

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

AFSTYLA 250 UI pó e solvente para solução injetável.

AFSTYLA 500 UI pó e solvente para solução injetável.

AFSTYLA 1000 UI pó e solvente para solução injetável.

AFSTYLA 1500 UI pó e solvente para solução injetável.

AFSTYLA 2000 UI pó e solvente para solução injetável.

AFSTYLA 2500 UI pó e solvente para solução injetável.

AFSTYLA 3000 UI pó e solvente para solução injetável.

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### AFSTYLA 250 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 250 UI de fator VIII da coagulação de cadeia única recombinante (rVIII-Cadeia Única, DCI = lonoctocog alfa). Após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis, a solução contém 100 UI/ml de rVIII-Cadeia Única.

### AFSTYLA 500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 500 UI de fator VIII da coagulação de cadeia única recombinante (rVIII-Cadeia Única, DCI = lonoctocog alfa). Após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis, a solução contém 200 UI/ml de rVIII-Cadeia Única.

### AFSTYLA 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1000 UI de fator VIII da coagulação de cadeia única recombinante (rVIII-Cadeia Única, DCI = lonoctocog alfa). Após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis, a solução contém 400 UI/ml de rVIII-Cadeia Única.

### AFSTYLA 1500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 1500 UI de fator VIII da coagulação de cadeia única recombinante (rVIII-Cadeia Única, DCI = lonoctocog alfa). Após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis, a solução contém 300 UI/ml de rVIII-Cadeia Única.

### AFSTYLA 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 2000 UI de fator VIII da coagulação de cadeia única recombinante (rVIII-Cadeia Única, DCI = lonoctocog alfa). Após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis, a solução contém 400 UI/ml de rVIII-Cadeia Única.

### AFSTYLA 2500 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 2500 UI de fator VIII da coagulação de cadeia única recombinante (rVIII-Cadeia Única, DCI = lonoctocog alfa). Após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis, a solução contém 500 UI/ml de rVIII-Cadeia Única.

### AFSTYLA 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém nominalmente 3000 UI de fator VIII da coagulação de cadeia única recombinante (rVIII-Cadeia Única, DCI = Ionoctocog alfa). Após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis, a solução contém 600 UI/ml de rVIII-Cadeia Única.

A potência (UI) é determinada utilizando o ensaio cromogénico da Farmacopeia Europeia.

A atividade específica de AFSTYLA é de 7400 - 16000 UI/mg de proteína.

AFSTYLA é um fator VIII humano recombinante de cadeia única produzido em células de ovário de hamsters Chineses (CHO). Trata-se de uma preparação em que se remove a maior parte do domínio B que ocorre no fator VIII de comprimento total de tipo selvagem e ainda 4 aminoácidos do domínio a3 ácido adjacente (aminoácidos 765 a 1652 do fator VIII de comprimento total).

A ligação recém formada entre a cadeia pesada e leve do fator VIII introduz um novo local de N-glicosilação. Como o local de clivagem da furina entre o domínio B e o domínio a3 presente no fator VIII de tipo selvagem foi removido, o AFSTYLA é expresso sob a forma de uma molécula de fator VIII de cadeia única.

### Excipiente com efeito conhecido:

AFSTYLA 250, 500 e 1000 UI (2,5 ml de solvente)

Cada frasco para injetáveis contém 17,5 mg (0,76 mmol) de sódio.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 e 3000 UI (5 ml de solvente)

Cada frasco para injetáveis contém 35 mg (1,52 mmol) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Pó e solvente para solução injetável.

Pó ou massa friável de cor branca ou ligeiramente amarelada e solvente para solução injetável incolor e transparente.

pH: 6,6.-7,3

Osmolalidade: 500 – 600 mOsm/kg

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII).

AFSTYLA pode ser utilizado em todos os grupos etários.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento tem de ser feito sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento da hemofilia.

### Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se a determinação apropriada dos níveis de fator VIII para aferir a dose a ser administrada e a frequência de repetição das injeções. A resposta de cada doente ao fator VIII pode variar, demonstrando diferentes tempos de semivida e recuperações. A dose com base no peso corporal do doente pode necessitar de ajustes no caso de doentes com peso baixo ou com excesso de peso. No caso particular de grandes cirurgias, é indispensável uma monitorização precisa da terapêutica de substituição, através da análise dos parâmetros da coagulação (atividade do fator VIII no plasma).

Quando se utiliza um ensaio de coagulação *in vitro* de passo único baseado no tempo de tromboplastina (aPTT) para determinação da atividade do fator VIII nas amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do fator VIII no plasma podem ser significativamente afetados, tanto pelo tipo de reagente de aPTT, como pelo padrão de referência utilizado no ensaio. Adicionalmente, poderá haver discrepâncias significativas entre os resultados dos ensaios obtidos através do ensaio de coagulação de passo único baseado no aPTT e no ensaio cromogénico de acordo com a F. Eur.. Tal é particularmente importante aquando da mudança de laboratório e/ou de reagentes utilizados no ensaio.

A atividade do fator VIII no plasma em doentes que recebem AFSTYLA, usando quer o ensaio cromogénico, quer o ensaio de coagulação de passo único, deve ser monitorizada para orientação relativamente à dose administrada e à frequência de repetição das injeções. Os resultados do ensaio cromogénico refletem com maior precisão o potencial hemostático clínico do AFSTYLA sendo assim preferencial. Os resultados do ensaio de coagulação em passo único subestimam, em aproximadamente 45%, o nível de atividade do fator VIII em comparação com os resultados do ensaio cromogénico. Caso seja usado o ensaio de coagulação em passo único, multiplique o resultado por um fator de conversão de 2 para determinar o nível de atividade do fator VIII do doente.

#### Posologia

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator VIII, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do doente.

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em Unidades Internacionais (UI), relacionadas com o atual padrão concentrado da OMS para medicamentos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (em relação ao valor normal no plasma humano) ou preferencialmente em Unidades Internacionais (relativamente a um Padrão Internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII existente em um ml de plasma humano normal.

A potência é determinada usando um ensaio com um substrato cromogénico.

Os níveis de fator VIII no plasma podem ser monitorizados usando quer um ensaio com um substrato cromogénico, quer um ensaio de coagulação em passo único.

#### *Tratamento consoante necessário*

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se na observação empírica de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator VIII no plasma em 2 UI/dl.

A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

Dose (UI) = peso corporal (kg) x aumento de fator VIII pretendido (UI/dl ou % do normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas em função da eficácia clínica necessária em cada caso individual.

No caso dos seguintes acontecimentos hemorrágicos, a atividade do fator VIII não deve ser inferior ao nível de atividade no plasma indicado (em % do normal ou UI/dl) no decurso do período

correspondente. A tabela seguinte pode ser utilizada como guia para a posologia em episódios hemorrágicos e cirurgia:

<b>Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico</b>	<b>Nível requerido de atividade do fator VIII (%) (UI/dl)</b>	<b>Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)</b>
<u>Hemorragia</u>		
Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 - 40	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico estar ultrapassado como indicado pela dor ou estar curado.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 - 60	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até a dor e a incapacidade aguda estarem resolvidas.
Hemorragias com risco de vida	60 - 100	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas até o perigo estar ultrapassado.
<u>Cirurgia</u>		
Pequena cirurgia incluindo extração dentária	30 - 60	Injetar cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até ser conseguida a cura.
<u>Grande cirurgia</u>	80 - 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas até cicatrização adequada da ferida, depois tratamento durante pelo menos mais 7 dias para manter a atividade do fator VIII entre 30% a 60% (UI/dl).

#### *Profilaxia*

O regime inicial recomendado é de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 a 3 vezes por semana. O regime pode ser ajustado com base na resposta do doente.

#### *População pediátrica*

O regime inicial recomendado em crianças (0 a <12 anos de idade) é de 30 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 a 3 vezes por semana. Em crianças <12 anos de idade podem ser necessárias doses mais elevadas ou mais frequentes para compensar a depuração mais elevada nesta faixa etária.

Em adolescentes com 12 ou mais anos de idade, as recomendações posológicas são as mesmas que para os adultos (por favor consulte a secção 5.2).

#### *Idosos*

Os estudos clínicos com AFSTYLA não incluíram indivíduos com mais de 65 anos de idade.

#### Modo de administração

Via intravenosa.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver a secção 6.6.

A preparação reconstituída deve ser injetada lentamente a uma velocidade confortável para o doente, sendo a velocidade máxima de injeção de 10 ml/min.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Reação alérgica conhecida à proteína de hamster.

#### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

##### Rastreabilidade

Com vista a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, devem ser claramente registados o nome e o número do lote do medicamento administrado.

##### Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgico são possíveis com AFSTYLA. O produto contém vestígios de proteínas de hamster. Caso ocorram sintomas de hipersensibilidade, os doentes devem ser aconselhados a interromper imediatamente a utilização do medicamento e a contactar o seu médico. Os doentes devem ser informados acerca dos sinais iniciais das reações de hipersensibilidade, incluindo urticária, urticária generalizada, aperto no peito, pieira, hipotensão e anafilaxia.

Nos doentes que apresentaram previamente reações de hipersensibilidade, pode considerar-se uma pré-medicação adequada.

Em caso de choque, deve instituir-se o tratamento médico padrão para situações de choque.

##### Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) do fator VIII é uma complicação conhecida no tratamento dos indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade procoagulante do fator VIII, as quais são quantificadas em Unidades Bethesda (UB) por ml de plasma usando o doseamento modificado. O risco de desenvolvimento de inibidores está correlacionado com a gravidade da doença e com a exposição ao fator VIII, sendo este risco mais elevado nos primeiros 50 dias de exposição, mas continua ao longo da vida embora o risco seja pouco frequente.

A relevância clínica do desenvolvimento de inibidores depende do título do inibidor, apresentando os inibidores de título baixo um menor risco de resposta clínica insuficiente do que os inibidores de título elevado.

De uma forma geral, os doentes tratados com medicamentos com fator VIII de coagulação devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao desenvolvimento de inibidores, através da observação clínica adequada e dos testes laboratoriais apropriados. Se os níveis de atividade de fator VIII plasmático esperados não forem obtidos ou se não for conseguido o controlo da hemorragia com uma dose adequada, deve ser realizado um doseamento para determinar se o inibidor do fator VIII está presente. Nos doentes com níveis elevados de inibidores, a terapêutica com fator VIII pode não ser eficaz, devendo ser consideradas outras opções terapêuticas. A monitorização destes doentes deve ser efetuada por médicos com experiência no tratamento de hemofilia e inibidores do fator VIII.

##### Testes laboratoriais para monitorização

Caso seja utilizado o ensaio de coagulação em passo único, multiplique o resultado por um fator de conversão de 2 para determinar o nível de atividade do fator VIII do doente (ver secção 4.2).

##### Acontecimentos cardiovasculares

Em doentes com fatores de risco cardiovasculares existentes, a terapêutica de substituição com fator VIII pode aumentar o risco cardiovascular.

##### Complicações relacionadas com o cateter

Caso seja necessário um dispositivo de acesso venoso central (DAVC), deve ter-se em consideração o risco de complicações relacionadas com o DAVC incluindo infecções locais, bacteriemia e trombose no local do cateter.

##### Conteúdo em sódio

Este medicamento contém até 7 mg (0,3 mmol) de sódio por ml após a reconstituição. Deve ter-se em consideração este facto no caso de doentes sujeitos a uma dieta restrita em sódio.

#### População pediátrica

As advertências e precauções indicadas aplicam-se tanto a adultos como a crianças.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram notificadas interações de produtos contendo fator VIII da coagulação humana com outros medicamentos.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Não foram realizados estudos de reprodução animal com o fator VIII. Com base na ocorrência rara de hemofilia A na mulher, não existe experiência com a utilização de fator VIII durante a gravidez e a amamentação. Por este motivo, o fator VIII só deve ser utilizado durante a gravidez e a amamentação se estiver claramente indicado.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

AFSTYLA não influencia a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

Com os produtos contendo fator VIII foram raramente observadas reações de hipersensibilidade ou alérgicas (as quais podem incluir angioedema, queimadura ou ardor no local da injeção, arrepios, afrontamentos, urticária generalizada, cefaleias, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, inquietação, taquicardia, aperto no peito, formigueiros, vômitos, pieira) que, em alguns casos, podem progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

O desenvolvimento de anticorpos neutralizantes (inibidores) pode ocorrer em doentes com hemofilia A tratados com fator VIII, incluindo o Afstyla. Se ocorrerem tais inibidores, a condição poderá manifestar-se como uma resposta clínica insuficiente. Em tais casos, recomenda-se que seja contactado um centro especializado em hemofilia.

##### Lista das reações adversas apresentada em tabela

A tabela apresentada abaixo está de acordo com a classificação do sistema de órgãos da MedDRA (Classe de Sistema de Órgãos e Nível de Termo Preferido). As frequências apresentadas na tabela abaixo foram observadas em estudos clínicos em doentes com hemofilia A grave previamente tratados.

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ); frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

<b>Classe de Sistema de Órgãos MedDRA</b>	<b>Reação adversa</b>	<b>Frequência</b>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Inibição do factor VIII	pouco frequente (PTPs)* muito frequente (PUPs)*
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Hipersensibilidade	frequente
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Tonturas	frequente
	Parestesia	frequente
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Erupção cutânea	frequente
	Eritema	pouco frequente

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA	Reação adversa	Frequência
	Prurido	pouco frequente
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Pirexia	frequente
	Dor no local da injeção	pouco frequente
	Arrepios	pouco frequente
	Sensação de calor	pouco frequente

\*A frequência é baseada em estudos com todos os medicamentos com FVIII que incluíram doentes com hemofilia A grave. PTPs = doentes tratados previamente, PUPs = doentes não tratados previamente.

#### População pediátrica

Não foram observadas diferenças específicas da idade nas reações adversas entre os doentes pediátricos e os adultos.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Num ensaio clínico completado, um doente que recebeu mais do dobro da dose prescrita de AFSTYLA sentiu tonturas, sensação de calor e prurido não considerados relacionados com AFSTYLA mas mais plausivelmente atribuídos à coadministração de um analgésico.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: antihemorrágicos: fator VIII da coagulação sanguínea.  
Código ATC: B02BD02

#### Mecanismo de ação

AFSTYLA (DCI: lonoctocog alfa) é uma proteína humana recombinante que substitui o fator VIII da coagulação em falta e que é necessário para uma hemostase eficaz. AFSTYLA é um polipéptido de cadeia única truncado no domínio B, o que permite uma ponte covalente para ligação entre as cadeias pesada e leve do fator VIII. AFSTYLA demonstrou possuir uma maior afinidade para o FVW relativamente ao rFVIII de cadeia completa. O FVW estabiliza o fator VIII e protege-o da degradação. O AFSTYLA ativado possui uma sequência de aminoácidos idêntica ao FVIIIa endógeno.

#### Efeitos farmacodinâmicos

O complexo fator VIII/fator de von Willebrand consiste em duas moléculas (fator VIII e fator de von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas. Quando injetado a um doente hemofílico, o fator VIII liga-se ao fator de von Willebrand na circulação do doente. O fator VIII ativado atua como cofator para o fator IX ativado, acelerando a conversão de fator X em fator X ativado. O fator X ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte então o fibrinogénio em fibrina e pode formar-se um coágulo.

A hemofilia A é uma doença hereditária da coagulação sanguínea, ligada ao cromossoma x, que é devida a uma diminuição dos níveis de fator VIII e origina hemorragias profusas nas articulações, músculos e órgãos internos, quer espontaneamente quer como resultado de trauma acidental ou



cirúrgico. Através da terapêutica de substituição os níveis plasmáticos de fator VIII são aumentados, permitindo desta forma uma correção temporária da deficiência do fator e uma correção das tendências hemorrágicas.

### Eficácia e segurança clínicas

#### *População adulta e adolescente entre 12 - 65 anos de idade*

O Estudo 1001 determinou a eficácia e a segurança na prevenção de acontecimentos hemorrágicos na profilaxia, eficácia hemostática no controlo de acontecimentos hemorrágicos e durante o controlo peri-operatório. O estudo incluiu 175 doentes tratados previamente (12 a 65 anos de idade) com hemofilia A grave (foi incluído um indivíduo com >60 anos de idade), os quais acumularam um total de 14.306 EDs com rVIII-Cadeia Única. Nenhum doente desenvolveu um inibidor ou teve uma reação anafilática.

*Profilaxia:* 146 indivíduos foram submetidos a um regime profilático (ABR mediana, 1,14 (intervalo interquartil: 0,0, 4,2)), 79 (54%) com um regime de administração 3 vezes por semana e 47 (32%) com um regime de administração 2 vezes por semana. Os doentes submetidos a uma profilaxia 2 e 3 vezes por semana receberam doses médias de 35 e 30 UI/kg por injeção, com um consumo anual médio de 4.283 UI/kg ano considerando todos os regimes profiláticos.

*Tratamento de hemorragias:* Dos 848 acontecimentos hemorrágicos observados durante o Estudo 1001, 93,5% foram controlados com 2 ou menos injeções. A dose média por injeção para tratar um episódio hemorrágico foi de 34,7 UI/kg.

*Controlo peri-operatório (profilaxia cirúrgica):* No estudo 1001, foram realizados e avaliados, no total, 16 procedimentos cirúrgicos major em 13 indivíduos. A eficácia hemostática do rVIII-Cadeia Única na profilaxia cirúrgica foi classificada como excelente ou boa em todas as cirurgias. Não foram incluídos indivíduos pediátricos <18 anos na população cirúrgica.

#### *População pediátrica <12 anos de idade*

O estudo 3002 envolveu um total de 84 doentes previamente tratados com <12 anos de idade (35 com <6 anos de idade e 49 com 6 a <12 anos de idade). Os participantes no estudo acumularam um total de 5.239 EDs com rVIII- Cadeia Única. Nenhum doente desenvolveu um inibidor ou teve uma reação anafilática.

*Profilaxia individualizada:* Dos 81 doentes em profilaxia (ABR mediana, 3,69 (intervalo interquartil: 0,00, 7,20)), a 43 (53%) foi atribuído um regime de administração 2 vezes por semana e a 25 (31%) um regime de administração 3 vezes por semana. Os doentes submetidos a uma profilaxia 2 e 3 vezes por semana receberam doses médias de 35 e 32 UI/kg por injeção, respetivamente, com um consumo anual médio de 4.109 UI/kg ano considerando todos os regimes profiláticos.

*Tratamento de hemorragias:* Dos 347 acontecimentos hemorrágicos observados durante o Estudo 3002, 95,7% foram controlados com 2 ou menos injeções. A dose média usada para tratar um acontecimento hemorrágico foi de 27,6 UI/kg.

De salientar que a taxa de hemorragias anualizada (ABR) não é comparável entre diferentes concentrados de fator e entre diferentes estudos clínicos.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos adiou a obrigação de submissão dos resultados dos estudos realizados com AFSTYLA no tratamento da deficiência hereditária de fator VIII em doentes pediátricos não tratados previamente (ver secção 4.2 para informações acerca da utilização em pediatria).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### População adulta

A farmacocinética (PK) de AFSTYLA foi avaliada em 81 indivíduos adultos tratados previamente, aos quais tinha sido diagnosticada hemofilia A grave com <1% de fator VIII e com 18-60 anos de idade, após uma injeção intravenosa de 50 UI/kg.

Os parâmetros de PK basearam-se na atividade do fator VIII no plasma, medida através do ensaio do substrato cromogénico (para a discrepância na atividade do fator VIII determinada com o ensaio de coagulação em passo único, por favor consulte a secção 4.2). O perfil de PK obtido 3 a 6 meses após a avaliação da PK inicial foi comparável ao perfil de PK obtido após a primeira dose.

Parâmetros farmacocinéticos após uma Injeção Única de 50 UI/kg de AFSTYLA – Ensaio do Substrato Cromogénico:

<b>Parâmetros de PK</b>	<b>rVIII-Cadeia Única 50 UI/kg (N=81) Média (CV%) Mediana (Min;Max)</b>
RI (UI/dl)/(UI/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C <sub>max</sub> (UI/dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC <sub>0-inf</sub> (UI*h/dl)	1960 (33,1) 1910 (932, 4090)
t <sub>1/2</sub> (h)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54; 23,9)
TPM (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 <sub>ss</sub> (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4; 99,6)

RI = recuperação incremental registada 30 minutos após a injeção; C<sub>max</sub> = concentração máxima, AUC<sub>0-inf</sub> = área sob a curva de atividade do fator VIII - tempo extrapolada para o infinito; t<sub>1/2</sub> = semivida; TPM = tempo de permanência médio; CL = clearance ajustada ao peso corporal com N = 80; V<sub>ss</sub> = volume de distribuição ajustado ao peso corporal no estado estacionário. Os valores basais da RI e da C<sub>max</sub> foram corrigidos enquanto que os valores basais dos restantes parâmetros não foram corrigidos com N = 81.

#### População pediátrica

A farmacocinética (PK) de AFSTYLA foi avaliada em 10 adolescentes previamente tratados (12 a <18 anos de idade) e em 39 crianças previamente tratadas (0 a <12 anos de idade) após uma injeção intravenosa de uma dose única de 50 UI/kg. A todos os doentes tinha sido diagnosticada hemofilia A grave com <1% fator VIII.

Os parâmetros de PK basearam-se na atividade do fator VIII no plasma, medida através do ensaio do substrato cromogénico (para a discrepância na atividade do fator VIII determinada com o ensaio de coagulação em passo único, por favor consulte a Secção 4.2).

Comparação dos Parâmetros Farmacocinéticos por Faixa Etária após uma Injeção Única de 50 UI/kg de AFSTYLA – Ensaio Cromogénico:

Parâmetros de PK	0 a <6 anos (N=20)	6 a <12 anos (N=19)	12 a <18 anos (N=10)
	Média (CV%) Mediana (Min;Max)	Média (CV%) Mediana (Min;Max)	Média (CV%) Mediana (Min;Max)
RI (UI/dl)/(UI/kg)	1,60 (21,1) 1,55 (1,18; 2,76)	1,66 (19,7) 1,69 (0,92; 2,35)	1,69 (24,8) 1,76 (0,88; 2,44)
C <sub>max</sub> (UI/dl)	80,2 (20,6) 78,6 (59,3; 138)	83,5 (19,5) 84,5 (46,4; 117)	89,7 (24,8) 92,4 (45,5; 131)
AUC <sub>0-inf</sub> (UI*h/dl)	1080 (31,0) 985 (561; 2010)	1170 (26,3) 1120 (641; 1810)	1540 (36,5) 1520 (683; 2380)
t <sub>1/2</sub> (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)
TPM (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 <sub>ss</sub> (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)

IR = recuperação incremental registada 30 minutos após a injeção nos indivíduos 12 a < 18 anos e 60 minutos após a injeção nos indivíduos 1 a < 12 anos; C<sub>max</sub> = concentração máxima, AUC<sub>0-inf</sub> = área sob a curva de atividade do fator VIII - tempo extrapolada para o infinito; t<sub>1/2</sub> = semivida; TPM = tempo de permanência médio; CL = clearance ajustada ao peso corporal; V<sub>ss</sub> = volume de distribuição ajustado ao peso corporal no estado estacionário. Os valores basais da RI e da C<sub>max</sub> foram corrigidos enquanto que os valores basais dos restantes parâmetros não foram corrigidos.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida e avaliações de tolerância local e trombogenicidade.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista dos excipientes

#### Pó

L- Histidina, Polissorbato 80, Cloreto de cálcio di-hidratado, Cloreto de sódio, Sacarose

#### Solvente

Água para preparações injetáveis

### 6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos ou solventes exceto os mencionados nas secções 2 e 6.5.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a reconstituição foi demonstrada estabilidade química e física na utilização durante 48 horas à temperatura ambiente (inferior a 25 °C). Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser imediatamente utilizado. Caso não seja imediatamente utilizado, os tempos de conservação durante a utilização e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).

Não congelar. Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Dentro do prazo de validade impresso na cartonagem e nos rótulos dos frascos para injetáveis, AFSTYLA pode ser conservado à temperatura ambiente, não excedendo 25 °C, durante um período único até 3 meses. Após o produto ter sido retirado do frigorífico, não deve voltar a ser colocado no frigorífico. Por favor registe o início da conservação à temperatura ambiente na cartonagem do produto.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver a secção 6.3

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

##### AFSTYLA 250 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (250 UI) em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) de 6 ml com uma tampa (borracha), um disco cor de laranja (plástico) e uma cápsula verde (alumínio).

2,5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) com uma tampa (borracha), um disco (plástico) e uma cápsula (alumínio).

##### AFSTYLA 500 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (500 UI) em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) de 6 ml com uma tampa (borracha), um disco azul (plástico) e uma cápsula verde (alumínio).

2,5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) com uma tampa (borracha), um disco (plástico) e uma cápsula (alumínio).

##### AFSTYLA 1000 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (1000 UI) em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) de 6 ml com uma tampa (borracha), um disco verde (plástico) e uma cápsula verde (alumínio).

2,5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) com uma tampa (borracha), um disco (plástico) e uma cápsula (alumínio).

##### AFSTYLA 1500 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (1500 UI) em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) de 10 ml com uma tampa (borracha), um disco turquesa (plástico) e uma cápsula verde (alumínio).

5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) com uma tampa (borracha), um disco (plástico) e uma cápsula (alumínio).

##### AFSTYLA 2000 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (2000 UI) em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) de 10 ml com uma tampa (borracha), um disco roxo (plástico) e uma cápsula verde (alumínio).

5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) com uma tampa (borracha), um disco (plástico) e uma cápsula (alumínio).

##### AFSTYLA 2500 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (2500 UI) em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) de 10 ml com uma tampa (borracha), um disco cinzento claro (plástico) e uma cápsula verde (alumínio).

5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) com uma tampa (borracha), um disco (plástico) e uma cápsula (alumínio).

### AFSTYLA 3000 UI pó e solvente para solução injetável

Pó (3000 UI) em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) de 10 ml com uma tampa (borracha), um disco amarelo (plástico) e uma cápsula verde (alumínio).

5 ml de solvente em frasco para injetáveis (vidro tipo 1) com uma tampa (borracha), um disco (plástico) e uma cápsula (alumínio).

### Apresentações

Uma embalagem com 250, 500 ou 1000 UI contendo:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 5 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

Uma embalagem com 1500, 2000, 2500 ou 3000 UI contendo:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 10 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

### Instruções gerais

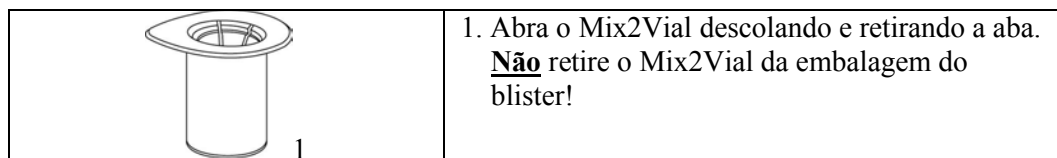
- A solução deve ser praticamente incolor, límpida ou ligeiramente opalescente. O produto reconstituído deve ser visualmente inspecionado para detecção de partículas ou aparecimento de coloração após a filtração/transferência (ver abaixo) e antes da administração.



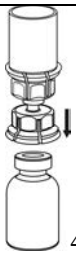



- Não utilizar soluções visivelmente turvas ou soluções que contenham ainda flocos ou partículas.

- A reconstituição e a transferência da solução devem ser realizadas em condições assépticas.

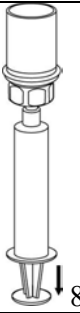

### Reconstituição e administração

Deixe que o solvente atinja a temperatura ambiente. Certifique-se que são retiradas as cápsulas dos frascos do pó e do solvente e que as tampas são tratadas com uma solução antisséptica, permitindo que sequem antes da abertura da embalagem do Mix2vial.



 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Coloque o <b>frasco para injetáveis do solvente</b> sobre uma superfície lisa e limpa e agarre-o com firmeza. Segure no Mix2Vial em conjunto com a embalagem do blister e, <b>empurrando para baixo</b>, insira a extremidade <b>azul</b> através da tampa do frasco para injetáveis do solvente.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Retire cuidadosamente a embalagem do blister do Mix2Vial segurando na borda e puxando para cima <b>na vertical</b>. Certifique-se que puxa apenas a embalagem do blister e não o sistema Mix2Vial.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Coloque o <b>frasco para injetáveis do pó</b> sobre uma superfície lisa e firme. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e, <b>empurrando para baixo</b>, insira o adaptador <b>transparente</b> através da tampa do frasco para injetáveis do pó. O solvente será automaticamente transferido para o frasco para injetáveis do pó.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Com uma das mãos segure a parte do sistema Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis do pó, com a outra mão segure a parte acoplada ao frasco para injetáveis do solvente e cuidadosamente desenrosque o sistema no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio separando-o em duas peças. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul do Mix2Vial acoplado.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Rode suavemente o frasco para injetáveis do produto com o adaptador transparente acoplado até que a substância esteja completamente dissolvida. Não agite.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Insira ar numa seringa estéril vazia. Mantendo o frasco para injetáveis do produto na vertical, virado para cima, adapte a seringa à extremidade <i>Luer Lock</i> do Mix2Vial enroscando no sentido dos ponteiros do relógio. Injete ar no frasco para injetáveis do produto.</p>

Transferência da solução e administração

	<p>8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, vire o sistema para baixo e aspire a solução preparada para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.</p>
	<p>9. Uma vez transferida a solução para a seringa, segure com firmeza no corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente do Mix2Vial da seringa desenroscando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.</p>

Para a injeção do AFSTYLA, apenas devem ser utilizados os sistemas de administração fornecidos pois o tratamento pode falhar como consequência da adsorção do fator VIII às superfícies internas de alguns equipamentos de injeção.

Devem tomar-se precauções para assegurar que não há entrada de sangue na seringa que contém o produto pois existe o risco do sangue coagular na seringa e deste modo poderem ser administrados ao doente coágulos de fibrina.

A solução de AFSTYLA não deve ser diluída.

A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intravenosa lenta através de uma linha de injeção/perfusão separada, a uma velocidade confortável para o doente, até no máximo 10 ml/min.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

## 8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 4 de janeiro de 2017

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.emea.europa.eu>.

**ANEXO II**

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**



**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****Cartonagem 250 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AFSTYLA 250 UI  
pó e solvente para solução injetável  
Lonoctocog alfa (fator VIII da coagulação recombinante)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Lonoctocog alfa 250 UI

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: L- Histidina, Polissorbato 80, Cloreto de cálcio di-hidratado, Cloreto de sódio, Sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis com o pó: 250 UI de lonoctocog alfa (100 UI/ml após a reconstituição)

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 5 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.**

Pode ser conservado à temperatura ambiente até 25 °C durante um período único de 3 meses.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1158/001

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AFSTYLA 250 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis com o pó 250 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

AFSTYLA 250 UI pó para solução injetável  
Lonoctocog alfa  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****Cartonagem 500 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AFSTYLA 500 UI  
pó e solvente para solução injetável  
Lonoctocog alfa (fator VIII da coagulação recombinante)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Lonoctocog alfa 500 UI

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: L- Histidina, Polissorbato 80, Cloreto de cálcio di-hidratado, Cloreto de sódio, Sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis com o pó: 500 UI de lonoctocog alfa (200 UI/ml após a reconstituição)

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 5 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**



**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.**

Pode ser conservado à temperatura ambiente até 25 °C durante um período único de 3 meses.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1158/002

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AFSTYLA 500 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis com o pó 500 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

AFSTYLA 500 UI pó para solução injetável  
Lonoctocog alfa  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****Cartonagem 1000 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AFSTYLA 1000 UI  
pó e solvente para solução injetável  
Lonoctocog alfa (fator VIII da coagulação recombinante)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Lonoctocog alfa 1000 UI

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: L- Histidina, Polissorbato 80, Cloreto de cálcio di-hidratado, Cloreto de sódio, Sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis com o pó: 1000 UI de lonoctocog alfa (400 UI/ml após a reconstituição)

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 5 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.**

Pode ser conservado à temperatura ambiente até 25 °C durante um período único de 3 meses.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1158/003

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AFSTYLA 1000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis com o pó 1000 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

AFSTYLA 1000 UI pó para solução injetável  
Lonoctocog alfa  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****Cartonagem 1500 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AFSTYLA 1500 UI  
pó e solvente para solução injetável  
Lonoctocog alfa (fator VIII da coagulação recombinante)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Lonoctocog alfa 1500 UI

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: L- Histidina, Polissorbato 80, Cloreto de cálcio di-hidratado, Cloreto de sódio, Sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis com o pó: 1500 UI de lonoctocog alfa (300 UI/ml após a reconstituição)

1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 10 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**



**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.**

Pode ser conservado à temperatura ambiente até 25 °C durante um período único de 3 meses.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1158/004

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AFSTYLA 1500 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis com o pó 1500 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

AFSTYLA 1500 UI pó para solução injetável  
Lonoctocog alfa  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****Cartonagem 2000 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AFSTYLA 2000 UI  
pó e solvente para solução injetável  
Lonoctocog alfa (fator VIII da coagulação recombinante)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Lonoctocog alfa 2000 UI

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: L- Histidina, Polissorbato 80, Cloreto de cálcio di-hidratado, Cloreto de sódio, Sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis com o pó: 2000 UI de lonoctocog alfa (400 UI/ml após a reconstituição)

1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 10 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.**

Pode ser conservado à temperatura ambiente até 25 °C durante um período único de 3 meses.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1158/005

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AFSTYLA 2000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis com o pó 2000 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

AFSTYLA 2000 UI pó para solução injetável  
Lonoctocog alfa  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****Cartonagem 2500 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AFSTYLA 2500 UI  
pó e solvente para solução injetável  
Lonoctocog alfa (fator VIII da coagulação recombinante)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Lonoctocog alfa 2500 UI

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: L- Histidina, Polissorbato 80, Cloreto de cálcio di-hidratado, Cloreto de sódio, Sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis com o pó: 2500 UI de lonoctocog alfa (500 UI/ml após a reconstituição)

1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 10 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**



**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.**

Pode ser conservado à temperatura ambiente até 25 °C durante um período único de 3 meses.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1158/006

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AFSTYLA 2500 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis com o pó 2500 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

AFSTYLA 2500 UI pó para solução injetável  
Lonoctocog alfa  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****Cartonagem 3000 UI****1. NOME DO MEDICAMENTO**

AFSTYLA 3000 UI  
pó e solvente para solução injetável  
Lonoctocog alfa (fator VIII da coagulação recombinante)

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Lonoctocog alfa 3000 UI

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Outros componentes: L- Histidina, Polissorbato 80, Cloreto de cálcio di-hidratado, Cloreto de sódio, Sacarose

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

pó e solvente para solução injetável

1 frasco para injetáveis com o pó: 3000 UI de lonoctocog alfa (600 UI/ml após a reconstituição)

1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 10 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C). Não congelar.**

Pode ser conservado à temperatura ambiente até 25 °C durante um período único de 3 meses.

Manter os frascos para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Alemanha

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/16/1158/007

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

AFSTYLA 3000 UI

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC:

SN:

NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Frasco para injetáveis com o pó 3000 UI**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

AFSTYLA 3000 UI pó para solução injetável  
Lonoctocog alfa  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

**6. OUTRAS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**Rótulo para o frasco para injetáveis do solvente 2,5 ml e 5 ml**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Água para preparações injetáveis

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2,5 ml [para reconstituição das dosagens de 250/500/1000 UI]

5 ml [para reconstituição das dosagens de 1500/2000/2500/3000 UI]

**6. OUTRAS**



**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**

**Cartonagem do sistema de administração (caixa no interior)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Sistema de administração

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Não aplicável

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Não aplicável

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Não aplicável

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não aplicável

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Não aplicável

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Não aplicável

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não aplicável

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Não aplicável

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

CSL Behring

**12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Não aplicável

**13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Não aplicável

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

Não aplicável

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Não aplicável

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o utilizador**

**AFSTYLA 250 UI pó e solvente para solução injetável**

**AFSTYLA 500 UI pó e solvente para solução injetável**

**AFSTYLA 1000 UI pó e solvente para solução injetável**

**AFSTYLA 1500 UI pó e solvente para solução injetável**

**AFSTYLA 2000 UI pó e solvente para solução injetável**

**AFSTYLA 2500 UI pó e solvente para solução injetável**

**AFSTYLA 3000 UI pó e solvente para solução injetável**

Lonoctocog alfa (fator VIII da coagulação de cadeia única recombinante)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é AFSTYLA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar AFSTYLA
3. Como utilizar AFSTYLA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar AFSTYLA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é AFSTYLA e para que é utilizado**

AFSTYLA é um medicamento que contém fator VIII da coagulação humana (coagulante) e que é produzido por tecnologia DNA recombinante. A substância ativa no AFSTYLA é o lonoctocog alfa.

AFSTYLA é utilizado para tratar e prevenir episódios de hemorragia em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII). O fator VIII está envolvido na coagulação do sangue. A falta deste fator significa que o sangue não coagula tão rapidamente como deveria, pelo que existe um aumento da tendência para hemorragias. AFSTYLA atua substituindo o fator VIII em falta em doentes com hemofilia A, de forma a permitir a coagulação normal do seu sangue.

AFSTYLA pode ser usado em todas as faixas etárias.

### **2. O que precisa de saber antes de utilizar AFSTYLA**

#### **Não utilize AFSTYLA**

- se teve uma reação alérgica ao AFSTYLA ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem alergia às proteínas de hamster.

### **Rastreabilidade**

É fortemente recomendado que, sempre que lhe seja administrado AFSTYLA, sejam registados no diário de tratamento, a data de administração, o número do lote e o volume injetado.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro antes de utilizar AFSTYLA.

- É possível que ocorram reações alérgicas (hipersensibilidade). O produto contém vestígios de proteínas de hamster (ver também “Não utilize AFSTYLA”). **Se ocorrerem sintomas de reações alérgicas, deverá interromper imediatamente a utilização do medicamento e contactar o seu médico.** O seu médico deverá informá-lo acerca dos **sinais iniciais das reações alérgicas**. Estes incluem urticária, erupções generalizadas na pele, aperto no peito, respiração ruidosa, queda da tensão arterial e anafilaxia (uma reação alérgica grave que provoca grave dificuldade em respirar e tonturas).
- A formação de **inibidores** (anticorpos) é uma complicação conhecida que pode ocorrer durante o tratamento com todos os medicamentos com o fator VIII. Estes inibidores, sobretudo em concentrações elevadas, impedem o funcionamento correto do tratamento e você ou a sua criança serão monitorizados cuidadosamente para verificar o desenvolvimento destes inibidores. Se a sua hemorragia ou a da sua criança não estiver a ser controlada com AFSTYLA, informe o seu médico imediatamente.
- Se lhe disseram que sofre de uma doença do coração ou está em risco de sofrer de uma doença do coração, informe o seu médico ou farmacêutico.
- Se necessitar de um dispositivo de acesso venoso central (DAVC para a injeção de AFSTYLA), o seu médico deverá ter em consideração o risco de complicações, incluindo infeções locais, bactérias no sangue (bacteremia) e a formação de um coágulo de sangue no vaso sanguíneo (trombose) em que o catéter se encontra inserido.

### **Outros medicamentos e AFSTYLA**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

### **Gravidez e amamentação**

- Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.
- AFSTYLA só deverá ser administrado durante a gravidez e a amamentação se estiver claramente indicado.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

AFSTYLA não afeta a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

### **AFSTYLA contém sódio**

Este medicamento contém até 7 mg (0,3 mmol) de sódio por ml após a reconstituição.

Contudo, dependendo do seu peso corporal e da sua dose de AFSTYLA, poderá receber mais de um frasco para injetáveis. Tal deve ser tido em consideração caso esteja sujeito a uma dieta restrita em sódio.

## **3. Como utilizar AFSTYLA**

O seu tratamento deve ser monitorizado por um médico com experiência no tratamento de alterações da coagulação sanguínea.

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

### **Dose**

A quantidade de AFSTYLA que necessita de utilizar e a duração do tratamento, dependem:

- da gravidade da sua doença
- do local e da intensidade da hemorragia
- do seu estado clínico e da sua resposta
- do seu peso corporal

Siga as instruções que lhe forem dadas pelo seu médico.

## Reconstituição e administração

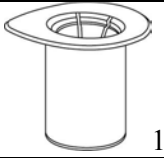
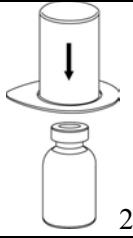

### Instruções Gerais


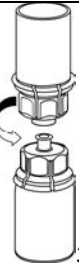


- O pó tem de ser misturado com o solvente (líquido) e retirado do frasco para injetáveis em condições assépticas.
- AFSTYLA não pode ser misturado com outros medicamentos ou solventes, exceto os mencionados na secção 6.
- A solução deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, amarela a incolor, ou seja, pode brilhar quando colocada contra a luz mas não deve conter partículas óbvias. Após filtração ou transferência (ver abaixo) a solução deve ser visualmente inspecionada antes da sua utilização. Não utilize soluções visivelmente turvas ou que contenham flocos ou partículas.
- Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais e conforme indicado pelo seu médico.

### Reconstituição e administração



Sem abrir os frascos para injetáveis, aqueça o pó do AFSTYLA e o líquido até atingir a temperatura ambiente ou a temperatura do corpo. Tal pode ser efetuado deixando os frascos para injetáveis à temperatura ambiente durante cerca de uma hora ou segurando-os nas mãos durante alguns minutos. Não exponha os frascos para injetáveis diretamente a uma fonte de calor. Os frascos para injetáveis não devem ser aquecidos acima da temperatura do corpo (37°C).

Retire cuidadosamente as cápsulas de proteção dos frascos para injetáveis e limpe as tampas de borracha com um toalhete de álcool. Deixe secar os frascos para injetáveis antes de abrir a embalagem do Mix2Vial (que contém o dispositivo de transferência com filtro) e depois siga as instruções apresentadas em seguida.

	<p>1. Abra o Mix2Vial descolando e retirando a aba. <b>Não</b> retire o Mix2Vial da embalagem do blister!</p>
	<p>2. Coloque o <b>frasco para injetáveis do solvente</b> sobre uma superfície lisa e limpa e agarre-o com firmeza. Segure no Mix2Vial em conjunto com a embalagem do blister e, <b>empurrando para baixo</b>, insira a extremidade <b>azul</b> através da tampa do frasco para injetáveis do solvente.</p>
	<p>3. Retire cuidadosamente a embalagem do blister do Mix2Vial segurando na borda e puxando para cima <b>na vertical</b>. Certifique-se que puxa apenas a embalagem do blister e não o sistema Mix2Vial.</p>

 <p>4</p>	<p>4. Coloque o <b>frasco para injetáveis do pó</b> sobre uma superfície lisa e firme. Inverta o frasco para injetáveis do solvente com o sistema Mix2Vial acoplado e, <b>empurrando para baixo</b>, insira o adaptador <b>transparente</b> através da tampa do frasco para injetáveis do pó. O solvente será automaticamente transferido para o frasco para injetáveis do pó.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Com uma das mãos segure a parte do sistema Mix2Vial acoplada ao frasco para injetáveis do pó, com a outra mão segure a parte acoplada ao frasco para injetáveis do solvente e cuidadosamente desenrosque o sistema no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio separando-o em duas peças. Rejeite o frasco para injetáveis do solvente com o adaptador azul do Mix2Vial acoplado.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Rode suavemente o frasco para injetáveis do produto com o adaptador transparente acoplado até que a substância esteja completamente dissolvida. Não agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Insira ar numa seringa estéril vazia. Mantendo o frasco para injetáveis do produto na vertical, virado para cima, adapte a seringa à extremidade <i>Luer Lock</i> do Mix2Vial enroscando no sentido dos ponteiros do relógio. Injete ar no frasco para injetáveis do produto.</p>

#### Transferência da solução e administração

 <p>8</p>	<p>8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, vire o sistema para baixo e aspire a solução preparada para a seringa puxando o êmbolo devagar para trás.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Uma vez transferida a solução para a seringa, segure com firmeza no corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa virado para baixo) e retire o adaptador transparente do Mix2Vial da seringa desenroscando no sentido contrário ao dos ponteiros do relógio.</p>

Utilize o sistema de venopunção fornecido com o produto, insira a agulha numa veia. Deixe que o fluxo de sangue retorne para o final do tubo. Adapte a seringa na extremidade com rosca do sistema de

venopunção. **Injete lentamente (conforme seja confortável para si, até no máximo 10 ml/min) a solução reconstituída na veia**, seguindo as instruções que lhe foram dadas pelo seu médico. Tome cuidado para não deixar entrar sangue na seringa que contém o produto.

Esteja atento para detetar quaisquer efeitos secundários que possam surgir imediatamente. Se tiver quaisquer efeitos secundários que possam estar relacionados com a administração de AFSTYLA, deve parar imediatamente a injeção (ver também a secção 2).

#### **Utilização em crianças e adolescentes**

AFSTYLA pode ser usado em crianças e adolescentes de todas as idades. Em crianças com idade inferior a 12 anos poderão ser necessárias doses mais elevadas ou injeções mais frequentes. As crianças com mais de 12 anos de idade podem utilizar a mesma dose dos adultos.

#### **Se utilizar mais AFSTYLA do que deveria**

Se injetou mais AFSTYLA do que deveria, por favor informe o seu médico.

#### **Caso se tenha esquecido de utilizar AFSTYLA**

Não utilize uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de utilizar. Administre imediatamente a dose seguinte e continue tal como recomendado pelo seu médico ou farmacêutico.

#### **Se parar de utilizar AFSTYLA**

Se parar de utilizar AFSTYLA poderá deixar de estar protegido contra hemorragias ou se tiver uma hemorragia esta poderá não parar. Não pare de utilizar AFSTYLA sem consultar com o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico ou enfermeiro.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Por favor deixe de utilizar imediatamente o medicamento e contacte o seu médico se:**

- **sentir sintomas de reações alérgicas**  
Reações alérgicas podem incluir os seguintes sintomas: erupções na pele, urticária generalizada (erupção na pele com comichão), aperto no peito, dificuldade em respirar, respiração ruidosa, tensão arterial baixa, tonturas e anafilaxia. Se tal acontecer, deverá deixar de utilizar imediatamente o medicamento e contactar o seu médico.
- **se sentir que o medicamento deixou de atuar adequadamente** (hemorragia não pára)  
Para crianças não tratadas previamente com medicamentos com fator VIII, pode ocorrer a formação de anticorpos inibidores (ver secção 2) muito frequentemente (mais de 1 em 10 doentes); no entanto, para doentes que receberam tratamento prévio com fator VIII (mais de 150 dias de tratamento), o risco é pouco frequente (menos de 1 em 100 doentes). Se isto acontecer, os medicamentos que você ou a sua criança estão a tomar podem deixar de funcionar adequadamente e você ou a sua criança podem apresentar hemorragias persistentes. Se isto acontecer, contacte o seu médico imediatamente.

#### **Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 utilizadores):**

- reação alérgica
- tonturas
- zumbidos ou dormência (parestesia)
- erupção na pele
- febre



**Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 utilizadores):**

- comichão
- vermelhidão da pele
- dor no local da injeção
- arrepios
- sensação de calor

**Efeitos secundários em crianças e adolescentes**

Não foram observadas diferenças específicas da idade nas reações adversas entre as crianças, os adolescentes e os adultos.

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar AFSTYLA**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior.
- Conservar no frigorífico (2 °C a 8 °C).
- Dentro do seu prazo de validade impresso na cartonagem e nos rótulos dos frascos para injetáveis e antes do pó de AFSTYLA ser reconstituído, este pode ser conservado à temperatura ambiente (abaixo de 25 °C), durante um período único que não pode exceder 3 meses. Por favor registre a data a partir da qual iniciou a conservação de AFSTYLA à temperatura ambiente na cartonagem do medicamento.
- Depois de o produto ser retirado do frigorífico, não poderá voltar a ser colocado no frigorífico.
- Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis na embalagem exterior para proteger da luz.
- O produto reconstituído deve, de preferência, ser imediatamente utilizado.
- Se o produto reconstituído não for imediatamente utilizado, os tempos de conservação e as condições antes da utilização são da responsabilidade do utilizador.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações****Qual a composição de AFSTYLA**A substância ativa é:

250 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 100 UI/ml de lonoctocog alfa.

500 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 200 UI/ml de lonoctocog alfa.

1000 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 2,5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 400 UI/ml de lonoctocog alfa.

1500 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 300 UI/ml de lonoctocog alfa.

2000 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 400 UI/ml de lonoctocog alfa.

2500 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 500 UI/ml de lonoctocog alfa.

3000 UI por frasco para injetáveis; após reconstituição com 5 ml de água para preparações injetáveis a solução contém 600 UI/ml de lonoctocog alfa.

Os outros componentes são:

L-Histidina, polissorbato 80, cloreto de cálcio di-hidratado, cloreto de sódio (ver o último parágrafo da secção 2), sacarose.

Solvente: Água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de AFSTYLA e conteúdo da embalagem**

AFSTYLA apresenta-se sob a forma de pó ou massa friável de cor branca ou ligeiramente amarelada e solvente para solução injetável incolor e transparente.

A solução reconstituída deve ser límpida ou ligeiramente opalescente, amarela ou incolor, ou seja, pode brilhar quando colocada contra a luz mas não deve conter partículas óbvias.

### Apresentações

Uma embalagem com 250, 500 ou 1000 UI contendo:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 2,5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 5 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

Uma embalagem com 1500, 2000, 2500 ou 3000 UI contendo:

1 frasco para injetáveis com o pó

1 frasco para injetáveis com 5 ml de água para preparações injetáveis

1 dispositivo de transferência com filtro 20/20

Uma caixa no interior contendo:

1 seringa descartável de 10 ml

1 sistema de venopunção

2 toalhetes de álcool

1 penso rápido não estéril

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Acondicionamento primário

250 UI	Frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha, um disco de plástico cor de laranja e uma cápsula de alumínio verde
500 UI	Frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha, um disco de plástico azul e uma cápsula de alumínio verde
1000 UI	Frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha, um disco de plástico verde e uma cápsula de alumínio verde
1500 UI	Frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha, um disco de plástico turqueza e uma cápsula de alumínio verde
2000 UI	Frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha, um disco de plástico roxo e uma cápsula de alumínio verde
2500 UI	Frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha, um disco de plástico cinzento claro e uma cápsula de alumínio verde
3000 UI	Frasco para injetáveis de vidro com uma tampa de borracha, um disco de plástico amarelo e uma cápsula de alumínio verde

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0) 15 28 89 20

**България**

Ей енд Ди Фарма България ЕАД  
Тел.: + 359 2 810 3949

**Česká republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: + 420 241 416 442

**Danmark**

CSL Behring AB  
Tlf: +46-(0)8-54496670

**Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 (0) 69-30584437

**Eesti**

CSL Behring AB  
Tel: +46-(0)8-54496670

**Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ,  
Τηλ: +30-210-7255 660

**España**

CSL Behring, S.A.  
Tel: +34 93 367 1870

**France**

CSL Behring S.A.  
Tél (N° vert): +33-(0) 1-53585400

**Hrvatska**

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

**Ireland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30517254

**Ísland**

CSL Behring AB  
Simi: +46-(0)8-54496670

**Italia**

CSL Behring S.p.A.  
Tel: +39 02 34964200

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Lietuva**

CSL Behring AB  
Tel. +46-(0)8-54496670

**Luxembourg/Luxemburg**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0) 15 28 89 20

**Magyarország**

CSL Behring KFT  
Tel:+36 1-213 4290

**Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

**Nederland**

CSL Behring BV  
Tel: +31-(0) 85 111 96 00

**Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46-(0)8-54496670

**Österreich**

CSL Behring GmbH  
Tel: +43-(0)1-80101-2463

**Polska**

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

**Portugal**

CSL Behring, Lda.  
Tel: +351 21 7826230

**România**

Prisum International Trading srl  
Tel: +40 21 322 01 71

**Slovenija**

MediSanusd. o. o.  
Tel: +386 1 25 71 496

**Slovenská republika**

TIMED, s.r.o.  
Tel. +421 2 482 095 11

**Suomi/Finland**

CSL Behring AB  
Puh/Tel: +46-(0)8-54496670

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 (0)8-54496670

**Latvija**  
CSL Behring AB  
Tel: +46-(0)8-54496670

**United Kingdom**  
CSL Behring UK Limited  
Tel: +44-(0) 1444 447405

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

---

**A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:**

Monitorização do tratamento

Durante o tratamento, recomenda-se a determinação apropriada dos níveis de fator VIII para aferir a dose a ser administrada e a frequência de repetição das injeções. A resposta de cada doente ao fator VIII pode variar, demonstrando diferentes tempos de semivida e recuperações. A dose com base no peso corporal do doente pode necessitar de ajustes no caso de doentes com peso baixo ou com excesso de peso. No caso particular de grandes cirurgias, é indispensável uma monitorização precisa da terapêutica de substituição, através da análise dos parâmetros da coagulação (atividade do fator VIII no plasma).

Quando se utiliza um ensaio de coagulação *in vitro* de passo único baseado no tempo de tromboplastina (aPTT) para determinação da atividade do fator VIII nas amostras de sangue dos doentes, os resultados da atividade do fator VIII no plasma podem ser significativamente afetados, tanto pelo tipo de reagente de aPTT, como pelo padrão de referência utilizado no ensaio. Adicionalmente, poderá haver discrepâncias significativas entre os resultados dos ensaios obtidos através do ensaio de coagulação de passo único baseado no aPTT e no ensaio cromogénico de acordo com a F. Eur.. Tal é particularmente importante aquando da mudança de laboratório e/ou de reagentes utilizados no ensaio.

A atividade do fator VIII no plasma em doentes que recebem AFSTYLA, usando quer o ensaio cromogénico, quer o ensaio de coagulação de passo único, deve ser monitorizada para orientação relativamente à dose administrada e à frequência de repetição das injeções. Os resultados do ensaio cromogénico refletem com maior precisão o potencial hemostático clínico do AFSTYLA sendo assim preferencial. Os resultados do ensaio de coagulação em passo único subestimam, em aproximadamente 45%, o nível de atividade do fator VIII em comparação com os resultados do ensaio cromogénico. Caso seja usado o ensaio de coagulação em passo único, multiplique o resultado por um fator de conversão de 2 para determinar o nível de atividade do fator VIII do doente.

Posologia

A dose e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da deficiência de fator VIII, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do doente.

O número de unidades de fator VIII administradas é expresso em unidades internacionais (UI), relacionadas com o atual padrão concentrado da OMS para medicamentos com fator VIII. A atividade do fator VIII no plasma é expressa quer em percentagem (em relação ao valor normal no plasma humano) ou preferencialmente em Unidades Internacionais (relativamente a um Padrão Internacional para o fator VIII no plasma).

Uma Unidade Internacional (UI) de atividade de fator VIII é equivalente à quantidade de fator VIII existente em um ml de plasma humano normal.

A potência é determinada usando um ensaio com um substrato cromogénico.

Os níveis de fator VIII no plasma podem ser monitorizados usando quer um ensaio com um substrato cromogénico, quer um ensaio de coagulação em passo único.

### *Tratamento consoante necessário*

O cálculo da dose necessária de fator VIII baseia-se na observação empírica de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator VIII por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator VIII no plasma em 2 UI/dl.

A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

Dose (UI) = peso corporal (kg) x aumento de fator VIII pretendido (UI/dl ou % do normal) x 0,5 (UI/kg por UI/dl).

A quantidade a ser administrada e a frequência de administração deverão ser sempre orientadas em função da eficácia clínica necessária em cada caso individual.

No caso dos seguintes acontecimentos hemorrágicos, a atividade do fator VIII não deve ser inferior ao nível de atividade no plasma indicado (em % do normal ou UI/dl) no decurso do período correspondente. A tabela seguinte pode ser utilizada como guia para a posologia em episódios hemorrágicos e cirurgia:

<b>Grau de hemorragia/ Tipo de procedimento cirúrgico</b>	<b>Nível requerido de atividade do fator VIII (%) (UI/dl)</b>	<b>Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)</b>
<b><u>Hemorragia</u></b>		
Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 - 40	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas. Pelo menos 1 dia, até o episódio hemorrágico estar ultrapassado como indicado pela dor ou estar curado.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 - 60	Repetir a injeção cada 12 a 24 horas durante 3 - 4 dias ou mais até a dor e a incapacidade aguda estarem resolvidas.
Hemorragias com risco de vida	60 - 100	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas até o perigo estar ultrapassado.
<b><u>Cirurgia</u></b>		
Pequena cirurgia incluindo extração dentária	30 - 60	Injetar cada 24 horas, pelo menos 1 dia, até ser conseguida a cura.
<b><u>Grande cirurgia</u></b>	80 - 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a injeção cada 8 a 24 horas até cicatrização adequada da ferida, depois tratamento durante pelo menos mais 7 dias para manter a atividade do fator VIII entre 30% a 60% (UI/dl).

### *Profilaxia*

O regime inicial recomendado é de 20 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 a 3 vezes por semana. O regime pode ser ajustado com base na resposta do doente.

### *População pediátrica*

O regime inicial recomendado em crianças (0 a <12 anos de idade) é de 30 a 50 UI/kg de AFSTYLA administradas 2 a 3 vezes por semana. Em crianças <12 anos de idade podem ser necessárias doses mais elevadas ou mais frequentes para compensar a depuração mais elevada nesta faixa etária. Em adolescentes com 12 ou mais anos de idade, as recomendações posológicas são as mesmas que para os adultos.

### *Idosos*

Os estudos clínicos com AFSTYLA não incluíram indivíduos com mais de 65 anos de idade.

