement (piston dirigé vers le bas) et retirer la partie transparente de l'adaptateur Mix2Vial de la seringue en dévissant dans le sens inverse des aiguilles d'une montre.</p>

Il est recommandé d'utiliser les nécessaires d'administration fournis pour injecter AFSTYLA car l'adsorption du facteur VIII sur la surface interne de certains kits d'injection peut entraîner un échec du traitement.

Veiller à ce que le sang ne pénètre pas dans la seringue remplie du produit, car il est possible que le sang coagule dans la seringue et que des caillots de fibrine soient en conséquence administrés au patient.

La solution d'AFSTYLA ne doit pas être diluée.

La solution reconstituée doit être administrée dans une voie d'injection/ perfusion distincte, en injection lente en intraveineuse, à une vitesse confortable pour le patient, jusqu'à un maximum de 10ml/ min.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 04 janvier 2017

Date du dernier renouvellement : 20 Aout 2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S)
RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) DE LA (DES) SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7), de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte 250 UI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AFSTYLA 250 UI
poudre et solvant pour solution injectable
lonoctocogalfa (facteur VIII de coagulation recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

lonoctocog alfa 250 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres ingrédients : L-Histidine, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon contenant de la poudre. 250 UI lonoctocog alfa (100 UI/ ml après reconstitution)

1 flacon contenant 2,5 ml d'eau pour préparations injectables

1 filtre de transfert 20/20

Une boîte intérieure contenant :

1 seringue jetable de 5 ml

1 kit de ponction veineuse

2 tampons imprégnés d'alcool

1 pansement non stérile

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.**

Peut être conservé à température ambiante (25 °C maximum) pendant une période unique de 3 mois.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1158/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

AFSTYLA 250 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRE 2D

Code barre 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES HUMAINESPC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon de poudre 250 UI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

AFSTYLA 250 UI poudre pour solution injectable
Isonocog alfa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte 500 UI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AFSTYLA 500 UI
poudre et solvant pour solution injectable
lonoctocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

lonoctocog alfa 500 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres ingrédients : L-Histidine, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon contenant de la poudre. 500 UI lonoctocog alfa (200 UI/ ml après reconstitution)

1 flacon contenant 2,5 ml d'eau pour préparations injectables

1 filtre de transfert 20/20

Une boîte intérieure contenant :

1 seringue jetable de 5 ml

1 kit de ponction veineuse

2 tampons imprégnés d'alcool

1 pansement non stérile

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Peut être conservé à température ambiante (25 °C maximum) pendant une période unique de 3 mois.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1158/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AFSTYLA 500 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRE 2D

Code barre 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES HUMAINES

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon de poudre 500 UI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

AFSTYLA 500 UI poudre pour solution injectable
lonococog alfa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte 1000 UI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AFSTYLA 1000 UI
poudre et solvant pour solution injectable
lonoctocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

lonoctocog alfa 1000 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres ingrédients : L-Histidine, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon contenant de la poudre. 1000 UI lonoctocog alfa (400 UI/ ml après reconstitution)

1 flacon contenant 2,5 ml d'eau pour préparations injectables

1 filtre de transfert 20/20

Une boîte intérieure contenant :

1 seringue jetable de 5 ml

1 kit de ponction veineuse

2 tampons imprégnés d'alcool

1 pansement non stérile

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Peut être conservé à température ambiante (25 °C maximum) pendant une période unique de 3 mois.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1158/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AFSTYLA 1000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRE 2D

Code barre 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES HUMAINES

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon de poudre 1000 UI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

AFSTYLA 1000 UI poudre pour solution injectable
lonococog alfa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Boîte 1500 UI****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

AFSTYLA 1500 UI
poudre et solvant pour solution injectable
lonoctocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

lonoctocog alfa 1500 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres ingrédients : L-Histidine, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon contenant de la poudre. 1500 UI lonoctocog alfa (300 UI/ ml après reconstitution)

1 flacon contenant 5 ml d'eau pour préparations injectables

1 filtre de transfert 20/20

Une boîte intérieure contenant :

1 seringue jetable de 10 ml

1 kit de ponction veineuse

2 tampons imprégnés d'alcool

1 pansement non stérile

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.**Peut être conservé à température ambiante (25 °C maximum) pendant une période unique de 3 mois
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1158/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

AFSTYLA 1500 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRE 2D

Code barre 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES HUMAINESPC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon de poudre 1500 UI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

AFSTYLA 1500 UI poudre pour solution injectable
lonococog alfa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte 2000 UI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AFSTYLA 2000 UI
poudre et solvant pour solution injectable
lonoctocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

lonoctocog alfa 2000 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres ingrédients : L-Histidine, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon contenant de la poudre. 2000 UI lonoctocog alfa (400 UI/ ml après reconstitution)

1 flacon contenant 5 ml d'eau pour préparations injectables

1 filtre de transfert 20/20

Une boîte intérieure contenant :

1 seringue jetable de 10 ml

1 kit de ponction veineuse

2 tampons imprégnés d'alcool

1 pansement non stérile

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Peut être conservé à température ambiante (25 °C maximum) pendant une période unique de 3 mois.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1158/005

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AFSTYLA 2000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRE 2D

Code barre 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES HUMAINES

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon de poudre 2000 UI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

AFSTYLA 2000 UI poudre pour solution injectable
lonococog alfa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte 2500 UI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AFSTYLA 2500 UI
poudre et solvant pour solution injectable
lonoctocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

lonoctocog alfa 2500 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres ingrédients : L-Histidine, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon contenant de la poudre. 2500 UI lonoctocog alfa (500 UI/ ml après reconstitution)

1 flacon contenant 5 ml d'eau pour préparations injectables

1 filtre de transfert 20/20

Une boîte intérieure contenant :

1 seringue jetable de 10 ml

1 kit de ponction veineuse

2 tampons imprégnés d'alcool

1 pansement non stérile

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Peut être conservé à température ambiante (25 °C maximum) pendant une période unique de 3 mois.
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1158/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AFSTYLA 2500 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRE 2D

Code barre 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES HUMAINES

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon de poudre 2500 UI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

AFSTYLA 2500 UI poudre pour solution injectable
lonococog alfa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte 3000 UI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AFSTYLA 3000 UI
Poudre et solvant pour solution injectable
Ionoctocog alfa (facteur VIII de coagulation recombinant)

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Ionoctocog alfa 3000 UI

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Autres ingrédients : L-Histidine, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon contenant de la poudre. 3000 UI Ionoctocog alfa (600 UI/ ml après reconstitution)

1 flacon contenant 5 ml d'eau pour préparations injectables

1 filtre de transfert 20/20

Une boîte intérieure contenant :

1 seringue jetable de 10 ml

1 kit de ponction veineuse

2 tampons imprégnés d'alcool

1 pansement non stérile

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Peut être conservé à température ambiante (25 °C maximum) pendant une période unique de 3 mois
Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Allemagne

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1158/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

AFSTYLA 3000 UI

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRE 2D

Code barre 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES HUMAINES

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon de poudre 3000 UI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

AFSTYLA 3000 UI poudre pour solution injectable
lonococog alfa
Voie intraveineuse

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Flacon de solvant 2.5 ml et 5 ml

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2,5 ml [pour la reconstitution des titres 250/500/1000 UI]

5 ml [pour la reconstitution des titres 1500/2000/2500/3000 UI]

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

Emballage du dispositif d'administration (boîte intérieure)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Dispositif d'administration

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CSL Behring

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

AFSTYLA 250 UI poudre et solvant pour solution injectable
AFSTYLA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable
AFSTYLA 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
AFSTYLA 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable
AFSTYLA 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable
AFSTYLA 2500 UI poudre et solvant pour solution injectable
AFSTYLA 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

lonoctocog alfa (facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant)

Veillez lire attentivement cette notice avant que vous ou votre enfant utilisiez ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit pour vous ou pour votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'AFSTYLA et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant n'utilisiez AFSTYLA ?
3. Comment utiliser AFSTYLA ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver AFSTYLA ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'AFSTYLA et dans quel cas est-il utilisé ?

AFSTYLA est un facteur VIII de coagulation humain fabriqué par la technologie de l'ADN recombinant. AFSTYLA contient la substance active lonoctocog alfa.

AFSTYLA est utilisé dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII). Le facteur VIII est une protéine nécessaire à la coagulation du sang. Les patients hémophiles A manquent de ce facteur, le sang ne coagule donc pas aussi rapidement qu'il le devrait et ils ont une tendance accrue aux saignements. AFSTYLA fonctionne en se substituant au facteur VIII manquant chez les patients hémophiles A, pour permettre à leur sang de coaguler normalement.

AFSTYLA peut être utilisé dans toutes les classes d'âge.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que vous ou votre enfant n'utilisiez AFSTYLA ?

N'utilisez JAMAIS AFSTYLA :

- si le patient sous AFSTYLA a eu une réaction allergique à AFSTYLA ou à l'un de ses composants (mentionnés dans la rubrique 6).

- si le patient sous AFSTYLA est allergique aux protéines de hamster.

Avvertissements et précautions

Traçabilité

Il est important de conserver une trace du numéro de lot de votre AFSTYLA.

Ainsi, à chaque fois que vous recevez un nouvel emballage d'AFSTYLA, notez la date et le numéro de lot (qui se trouve sur l'emballage après « Lot ») et conservez ces informations en lieu sûr.

Adressez-vous à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant d'utiliser AFSTYLA.

- Des réactions allergiques (hypersensibilité) sont possibles. Le produit contient des traces de protéines de hamster (voir aussi la rubrique « N'utilisez jamais AFSTYLA »). **Si des symptômes de réactions allergiques apparaissent, vous devez arrêter immédiatement l'utilisation de ce produit et contacter votre médecin.** Votre médecin doit vous informer **des premiers signes de réactions allergiques.** Ceci peut inclure de l'urticaire, une éruption cutanée généralisée, une oppression thoracique, des sifflements respiratoires, une pression sanguine basse (hypotension) et une anaphylaxie (une réaction allergique grave qui provoque des difficultés respiratoires et des étourdissements).
- L'apparition d'**inhibiteurs** (anticorps) du facteur VIII est une complication connue pouvant survenir pendant le traitement avec un produit de facteur VIII, peu importe lequel. Ces inhibiteurs, notamment à une forte concentration, empêchent le traitement d'être efficace. Vous ou votre enfant serez donc surveillé étroitement afin de déceler l'apparition d'inhibiteurs. Si un saignement n'est pas correctement contrôlé avec AFSTYLA, informez-en immédiatement votre médecin.
- Si vous ou votre enfant souffrez d'une maladie cardiaque ou êtes à risque de développer une maladie cardiaque, veuillez informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Si un dispositif d'accès veineux central (cathéter) pour l'injection d'AFSTYLA est utilisé, le risque de complications, notamment la survenue d'infections locales, la présence de bactéries dans le sang (bactériémie) ou la formation d'un caillot de sang (thrombose) dans le vaisseau sanguin où il a été placé devra être pris en compte par votre médecin et discuté avec vous.

Autres médicaments et AFSTYLA

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

- Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.
- Au cours de la grossesse et de l'allaitement, AFSTYLA ne doit être administré qu'en cas de nécessité absolue.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

AFSTYLA n'affecte pas l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

AFSTYLA contient du sodium

AFSTYLA contient jusqu'à 35,0 mg de sodium (principal composant du sel de cuisson/sel de table) par flacon. Cela équivaut à 1,8% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment utiliser AFSTYLA ?

Votre traitement doit être surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de la coagulation sanguine.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Posologie

La quantité d'AFSTYLA dont vous ou votre enfant avez besoin et la durée du traitement dépendent de :

- la sévérité de votre maladie
- la localisation et l'intensité du saignement
- votre état clinique et votre réponse au traitement
- votre poids corporel

Respectez les indications données par votre médecin.

Reconstitution et administration

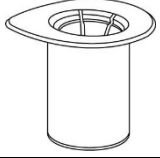

Instructions générales

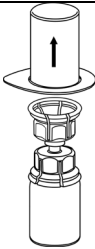
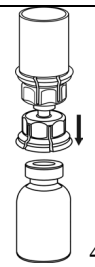
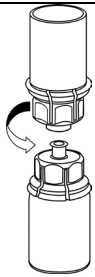
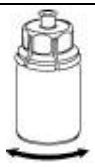
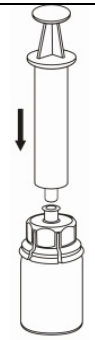
- La poudre doit être mélangée avec le solvant (liquide) et le mélange doit être prélevé dans le flacon dans des conditions aseptiques.
- AFSTYLA ne doit pas être mélangé à des médicaments ou solvants autres que ceux qui sont mentionnés dans la rubrique 6.
- La solution doit être transparente ou légèrement opalescente, jaune à incolore : elle peut scintiller à la lumière mais elle ne doit pas contenir de particules visibles. Après filtration ou prélèvement (voir ci-dessous), examiner à nouveau visuellement la solution avant utilisation. Ne pas utiliser la solution si elle est visiblement trouble ou si elle contient des débris ou des particules.
- Le produit inutilisé et les déchets doivent être éliminés conformément aux exigences locales et aux instructions de votre médecin.

Reconstitution et administration

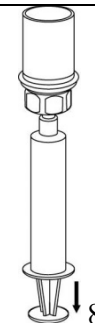
Sans ouvrir les flacons, assurez-vous que la poudre d'AFSTYLA et le liquide sont à température ambiante ou à la température du corps. Cela peut être fait soit en laissant les flacons à température ambiante pendant environ une heure, ou en les tenant dans vos mains pendant quelques minutes. Ne pas exposer les flacons directement à une source de chaleur. Les flacons ne doivent pas être chauffés à une température supérieure à la température du corps (37 °C).

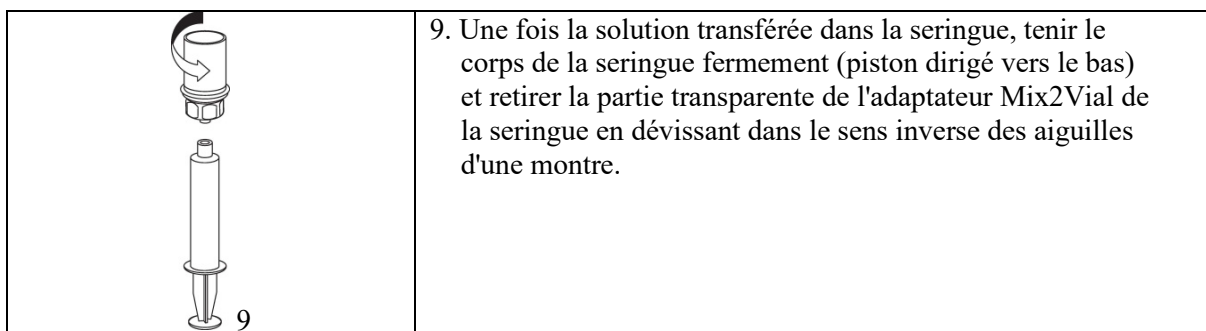
Retirer délicatement les capuchons de protection des flacons, et nettoyer les bouchons en caoutchouc exposés avec un tampon imbibé d'alcool. Laisser les flacons sécher avant d'ouvrir l'emballage du Mix2Vial (qui contient le dispositif de transfert avec filtre), puis suivre les instructions ci-dessous.

	1. Ouvrir le Mix2Vial en retirant l'opercule. Ne pas retirer le dispositif Mix2Vial de son emballage blister.
	2. Placer le flacon de solvant sur une surface propre et plane et le tenir droit. Saisir le dispositif Mix2Vial avec l'emballage blister et enfoncer la partie bleue de l'adaptateur bien droit dans le bouchon du flacon de solvant.

 <p>3</p>	<p>3. Retirer délicatement l'emballage blister du dispositif Mix2Vial en le tenant par les rebords et en tirant verticalement vers le haut. Veiller à ne retirer que l'emballage blister en laissant le dispositif Mix2Vial en place.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Placer le flacon de poudre sur une surface stable et plane. Retourner le flacon de solvant muni du dispositif Mix2Vial et enfoncer la partie transparente de l'adaptateur bien droit vers le bas dans le bouchon du flacon de poudre. Le solvant s'écoule automatiquement dans le flacon de poudre.</p>
 <p>5</p>	<p>5. D'une main, tenir le côté produit du dispositif Mix2Vial et, de l'autre main, saisir le côté solvant, puis dévisser avec précaution dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour séparer les deux parties du dispositif. Jeter le flacon de solvant muni de la partie bleue de l'adaptateur Mix2Vial.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Tourner délicatement le flacon de produit muni de la partie transparente de l'adaptateur jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas agiter.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Remplir d'air une seringue stérile vide. Tout en maintenant verticalement le flacon de produit reconstitué, connecter la seringue au raccord Luer Lock du dispositif Mix2Vial en vissant dans le sens des aiguilles d'une montre. Injecter l'air dans le flacon de produit.</p>

Prélèvement et administration

 <p>8</p>	<p>8. En maintenant le piston de la seringue enfoncé, retourner l'ensemble et prélever la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.</p>
--	--



Utiliser le nécessaire de ponction veineuse fourni avec le produit ; insérer l'aiguille dans une veine. Laisser le sang refluer vers l'extrémité du tube. Fixer la seringue sur l'embout en verrouillant le nécessaire de ponction veineuse. **Injecter lentement la solution reconstituée (aussi confortablement que possible pour vous, jusqu'à un maximum de 10 ml/ min) dans la veine** en suivant les instructions qui vous ont été données par votre médecin. Veiller à ne pas faire pénétrer de sang dans la seringue remplie de produit.

Soyez attentif à l'apparition de tout effet indésirable qui pourrait se produire tout de suite après l'administration du produit. Si vous ressentez des effets indésirables qui pourraient être liés à l'administration d'AFSTYLA, l'injection ou la perfusion doit être arrêtée (voir aussi la rubrique 2).

Utilisation chez l'enfant et l'adolescent

AFSTYLA peut être utilisé chez l'enfant et l'adolescent à tout âge. Chez l'enfant de moins de 12 ans, des doses plus élevées ou des injections plus fréquentes pourront être nécessaires. Les enfants de plus de 12 ans peuvent utiliser la même dose que les adultes.

Si vous avez utilisé plus d'AFSTYLA que vous n'auriez dû

Si vous vous êtes injecté plus d'AFSTYLA que vous n'auriez dû, informez votre médecin.

Si vous oubliez d'utiliser AFSTYLA

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez immédiatement la dose suivante et continuez le traitement en suivant les conseils de votre médecin.

Si vous arrêtez d'utiliser AFSTYLA

Si vous arrêtez d'utiliser AFSTYLA, vous risquez de ne plus être protégé contre les saignements ou un saignement courant peut ne pas s'arrêter. N'arrêtez pas d'utiliser AFSTYLA sans consulter votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, AFSTYLA peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez immédiatement l'administration de ce médicament et contactez votre médecin si :

- **vous remarquez des symptômes de réactions allergiques**
Des réactions d'hypersensibilité de type allergique peuvent inclure les symptômes suivants : urticaire, urticaire généralisée (démangeaison), oppression thoracique, respiration sifflante, pression sanguine basse (hypotension) et anaphylaxie (réaction grave, qui provoque de graves difficultés à respirer ou des vertiges). Si cela se produit, vous devez immédiatement cesser d'utiliser le médicament et contactez votre médecin.
- **vous remarquez que le médicament a cessé de fonctionner correctement** (le saignement ne s'arrêtant pas)

Chez les enfants qui n'ont pas déjà été traités avec des médicaments à base de facteur VIII, le risque d'apparition d'anticorps inhibiteurs (voir la rubrique 2) est très fréquent (plus de 1 patient sur 10) ; toutefois, chez les patients qui ont déjà été traités avec le facteur VIII (plus de 150 jours de traitement), il est peu fréquent (moins de 1 patient sur 100). Si vous ou votre enfant avez développé un inhibiteur avec le médicament, vous pourriez présenter un saignement persistant. . Dans ce cas, consultez immédiatement votre médecin.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 utilisateur sur 10)

- picotements ou engourdissement (paresthésies)
- éruption cutanée
- fièvre

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 utilisateur sur 100)

- démangeaisons
- rougeur de la peau
- douleur au point d'injection
- frissons
- sensation de chaleur

Effets indésirables chez l'enfant et l'adolescent

Aucune différence en fonction de l'âge n'a été observée entre les enfants, les adolescents et les adultes en termes d'effets indésirables.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver AFSTYLA

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption figurant sur l'étiquette et sur la boîte.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
- Avant reconstitution, la poudre d'AFSTYLA peut être conservée à température ambiante (en dessous de 25 °C) pendant une période unique de 3 mois au maximum, avant la date de péremption imprimée sur les boîtes et sur les flacons. Notez sur la boîte du produit la date à laquelle vous placez AFSTYLA à température ambiante pour conservation.
- Une fois le produit sorti du réfrigérateur, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur.
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans la boîte à l'abri de la lumière.
- Le produit reconstitué doit être utilisé de préférence immédiatement.
- Si le produit reconstitué n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient AFSTYLA ?

La substance active est :

250 UI par flacon ; après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 100 UI/ml de lonoctocog alfa.
500 UI par flacon ; après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 200 UI/ml de lonoctocog alfa.
1000 UI par flacon ; après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 400 UI/ml de lonoctocog alfa.
1500 UI par flacon ; après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 300 UI/ml de lonoctocog alfa.
2000 UI par flacon ; après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 400 UI/ml de lonoctocog alfa.
2500 UI par flacon ; après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 500 UI/ml de lonoctocog alfa.
3000 UI par flacon ; après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 600 UI/ml de lonoctocog alfa.

Les autres composants sont :

L-Histidine, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium (voir le dernier paragraphe de la rubrique 2), saccharose.

Solvant : Eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que AFSTYLA et que contient l'emballage extérieur ?

AFSTYLA est présenté sous forme d'une poudre ou masse friable blanche ou légèrement jaune et d'un solvant transparent et incolore pour solution injectable.

La solution reconstituée doit être transparente ou légèrement opalescente, jaune à incolore : elle peut scintiller à la lumière mais elle ne doit pas contenir de particules visibles.

Présentations

Une boîte de 250, 500 ou 1000 UI contenant :

1 flacon contenant de la poudre
1 flacon contenant 2,5 ml d'eau pour préparations injectables
1 filtre de transfert 20/20

Une boîte intérieure contenant :

1 seringue jetable de 5 ml
1 nécessaire de ponction veineuse
2 tampons imprégnés d'alcool
1 pansement non stérile

Une boîte de 1500, 2000, 2500 ou 3000 UI contenant :

1 flacon contenant de la poudre
1 flacon contenant 5 ml d'eau pour préparations injectables
1 filtre de transfert 20/20

Une boîte intérieure contenant :

1 seringue jetable de 10 ml
1 nécessaire de ponction veineuse
2 tampons imprégnés d'alcool
1 pansement non stérile

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Conditionnement primaire

250 IU	Flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc, un disque plastique orange et un capuchon
--------	--

	aluminium rayé vert
500 IU	Flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc, un disque plastique bleu et un capuchon en aluminium rayé vert
1000 IU	Flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc, un disque plastique vert et un capuchon en aluminium rayé vert
1500 IU	Flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc, un disque plastique turquoise et un capuchon en aluminium rayé vert
2000 IU	Flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc, un disque plastique pourpre et un capuchon en aluminium rayé vert
2500 IU	Flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc, un disque plastique gris clair et un capuchon en aluminium rayé vert
3000 IU	Flacon en verre avec un bouchon en caoutchouc, un disque plastique jaune et un capuchon en aluminium rayé vert

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 (210) 7255 660

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

España

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

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 (1) 80101 2463

France

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

Polska

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

Hrvatska

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

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 (210) 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

NEOX s.r.o.-podružnica v Sloveniji
Tel: +386 41 42 0002

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Les informations qui suivent sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Surveillance du traitement

Pendant le traitement, il est recommandé de déterminer le taux du facteur VIII afin de mieux définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions. La réponse au facteur VIII en termes de demi-vie et de récupération peut varier d'un patient à l'autre. Il pourra s'avérer nécessaire d'ajuster les doses chez les patients présentant un déficit ou une surcharge pondérale. Dans le cas d'une intervention chirurgicale, notamment majeure, un suivi attentif du traitement de substitution par des analyses de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Lorsque l'activité plasmatique du facteur VIII est mesurée dans les échantillons de sang des patients en utilisant le temps de céphaline activée (TCA) à l'aide d'une méthode de coagulation en un temps, les résultats peuvent être influencés de manière significative par le type de réactif de TCA et l'étalon de référence utilisé. Il peut en outre y avoir des écarts significatifs entre les résultats obtenus par un test de coagulation un temps basé sur le TCA et le dosage chromogénique de la Pharmacopée

européenne. Il faut particulièrement en tenir compte en cas de changement de laboratoire d'analyses et/ ou de réactifs utilisés pour le test.

L'activité du facteur VIII plasmatique chez les patients recevant AFSTYLA doit être surveillée soit par dosage chromogénique, soit par test de coagulation en un temps pour déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. Le résultat du dosage chromogénique reflète avec le plus de précision le potentiel hémostatique clinique d'AFSTYLA ; à ce titre, il est à préférer. Le test de coagulation en un temps sous-estime d'environ 45 % le niveau d'activité du facteur VIII comparativement au résultat du dosage chromogénique. En cas d'utilisation du test de coagulation en un temps, multiplier le résultat par un facteur de conversion de 2 pour déterminer le niveau d'activité du facteur VIII du patient.

Posologie

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation, de l'étendue de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administrées est exprimé en unités internationales (UI), sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les produits à base de concentrés de facteur VIII. L'activité dans le plasma du facteur VIII est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) soit, de préférence, en unités internationales (sur la base d'une norme internationale relative à la concentration plasmatique du facteur VIII).

Une unité internationale (UI) d'activité du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un millilitre (1 ml) de plasma humain normal.

Le titre est déterminé par un dosage chromogénique.

Les niveaux de facteur VIII plasmatique peuvent être surveillés par un test chromogénique ou par un test de coagulation en un temps.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur le fait qu'une unité internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité du facteur VIII plasmatique de 2 UI/dl.

La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

$$\text{Dose (UI)} = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée en facteur VIII (UI/dl ou \% de la normale)} \times 0,5 \text{ (UI/kg par UI/dl)}$$

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être déterminées en fonction de l'efficacité clinique, au cas par cas.

Pour les épisodes hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas descendre en deçà du niveau d'activité plasmatique donné (en % de la normale ou en UI/dl) pendant la période correspondante. Le tableau qui suit peut être utilisé à titre indicatif pour la posologie lors d'épisodes hémorragiques et en chirurgie :

Degré d'hémorragie/type d'intervention chirurgicale	Niveau de facteur VIII nécessaire (%) (UI/dl)	Fréquence d'administration (heures)/durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u>		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou hémorragie buccale	20 - 40	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique constaté par la disparition de la douleur ou jusqu'à cicatrisation.
Hémarthrose étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 - 60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité.
Hémorragies engageant le pronostic vital	60 - 100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition de la menace.
<u>Intervention</u>		
Chirurgie mineure incluant extraction dentaire	30 - 60	Injecter toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	80 - 100 (avant et après l'opération)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation adéquate, puis traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires de façon à maintenir une activité du facteur VIII de 30 % à 60 % (UI/dl).

Prophylaxie

Le traitement initial recommandé est de 20 à 50 UI/kg d'AFSTYLA administrés 2 à 3 fois par semaine. Ce traitement peut être adapté en fonction de la réponse du patient.

Population pédiatrique

Le traitement initial recommandé chez l'enfant (de 0 à < 12 ans) est de 30 à 50 UI/kg d'AFSTYLA administrés 2 à 3 fois par semaine. Des doses plus fréquentes ou plus élevées peuvent être nécessaires pour les enfants < 12 ans en raison de la clairance plus élevée observée dans cette tranche d'âge.

Pour les adolescents de 12 ans et plus, les recommandations posologiques sont les mêmes que pour l'adulte .

Personnes âgées

Les études cliniques d'AFSTYLA n'ont pas inclus de sujets de plus de 65 ans.