

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AFSTYLA 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

AFSTYLA 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

AFSTYLA 1 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

AFSTYLA 1 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

AFSTYLA 2 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

AFSTYLA 2 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

AFSTYLA 3 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### AFSTYLA 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 250 IU рекомбинантен, едноверижен коагуляционен фактор VIII (rVIII- SingleChain, INN = лонктоког алфа (lonoctocog alfa)). След реконституиране с 2,5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 100 IU/ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 500 IU рекомбинантен, едноверижен коагуляционен фактор VIII (rVIII- SingleChain, INN = лонктоког алфа (lonoctocog alfa)). След реконституиране с 2,5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 200 IU/ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 1 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 1 000 IU рекомбинантен, едноверижен коагуляционен фактор VIII (rVIII- SingleChain, INN = лонктоког алфа (lonoctocog alfa)). След реконституиране с 2,5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 400 IU/ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 1 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 1 500 IU рекомбинантен, едноверижен коагуляционен фактор VIII (rVIII- SingleChain, INN = лонктоког алфа (lonoctocog alfa)). След реконституиране с 5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 300 IU/ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 2 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 2 000 IU рекомбинантен, едноверижен коагуляционен фактор VIII (rVIII- SingleChain, INN = лонктоког алфа (lonoctocog alfa)). След реконституиране с 5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 400 IU/ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 2 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 2 500 IU рекомбинантен, едноверижен коагуляционен фактор VIII (rVIII- SingleChain, INN = лонктоког алфа (lonoctocog alfa)). След реконституиране с 5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 500 IU/ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 3 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа номинално 3 000 IU рекомбинантен, едноверижен коагуляционен фактор VIII (rVIII- SingleChain, INN = лонктоког алфа (lonoctocog alfa)). След реконституиране с 5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 600 IU/ml rVIII-SingleChain.

Активността (IU) е определена чрез хромогенен тест съгласно Европейската фармакопея. Специфичната активност на AFSTYLA е 7 400 – 16 000 IU/mg протеин.

AFSTYLA е едноверижен рекомбинантен човешки фактор VIII, получен в клетки от яйчник на китайски хамстер (CHO). Той е конструктор, в който са отстранени по-голямата част от В-домена на дивия тип пълноверижен фактор VIII и 4 аминокиселини от прилежащия киселинен а3 домен (аминокиселини от 762 до 1 652 на пълноверижния фактор VIII).

Новообразуваната връзка на тежката и леката верига на фактор VIII представя ново място за N-гликозилиране. Тъй като мястото на разцепване от фурин, което в дивия тип фактор VIII се намира между В-домена и а3 домена, е отстранено, AFSTYLA се експресира като едноверижна молекула на фактор VIII.

#### Помощно вещество с известно действие:

AFSTYLA 250, 500 и 1 000 IU (2,5 ml разтворител)  
Всеки флакон съдържа 17,5 mg (0,76 mmol) натрий.

AFSTYLA 1 500, 2 000, 2 500 и 3 000 IU (5 ml разтворител)  
Всеки флакон съдържа 35 mg (1,52 mmol) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор  
Бял или бледожълт прах или ронлива маса и бистър, безцветен разтворител за инжекционен разтвор

pH: 6,6 – 7,3

Осмолалитет: 500 – 600 mOsm/kg

### **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

#### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

AFSTYLA може да се използва при всички възрастови групи.

#### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се провежда под наблюдението на лекар, който има опит в лечението на хемофилия.

#### Проследяване на лечението

По време на лечението е препоръчително да се определят по подходящ начин нивата на фактор VIII, за да се определи дозата, която трябва да се приложи, и честотата на повторните инжекции. Различните пациенти могат да се различават в отговора си към фактор VIII, като показват различен полуживот и възстановяване. Дозата, изчислявана спрямо телесното тегло, може да се нуждае от коригиране при пациенти с поднормено или наднормено тегло. В

случаите на големи хирургични интервенции е задължително внимателното мониториране на заместителната терапия посредством коагулационен тест (плазмена активност на фактор VIII).

Когато се използва едноетапен *in vitro* коагулационен тест, базиран на тромбoplastиново време (aPTT), за определяне на активността на фактор VIII в кръвни проби на пациенти, резултатите за плазмената активност на фактор VIII могат да бъдат значително повлияни, както от типа на aPTT реагента, така и от референтния стандарт, използван при теста. Също така може да има значителни несъответствия между резултатите, получени посредством едноетапния коагулационен тест, базиран на aPTT, и при хромогенния тест съгласно Европейската фармакопея. Това е особено важно при промяна на лабораторията и/или използваните реагенти при теста.

Плазмената активност на фактор VIII при пациенти, които получават AFSTYLA, трябва да се проследява чрез хромогенен тест или едноетапен коагулационен тест, за да се определи дозата, която трябва да се приложи, и честотата на повторните инжекции. Резултатът от хромогенния тест най-точно отразява клиничния хемостатичен потенциал на AFSTYLA и е за предпочитане. Резултатът от едноетапния коагулационен тест показва около 45% по-ниско ниво на активност на фактор VIII в сравнение с резултата от хромогенния тест. Ако се използва едноетапен коагулационен тест, резултатът се умножава с коефициент на преобразуване 2, за да определят нивата на активност на фактор VIII на пациента.

### Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор VIII, от мястото и степента на кръвене, и от клиничното състояние на пациента.

Броят на приложените единици фактор VIII е изразен в международни единици (IU), съгласно настоящия стандарт на СЗО за концентрати на продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата е изразена или в проценти (спрямо нормална човешка плазма) или, за предпочитане, в международни единици (съгласно Международния стандарт за фактор VIII в плазма).

Активността на една международна единица (IU) фактор VIII съответства на количеството фактор VIII в един ml нормална човешка плазма.

Оценката на активността се определя чрез тест с хромогенен субстрат.

Плазмените нива на фактор VIII могат да се мониторираат както чрез тест с хромогенен субстрат, така и чрез едноетапен коагулационен тест.

### *Лечение при необходимост*

Изчислението на необходимата доза фактор VIII се базира на емпирично установения факт, че 1 международна единица (IU) фактор VIII на kg телесно тегло повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl. Необходимата доза се определя по следната формула:

Доза (IU) = телесно тегло (kg) x Желано повишение на фактор VIII (IU/dl или % от нормалното) x 0,5 (IU/kg за IU/dl)

Количеството, което трябва да се приложи, и честотата на приложение трябва винаги да бъдат ориентирани към клиничната ефективност във всеки отделен случай.

В случай на последващи хеморагични събития, активността на фактор VIII не трябва да пада под даденото ниво на плазмена активност (в % от нормалното или IU/dl) в съответния период. Следващата таблица може да се използва като насока за дозиране при епизоди на кръвене и операции:

Степен на кървене/ Вид хирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)	Честота на прилагане (часове)/Продължителност на лечението (дни)
<u>Кървоизлив</u>		
Ранна хемартроза, кървоизлив в мускул или кървене в устната кухина	20 - 40	Повторно инжектиране на всеки 12 до 24 часа. Най-малко за 1 ден, докато, според усещането за болка, епизодът на кървене премине или до заздравяване.
По-екстензивни хемартроза, мускулно кървене или хематом	30 - 60	Повторно инжектиране на всеки 12 до 24 часа за 3-4 дни или повече, докато болката и острото инвалидизиране отзвучат.
Животозастрашаващи кървоизливи	60 - 100	Повторно инжектиране на всеки 8 до 24 часа, докато опасността премине.
<u>Операция</u>		
Малка операция включително екстракция на зъб	30 - 60	Инжектиране на всеки 24 часа, най-малко 1 ден, до заздравяване на раната.
<u>Голяма операция</u>	80 - 100 (пред- и постоперативно)	Повторно инжектиране на всеки 8 до 24 часа, до достатъчно заздравяване на раната, след това лечение за още най-малко 7 дни, за поддържане на активността на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl).

#### *Профилактика*

Препоръчителната начална схема е от 20 до 50 IU/kg AFSTYLA, прилагани 2 до 3 пъти седмично. Схемата може да се коригира в зависимост от отговора на пациента.

#### *Педиатрична популация*

Препоръчителната начална схема на лечение при деца (на възраст от 0 до < 12 години) е от 30 до 50 IU на килограм AFSTYLA, прилагани 2 до 3 пъти седмично. По-често прилагане или по-високи дози може да са необходими при деца на възраст < 12 години, за сметка на по-високия клирънс при тази възрастова група.

За юноши на възраст на и над 12 години, препоръките за дозиране са същите като при възрастни (моля, вижте точка 5.2).

#### *Старческа възраст*

Клиничните изпитвания на AFSTYLA не включват участници на възраст над 65 години.

#### Начин на приложение

Интравенозно приложение

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Реконституираният лекарствен продукт трябва да се инжектира бавно със скорост, която е комфортна за пациента, при максимална скорост на инжектиране 10 ml/min.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Известни алергични реакции към протеини на хамстер.

#### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

##### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

##### Свръхчувствителност

Възможни са алергичен тип реакции на свръхчувствителност при AFSTYLA. Продуктът съдържа следи от протеин на хамстер. Ако възникнат симптоми на свръхчувствителност, пациентите трябва да бъдат посъветвани да преустановят незабавно използването на лекарствения продукт и да се свържат с лекаря си. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност, включващи копривна треска, генерализирана уртикария, стягане в областта на гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия.

При пациенти с предишни реакции на свръхчувствителност може да се обмисли предмедикация.

В случай на шок трябва да се приложи стандартно медицинско лечение на шок.

##### Инхибитори

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на лица с хемофилия А. Тези инхибитори обикновено са IgG имуноглобулини, насочени срещу прокоагулантната активност на фактор VIII, които се определят количествено в Бетезда единици (Bethesda Units, BU) на ml плазма, с използване на модифицирания тест. Рискът от развитие на инхибитори зависи от тежестта на заболяването, както и от експозицията на фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 50 дни на експозиция, но продължава цял живот, въпреки че рискът не е чест.

Клиничното значение на развитието на инхибитори ще зависи от титъра на инхибитора, като ниски титри, представляват по-малък риск за недостатъчен клиничен отговор, отколкото инхибитори с високи титри.

По принцип всички пациенти, които се лекуват с продукти с коагулационен фактор VIII трябва да се проследяват внимателно за развитието на инхибитори, посредством подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Ако не бъдат достигнати очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII, или кървенето не може да бъде контролирано с подходяща доза, трябва да се направи тест за наличие на инхибитор на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитор, лечението с фактор VIII може да не е ефективно и трябва да се обмислят други терапевтични възможности. Лечението на такива пациенти трябва да се провежда от лекари с опит в лечението на хемофилия и инхибитори на фактор VIII.

##### Лабораторни тестове за мониторинг

Ако се използва едноетапен коагулационен тест, резултатът се умножава с коефициент на преобразуване 2, за да се определи нивото на активност на фактор VIII на пациента (вж. точка 4.2).

##### Сърдечносъдови събития

При пациенти със съществуващи сърдечносъдови рискови фактори, заместителната терапия с фактор VIII може да увеличи сърдечносъдовия риск.

#### Усложнения, свързани с катетъра

Ако е необходимо да се използва централен венозен катетър (ЦВК), трябва да се вземат предвид свързаните с него усложнения, включително локални инфекции, бактериемия и тромбоза на мястото на катетъра.

#### Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа до 35,0 mg натрий за флакон, които са еквивалентни на 1,8% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий на СЗО за възрастен.“

#### Педиатрична популация

Изброените предупреждения и предпазни мерки се отнасят както за възрастни, така и за деца.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са съобщавани взаимодействия между продукти, съдържащи човешки коагулационен фактор VIII, и други лекарствени продукти.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Не са провеждани репродуктивни проучвания при животни с фактор VIII. Тъй като хемофилия А се среща рядко при жени, липсва опит с използването на фактор VIII по време на бременност и кърмене. Поради тази причина, фактор VIII трябва да се използва по време на бременост и кърмене само при категорични показания.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

AFSTYLA не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Кратко описание на профила на безопасност

Свръхчувствителност и алергични реакции (които може да включват ангиоедем, парене и смъдене на мястото на инжектиране, втрисане, енхизома, генерализирана уртикария, главоболие, копривна треска, хипотония, летаргия, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в областта на гърдите, изтръпване, повръщане, хрипове) са наблюдавани рядко при използване на продукти, съдържащи фактор VIII, и в някои случаи могат да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок).

Развитие на неутрализиращи антитела (инхибитори) може да възникне при пациенти с хемофилия А, които се лекуват с фактор VIII, включително и с AFSTYLA. Ако се образуват такива инхибитори, състоянието може да се прояви като недостатъчен клиничен отговор. В такива случаи се препоръчва консултация в специализиран център по хемофилия.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Представената по-долу таблица съответства на системно-органната класификация по MedDRA (СОК и ниво на предпочитан термин). Категориите по честота в следващата таблица са наблюдавани в завършени клинични изпитвания при лекувани преди това пациенти с тежка хемофилия А.

Честотата е оценена на база пациент съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести (от  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас по MedDRA	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на кръвта и лимфната система	Инхибиране на фактор VIII	Нечести (PTR)* Много чести (PUP)*
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Чести
Нарушения на нервната система	Замайване	Чести
	Парестезии	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Чести
	Еритема	Нечести
	Пруритус	Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия	Чести
	Болка на мястото на инжектиране	Нечести
	Втрисане	Нечести
	Усещане за горещина	Нечести

\*Честотата е базирана на проучвания с всички FVIII продукти, които са включвали пациенти с тежка хемофилия А. PTR = лекувани преди това пациенти, PUP – нелекувани до момента пациенти

#### Педиатрична популация

Не са наблюдавани възрастовоспецифични разлики между педиатрични и възрастни пациенти.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

## 4.9 Предозиране

В едно завършено клинично изпитване пациент, на когото е приложена повече от два пъти предписаната доза AFSTYLA, е получил замайване, усещане за горещина и сърбеж, които не се приемат за свързани с AFSTYLA, а по-вероятно се дължат на едновременното приложение на аналгетик.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства: кръвен коагулационен фактор VIII.  
АТС код: B02BD02

#### Механизъм на действие

AFSTYLA (INN: лоноктоког алфа) е рекомбинантен човешки протеин, който замества липсващия коагулационен фактор VIII, необходим за ефективна хемостаза. AFSTYLA е едноверижен полипептид със скъсен В-домен, което позволява ковалентно свързване на тежката и леката верига на фактор VIII. AFSTYLA показва по-висок афинитет към фактора на

von Willebrand (VWF) спрямо пълноверижения rFVIII. VWF стабилизира фактор VIII и го защитава от разпад. Активираният AFSTYLA има аминокиселинна последователност, която е идентична на тази на ендогенния FVIIIa.

#### Фармакодинамични ефекти

Комплексът фактор VIII/фактор на von Willebrand се състои от две молекули (фактор VIII и фактор на von Willebrand) с различни физиологични функции. Когато се приложи чрез инфузия на пациент с хемофилия, фактор VIII се свързва с фактора на von Willebrand в кръвообръщението на пациента. Активираният фактор VIII действа като кофактор на активирания фактор IX, който ускорява превръщането на фактор X в активирания фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. След това тромбинът превръща фибриногена във фибрин и се образува съсирек.

Хемофилия А е наследствено нарушение на кръвната коагулация, свързано с X-хромозомата, което се дължи на намалени нива на фактор VIII и води до обилно кървене в стави, мускули и вътрешни органи както спонтанно, така и в резултат на случайна или хирургична травма. Посредством заместителна терапия се повишават плазмените нива на фактор VIII като по този начин се създава възможност за временна корекция на дефицита на фактора и корекция на склонността към кървене.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### *Популация на възрастни пациенти и юноши, възраст 12 - 65 години*

Проучване 1001 определя ефикасността и безопасността при превенцията на събития на кървене при профилактика, хемостатичната ефикасност при контрол на събития на кървене и по време на предоперативна подготовка. Изпитването включва общо 175 лекувани преди това пациенти (на възраст от 12 до 65 години) с тежка хемофилия А (включен е 1 участник на възраст > 65 години), които са получили общо 14 306 ED rVIII-SingleChain. Нито един пациент не е развил инхибитори и не е получил анафилактична реакция.

*Профилактика:* 146 участници са на профилактичен режим (медиана на ABR, 1,14 (интерквартилен диапазон: 0,0, 4,2)), 79 (54%) са лекувани по схема 3 пъти седмично и 47 (32%) – по схема 2 пъти седмично. Пациентите на профилактика 2 и 3 пъти седмично получават медиана на дози, съответно 35 и 30 IU/kg на инжекция, с медиана на годишна консумация при всички профилактични режими 4 283 IU/kg годишно.

*Лечение на кървене:* От 848 събития на кървене, наблюдавани по време на проучване 1001, 93,5% са контролирани с 2 или по-малко инжекции. Медианата на доза за лечение на епизод на кървене е 34,7 IU/kg.

*Предоперативно лечение (хирургична профилактика):* Общо 16 големи хирургични процедури са извършени и оценени при 13 участници в проучване 1001. Хемостатичната ефикасност на rVIII-SingleChain при хирургична профилактика е оценена като отлична или добра при всички операции. В популацията с хирургична интервенция не са включени педиатрични участници на възраст < 18 години.

##### *Педиатрична популация на възраст <12 години*

Проучване 3002 обхваща общо 84 лекувани преди това пациенти на възраст < 12 години (35 на възраст < 6 години и 49 на възраст от 6 до < 12 години). Участниците в проучването са получили общо 5 239 ED rVIII-SingleChain. Нито един пациент не е развил инхибитори и не е получил анафилактична реакция.

*Индивидуализирана профилактика:* От 81 пациенти на профилактичен режим (медиана на ABR 3,69 (интерквартилен диапазон: 0,00, 7,20)), 43 (53%) са лекувани по схема 2 пъти седмично и 25 (31%) – по схема 3 пъти седмично. Пациентите на профилактика 2 и 3 пъти седмично получават медиана на дози съответно 35 и 32 IU/kg на инжекция, с медиана на годишна консумация при всички профилактични режими 4 109 IU/kg годишно.

*Лечение на кървене:* От 347 събития на кървене, наблюдавани по време на проучване 3002, 95,7% са контролирани с 2 или по-малко инжекции. Медианата на доза за лечение на епизод на кървене е 27,6 IU/kg.

Разширено проучване 3001 включва 222 лекувани преди това пациенти (PTP) (67 пациенти <12 годишна възраст). Средният (SD) брой на ED (дни на експозиция) за PTP в това проучване е 341,9 (135,48). Общо 212 участници (95,5%) са постигнали > 100 ED. Не са идентифицирани нови сигнали за безопасност или съображения, свързани с безопасността, от това разширено проучване.

Резултатите за ефикасност са сравними с това, което е докладвано в по-ранни проучвания.

*Нелекувани преди това пациенти (PUP)*

Проучване 3001 включва общо 24 PUP с медиана на възрастта 1,0 година (диапазон: 0 до 5 години). Участниците в проучването натрупват общо 5909 ED с rVIII-SingleChain (средно (SD): 245,5 (161,56) EDs).

*Индивидуализирана профилактика:* Общо 23 PUP са получили профилактичен режим по време на проучването (11 са преминали от „при необходимост“). При профилактика медианата на ABR е 1,84 (диапазон: 0,0 до 23,6), а медианата на AsBR е 0,88 (диапазон: 0,0 до 19,7).

*Лечение на кървене:* От наблюдаваните 315 лекувани събития на кървене (от които едно голямо кървене), 88,9% са били контролирани с 2 или по-малко инжекции.

Събрани са данни за индуциране на имунна толерантност (ITI) при пациенти с хемофилия А, които са развили инхибитори на FVIII.

Трябва да се отбележи, че честота на кървене на годишна база (annualized bleeding rate, ABR) не е съпоставима между различни концентрати на фактора и между различни клинични проучвания.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Популация на възрастни пациенти

Фармакокинетиката на AFSTYLA е оценена при 81 лекувани преди това възрастни участници, които са диагностицирани с тежка хемофилия А с < 1% фактор VIII и на възраст от 18 до 60 години, след интравенозно инжектиране на 50 IU/kg.

Фармакокинетичните параметри са базирани на плазмената активност на фактор VIII, измерена чрез тест с хромогенен субстрат (за несъответствия в активността на фактор VIII, определен с едноетапен коагуляционен тест, моля, вж. точка 4.2). Фармакокинетичният профил, получен от 3 до 6 месеца след първоначалната фармакокинетична оценка, е сравним с фармакокинетичния профил, получен след първата доза.

Фармакокинетични параметри след единична инжекция на 50 IU/kg AFSTYLA – тест с хромогенен субстрат:

Фармакокинетични параметри	<b>rVIII-SingleChain 50 IU/kg (N=81) Средна стойност (CV%) Медиана (минимум, максимум)</b>
IR (IU/dl)/(IU/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868, 2,90)
C <sub>max</sub> (IU/dl)	106 (18,1) 106 (62,4, 151)
AUC <sub>0-inf</sub> (IU*h/dl)	1960 (33,1) 1910 (932, 4 090)
t <sub>1/2</sub> (h)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54, 23,9)
MRT (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)

IR = инкрементно възстановяване, документирано 30 минути след инжектиране; C<sub>max</sub> = максимална концентрация, AUC<sub>0-inf</sub> = площ под кривата „активност на фактор VIII – време“, екстраполирана до безкрайност; t<sub>1/2</sub> = полуживот; MRT = средно време на задържане; CL = клирънс, коригиран според телесното тегло, при N=80; V<sub>ss</sub> = обем на разпределение в стационарно състояние, коригиран според телесното тегло. IR и C<sub>max</sub> са коригирани спрямо изходното ниво, докато останалите параметри не са коригирани спрямо изходното ниво, при N=81.

#### Педиатрична популация

Фармакокинетиката на AFSTYLA е оценена при 10 лекувани преди това юноши (на възраст от 12 до < 18 години) и 39 лекувани преди това деца (на възраст от 0 до < 12 години) след интравенозна инжекция на единична доза 50 IU/kg. Всички пациенти са диагностицирани с тежка хемофилия А с < 1% фактор VIII.

Фармакокинетичните параметри са базирани на плазмената активност на фактор VIII, измерена чрез тест с хромогенен субстрат (за несъответствията в активността на фактор VIII, определени с едноетапен коагулационен тест, моля, вижте точка 4.2).

Сравнение на фармакокинетичните параметри по възрастови категории след единична инжекция 50 IU/kg AFSTYLA – Хромогенен анализ:

Фармакокинетичен параметър	От 0 до < 6 години (N=20)	От 6 до < 12 години (N=19)	От 12 до < 18 години (N=10)
	Средна стойност (CV%) Медиана (минимум, максимум)	Средна стойност (CV%) Медиана (минимум, максимум)	Средна стойност (CV%) Медиана (минимум, максимум)
IR (IU/dl)/(IU/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> (IU/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> (IU*h/dl)	1 080 (31,0) 985 (561, 2 010)	1 170 (26,3) 1 120 (641, 1 810)	1 540 (36,5) 1 520 (683, 2 380)
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)
MRT (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 = инкрементно възстановяване, документирано 30 минути след инжектиране при участници от 12 до < 18 години и 60 минути след инжектиране при участници от 1 до < 12 години; C<sub>max</sub> = максимална концентрация, AUC<sub>0-inf</sub> = площ под кривата „активност на фактор VIII – време“, екстраполирана до безкрайност; t<sub>1/2</sub> = полуживот; MRT = средно време на задържане; CL = клирънс, коригиран според телесното тегло; V<sub>ss</sub> = обем на разпределение в стационарно състояние, коригиран според телесното тегло. IR и C<sub>max</sub> са коригирани спрямо изходното ниво, докато останалите параметри не са коригирани спрямо изходното ниво.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при еднократно и многократно прилагане, оценка за локална поносимост и тромбогенност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Прах

L-хистидин

Полисорбат 80

Калциев хлорид дихидрат

Натриев хлорид

Захароза

#### Разтворител

Вода за инжекции

## 6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители, с изключение на посочените в точки 2 и 6.5.

## 6.3 Срок на годност

3 години

След реконституиране е доказана химична и физична стабилност при използване за 48 часа при стайна температура (под 25 °C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (от 2 °C до 8 °C).

Да не се замразява. Флаконите да се съхраняват в картонената кутия, за да се предпазят от светлина.

AFSTYLA може да се съхранява при стайна температура, без да надвишава 25 °C, за единичен период от време до 3 месеца, в рамките на срока на годност, отпечатан върху картонената кутия и етикета на флакона. Веднъж изваден от хладилника продуктът не трябва да се прибира отново в хладилник. Моля, запишете началото на съхранението при стайна температура върху картонената кутия на продукта.

За условията на съхранение след реконституиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

### AFSTYLA 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах (250 IU) във флакон от 6 ml (стъкло тип I) със запушалка (гума), оранжев диск (пластмаса) и зелена обкатка (алумий).

2,5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I) със запушалка (гума), диск (пластмаса) и обкатка (алуминий).

### AFSTYLA 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах (500 IU) във флакон от 6 ml (стъкло тип I) със запушалка (гума), син диск (пластмаса) и зелена обкатка (алумий).

2,5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I) със запушалка (гума), диск (пластмаса) и обкатка (алуминий).

### AFSTYLA 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах (1000 IU) във флакон от 6 ml (стъкло тип I) със запушалка (гума), зелен диск (пластмаса) и зелена обкатка (алумий).

2,5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I) със запушалка (гума), диск (пластмаса) и обкатка (алуминий).

### AFSTYLA 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах (1500 IU) във флакон от 10 ml (стъкло тип I) със запушалка (гума), тюркоазен диск (пластмаса) и зелена обкатка (алумий).

5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I) със запушалка (гума), диск (пластмаса) и обкатка (алуминий).

#### AFSTYLA 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах (2000 IU) във флакон от 10 ml (стъкло тип I) със запушалка (гума), лилав диск (пластмаса) и зелена обкатка (алумий).

5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I) със запушалка (гума), диск (пластмаса) и обкатка (алуминий).

#### AFSTYLA 2500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах (2500 IU) във флакон от 10 ml (стъкло тип I) със запушалка (гума), светлосив диск (пластмаса) и зелена обкатка (алумий).

5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I) със запушалка (гума), диск (пластмаса) и обкатка (алуминий).

#### AFSTYLA 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Прах (3000 IU) във флакон от 10 ml (стъкло тип I) със запушалка (гума), жълт диск (пластмаса) и зелена обкатка (алумий).

5 ml разтворител във флакон (стъкло тип I) със запушалка (гума), диск (пластмаса) и обкатка (алуминий).

#### Разновидности

Една опаковка с 250, 500 или 1 000 IU съдържа:

- 1 флакон с прах
- 1 флакон с 2,5 ml вода за инжекции
- 1 устройство с филтър, за прехвърляне 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

- 1 спринцовка за еднократна употреба с обем 5 ml
- 1 набор за венепункция
- 2 тампона, напоени със спирт
- 1 нестерилен пластир

Една опаковка с 1 500, 2 000, 2 500 или 3 000 IU съдържа:

- 1 флакон с прах
  - 1 флакон с 5 ml вода за инжекции
  - 1 устройство с филтър, за прехвърляне 20/20
- Една вътрешна кутия съдържа:
- 1 спринцовка за еднократна употреба с обем 10 ml
  - 1 набор за венепункция
  - 2 тампона, напоени със спирт
  - 1 нестерилен пластир

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

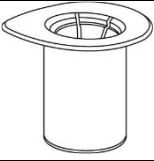


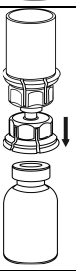
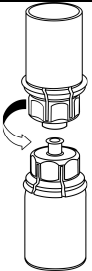

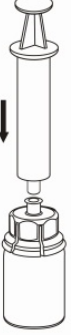
#### Общи инструкции

- Разтворът трябва да е почти безцветен, бистър или леко опалесциращ. След филтриране/изтегляне (вижте по-долу) разтвореният продукт трябва да се прегледа визуално за частици или промяна в цвета преди приложение.
- Не използвайте разтвори, които са мътни или съдържат преципитати или частици.
- Реконституирането и изтеглянето трябва да се извършват в асептични условия.

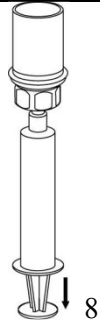
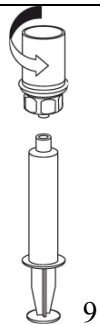
#### Реконституиране и приложение

Темперирайте разтворителя до стайна температура. Уверете се, че отчупващите се капачета на флаконите с праха и разтворителя са отстранени и запушалките са почистени с

антисептичен разтвор, и са оставени да изсъхнат преди да отворите опаковката на Mix2Vial.

 <p>1</p>	<p>1. Отворете Mix2Vial, като отлепите покритието. <b>Не</b> изваждайте Mix2Vial от блистера!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Поставете <b>флакона с разтворителя</b> върху равна, чиста повърхност и го дръжте здраво. Вземете Mix2Vial заедно с блистера и натиснете шипа от страната на <b>синия</b> адаптер <b>право надолу</b> през запушалката на флакона с разтворителя.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Внимателно отстранете блистера от Mix2Vial набора, като го хванете за ръба и издърпате <b>вертикално</b> нагоре. Уверете се, че сте изтеглили само блистера, без Mix2Vial набора.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Поставете <b>флакона с прах</b> върху равна и стабилна повърхност. Обърнете флакона с разтворителя с прикрепения към него Mix2Vial набор и натиснете шипа от страната на <b>прозрачния</b> адаптер <b>право надолу</b> през запушалката на флакона с праха. Разтворителят ще се влее автоматично във флакона с праха.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Хванете с едната ръка Mix2Vial набора откъм страната с праха, а с другата ръка – откъм страната на разтворителя, и разделете внимателно набора на две части като развивате обратно на часовниковата стрелка. Изхвърлете флакона от разтворителя с прикрепения към него син Mix2Vial адаптер.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Внимателно завъртете флакона с продукта с прикрепения към него прозрачен адаптер, докато веществото се разтвори напълно. Не разклащайте.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. Като държите флакона с продукта изправен, свържете спринцовката към Luer Lock накрайника на Mix2Vial като завъртите по часовниковата стрелка. Инжектирайте въздух във флакона с продукта.</p>

## Изтегляне и приложение

 <p>8</p>	<p>8. При натиснато буталото на спринцовката, обърнете системата обратно и изтеглете разтвора в спринцовката като бавно изтегляте буталото.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Сега, след като разтворът е прехвърлен в спринцовката, хванете здраво тялото на спринцовката (буталото на спринцовката трябва да сочи надолу) и разкачете прозрачния адаптер на Mix2Vial от спринцовката като развиете обратно на часовниковата стрелка.</p>

За инжектиране на AFSTYLA е препоръчително да се използват предоставените набори, защото лечението може да е неуспешно като следствие от адсорбция на фактор VIII към вътрешната повърхност на някои инжекционни набори.

Трябва да се внимава да не навлезе кръв в напълнената с лекарствен продукт спринцовка, тъй като има опасност кръвта да коагулира в спринцовката, поради което е възможно да бъдат приложени фибринови съсиреци на пациента.

Разтворът AFSTYLA не трябва да се разрежда.

Реконституираният разтвор трябва да се приложи като отделна инжекция/инфузия чрез бавно интравенозно инжектиране със скорост, която е комфортна за пациента, максимално до 10 ml/min.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 04 януари 2017 г.

Дата на последно подновяване: 20 август 2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия 250 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AFSTYLA 250 IU

прах и разтворител за инжекционен разтвор

лоноктоког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор VIII)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

лоноктоког алфа 250 IU

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, полисорбат 80, калциев хлорид дихидрат, натриев хлорид, захароза

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон с прах: 250 IU лонноктоког алфа (100 IU/ml след разтваряне)

1 флакон с 2,5 ml вода за инжекции

1 устройство с филтър, за прехвърляне 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

1 спринцовка за еднократна употреба от 5 ml

1 набор за венепункция

2 тампона, напоени със спирт

1 нестерилен пластир

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (от 2 °С до 8 °С). Да не се замразява.  
Може да се съхранява при стайна температура до 25 °С за единичен период от 3 месеца.  
Флаконът да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1158/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AFSTYLA 250 IU

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флакон с прах 250 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

AFSTYLA 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
лоноктоког алфа  
За интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия 500 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AFSTYLA 500 IU

прах и разтворител за инжекционен разтвор

лоноктоког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор VIII)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

лоноктоког алфа 500 IU

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, полисорбат 80, калциев хлорид дихидрат, натриев хлорид, захароза

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон с прах: 500 IU лонноктоког алфа (200 IU/ml след разтваряне)

1 флакон с 2,5 ml вода за инжекции

1 филтърно трансферно устройство 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

1 спринцовка за еднократна употреба от 5 ml

1 набор за венепункция

2 тампона, напоени със спирт

1 нестерилен пластир

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (от 2 °С до 8 °С). Да не се замразява.  
Може да се съхранява при стайна температура до 25 °С за единичен период от 3 месеца.  
Флаконът да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1158/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AFSTYLA 500 IU

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флакон с прах 500 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

AFSTYLA 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
лоноктоког алфа  
За интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия 1000 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AFSTYLA 1000 IU

прах и разтворител за инжекционен разтвор

лоноктоког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор VIII)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

лоноктоког алфа 1000 IU

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, полисорбат 80, калциев хлорид дихидрат, натриев хлорид, захароза

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон с прах: 1000 IU лонноктоког алфа (400 IU/ml след разтваряне)

1 флакон с 2,5 ml вода за инжекции

1 филтърно трансферно устройство 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

1 спринцовка за еднократна употреба от 5 ml

1 набор за венепункция

2 тампона, напоени със спирт

1 нестерилен пластир

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (от 2 °С до 8 °С). Да не се замразява.  
Може да се съхранява при стайна температура до 25 °С за единичен период от 3 месеца.  
Флаконът да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1158/003

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AFSTYLA 1000 IU

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флакон с прах 1000 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

AFSTYLA 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
лоноктоког алфа  
За интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

Картонена кутия 1500 IU

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AFSTYLA 1500 IU

прах и разтворител за инжекционен разтвор

лоноктоког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор VIII)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

лоноктоког алфа 1500 IU

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, полисорбат 80, калциев хлорид дихидрат, натриев хлорид, захароза

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон с прах: 1500 IU лонноктоког алфа (300 IU/ml след разтваряне)

1 флакон с 5 ml вода за инжекции

1 филтърно трансферно устройство 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml

1 набор за венепункция

2 тампона, напоени със спирт

1 нестерилен пластир

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (от 2 °С до 8 °С). Да не се замразява.  
Може да се съхранява при стайна температура до 25 °С за единичен период от 3 месеца.  
Флаконът да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1158/004

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AFSTYLA 1500 IU

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флаконс прах 1500 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

AFSTYLA 1500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
лоноктоког алфа  
За интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия 2000 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AFSTYLA 2000 IU

прах и разтворител за инжекционен разтвор

лоноктоког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор VIII)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

лоноктоког алфа 2000 IU

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, полисорбат 80, калциев хлорид дихидрат, натриев хлорид, захароза

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон с прах: 2000 IU лонноктоког алфа (400 IU/ml след разтваряне)

1 флакон с 5 ml вода за инжекции

1 филтърно трансферно устройство 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml

1 набор за венепункция

2 тампона, напоени със спирт

1 нестерилен пластир

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (от 2 °С до 8 °С). Да не се замразява.  
Може да се съхранява при стайна температура до 25 °С за единичен период от 3 месеца.  
Флаконът да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1158/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AFSTYLA 2000 IU

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флакон с прах 2000 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

AFSTYLA 2000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
лоноктоког алфа  
За интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия 2500 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AFSTYLA 2500 IU

прах и разтворител за инжекционен разтвор

лоноктоког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор VIII)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

лоноктоког алфа 2500 IU

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, полисорбат 80, калциев хлорид дихидрат, натриев хлорид, захароза

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

прах и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон с прах: 2500 IU лонноктоког алфа (500 IU/ml след разтваряне)

1 флакон с 5 ml вода за инжекции

1 филтърно трансферно устройство 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml

1 набор за венепункция

2 тампона, напоени със спирт

1 нестерилен пластир

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (от 2 °С до 8 °С). Да не се замразява.  
Може да се съхранява при стайна температура до 25 °С за единичен период от 3 месеца.  
Флаконът да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1158/006

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AFSTYLA 2500 IU

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**Флакон с прах 2500 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

AFSTYLA 2500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
лоноктоког алфа  
За интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**Картонена кутия 3000 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

AFSTYLA 3000 IU  
прах и разтворител за инжекционен разтвор  
лоноктоког алфа (рекомбинантен коагулационен фактор VIII)

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Лоноктоког алфа 3000 IU

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: L-хистидин, полисорбат 80, калциев хлорид дихидрат, натриев хлорид, захароза

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах и разтворител за инжекционен разтвор  
1 флакон с прах: 3000 IU лоноктоког алфа (600 IU/ml след разтваряне)  
1 флакон с 5 ml вода за инжекции  
1 филтърно трансферно устройство 20/20  
Една вътрешна кутия съдържа:  
1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml  
1 набор за венепункция  
2 тампона, напоени със спирт  
1 нестерилен пластир

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (от 2 °С до 8 °С). Да не се замразява.  
Може да се съхранява при стайна температура до 25 °С за единичен период от 3 месеца.  
Флаконът да се съхранява в картонената кутия, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/16/1158/007

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

AFSTYLA 3000 IU

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**  
**Флакон с прах 3000 IU**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

AFSTYLA 3000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
лоноктоког алфа  
За интравенозно приложение

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакон с разтворител 2,5 ml и 5 ml

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Вода за инжекции

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

2,5 ml [за разтваряне на опаковки с 250/500/1 000 IU]

5 ml [за разтваряне на опаковки с 1 500/2 000/2 500/3 000 IU]

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**Кутия на набора за приложение (вътрешна кутия)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Набор за приложение

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CSL Behring

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

AFSTYLA 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
AFSTYLA 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
AFSTYLA 1 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
AFSTYLA 1 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
AFSTYLA 2 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
AFSTYLA 2 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
AFSTYLA 3 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор  
лоноктоког алфа (рекомбинантен, едноверижен коагулационен фактор VIII)  
(lonococog alfa (recombinant, single-chain coagulation factor VIII))

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди Вие или Вашето дете да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас или на Вашето дете. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява AFSTYLA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да използвате AFSTYLA
3. Как да използвате AFSTYLA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате AFSTYLA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява AFSTYLA и за какво се използва

AFSTYLA е човешки кръвосъсирващ (коагулационен) фактор VIII, получен посредством рекомбинантна ДНК технология. Активното вещество на AFSTYLA е лонноктоког алфа.

AFSTYLA се използва за лечение и предотвратяване на епизоди на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). Фактор VIII е протеин необходим за съсирването на кръвта. Пациенти с хемофилия А имат липса на този фактор което означава, че кръвта не се съсирва толкова бързо, колкото би трябвало, поради което те имат повишена склонността към кървене. AFSTYLA действа като заменя липсващия фактор VIII при пациенти с хемофилия А, позволявайки на кръвта им да се съсирва нормално.

AFSTYLA може да се използва при всички възрастови групи.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди Вие или Вашето дете да използвате AFSTYLA

##### Не използвайте AFSTYLA

- ако пациентът на терапия с AFSTYLA е алергичен към AFSTYLA или към някоя от останалите съставки (изброени в точка 6)
- ако пациентът на терапия с AFSTYLA е алергичен към белтък на хамстер.

## Предупреждения и предпазни мерки

### Проследимост

Важно е да записвате партидният номер на Вашите опаковки AFSTYLA.

И така, всеки път, когато получите нова опаковка AFSTYLA, отбелязвайте датата и партидният номер (който е на опаковката след обозначението „Партиден №“) и съхранявайте тази информация на сигурно място.

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате AFSTYLA.

- Възможно е развитието на алергични реакции (реакции на свръхчувствителност). Продуктът съдържа следи от белтъци на хамстер (вижте също „Не използвайте AFSTYLA“). **Ако се появят симптоми на алергични реакции, незабавно прекратете използването на лекарството и се свържете с Вашия лекар.** Вашият лекар трябва да Ви информира за **ранните симптоми на алергични реакции.** Те включват копривна треска, генерализиран кожен обрив, стягане в областта на гърдите, хрипове, понижаване на кръвното налягане и анафилаксия (сериозна алергична реакция, която причинява тежки затруднения в дишането и замайване).
- Образоването на **инхибитори** (антитела) е известно усложнение, което може да възникне по време на лечението с всички лекарства, съдържащи фактор VIII. Тези инхибитори, особено във високи нива, спират правилното действие на лечението и Вие или Вашето дете ще бъдете проследявани внимателно за развитие на инхибитори. Ако кръвенето при Вас или това при Вашето дете не се контролира с AFSTYLA, незабавно информирайте Вашия лекар.

Ако са Ви казали, че Вие или на Вашето дете страдате от сърдечно заболяване или сте в рисковата група за сърдечно заболяване, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Ако се използва централен венозен катетър (ЦВК) за инжектиране на AFSTYLA, рискът от усложнения, включително локални инфекции, попадане на бактерии в кръвта (бактериемия) и образуване на кръвен съсирек (тромбоза) в кръвоносния съд където е поставен катетъра, трябва да се вземе предвид от Вашия лекар и да бъде обсъдено с Вас.

### Други лекарства и AFSTYLA

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

### Бременност и кърмене

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.
- По време на бременност и кърмене, AFSTYLA трябва да се прилага само ако е абсолютно необходимо.

### Шофиране и работа с машини

AFSTYLA не влияе върху способността за шофиране и работа с машини.

### AFSTYLA съдържа натрий

AFSTYLA съдържа 35,0 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 1,8% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастни.

## 3. Как да използвате AFSTYLA

Вашето лечение трябва да бъде проследявано от лекар, който има опит в лечението на нарушения на кръвосъсирването.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

## Доза

Количеството AFSTYLA, което е необходимо да получавате Вие или Вашето дете и продължителността на лечението зависят от:

- тежестта на заболяването Ви
- мястото и интензивността на кървенето
- Вашето клинично състояние и отговор
- Вашето телесно тегло

Следвайте указанията, дадени Ви от Вашият лекар.

## Разтваряне и приложение

### Общи инструкции

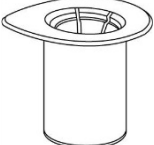
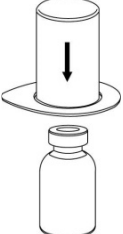
- Прахът трябва да се смеси с разтворителя (течността) и да се изтегли в асептични условия.
- AFSTYLA не трябва да се смесва с други лекарствени продукти или разтворители, с изключение на посочените в точка 6.
- Разтворът трябва да е бистър или леко опалесциращ, жълт до безцветен, т. е. може да проблясва, когато се държи срещу светлината, но не трябва да съдържа видими частици. След филтриране/изтегляне (вижте по-долу) разтворът трябва да се прегледа отново преди използване. Не използвайте разтвори, които са видимо мътни или съдържат „парцалчета“ или частици.
- Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания и според указанията на Вашия лекар.

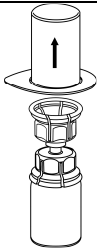
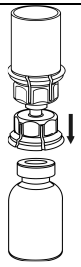
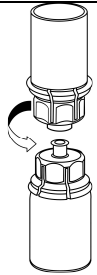

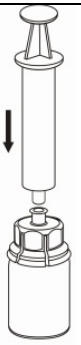
### Разтваряне и приложение

Без да отваряте флаконите, се уверете, че прахът AFSTYLA и течността са със стайна или телесна температура. Това може да бъде направено или като оставите флаконите за около един час на стайна температура, или като ги подържите в ръцете си за няколко минути.

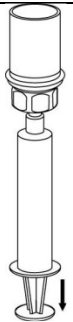
Не нагрявайте директно флаконите. Флаконите не трябва да бъдат загрявани над телесна температура (37 °C).

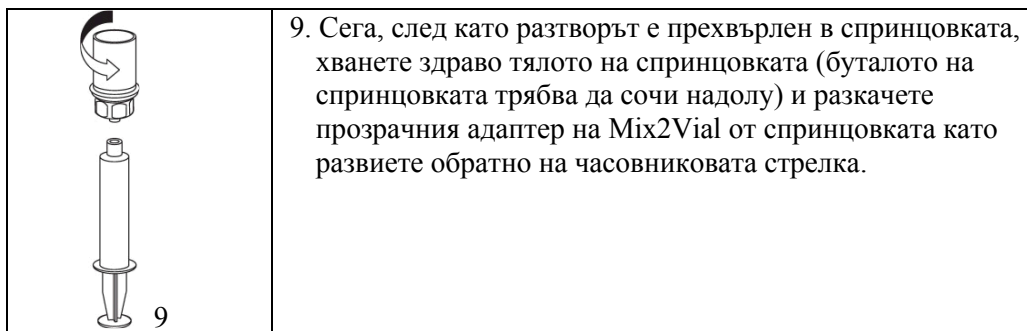
Внимателно отстранете защитните капачета от флаконите и почистете откритите гумени запушалки с тампон, напоен със спирт. Оставете флаконите да изсъхнат преди да отворите опаковката на Mix2Vial (която съдържа устройството с филтър, за прехвърляне), след което следвайте указанията, дадени по-долу.

 <p>1</p>	1. Отворете Mix2Vial, като отлепите покритието. <b>Не</b> изваждайте Mix2Vial от блистера!
 <p>2</p>	2. Поставете флакона с разтворителя върху равна, чиста повърхност и го дръжте здраво. Вземете Mix2Vial заедно с блистера и натиснете шипа от страната на синия адаптер <b>право надолу</b> през запушалката на флакона с разтворителя.

 <p>3</p>	<p>3. Внимателно отстранете блистера от Mix2Vial набора, като го хванете за ръба и издърпате <b>вертикално</b> нагоре. Уверете се, че сте изтеглили само блистера, без Mix2Vial набора.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Поставете <b>флакона с прах</b> върху равна и стабилна повърхност. Обърнете флакона с разтворителя с прикрепения към него Mix2Vial набор и натиснете шипа от страната на <b>прозрачния</b> адаптер <b>право надолу</b> през запушалката на флакона с праха. Разтворителят ще се влее автоматично във флакона с праха.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Хванете с едната ръка Mix2Vial набора откъм страната с праха, а с другата ръка – откъм страната на разтворителя, и разделете внимателно набора на две части като развивате обратно на часовниковата стрелка. Изхвърлете флакона от разтворителя с прикрепения към него син Mix2Vial адаптер.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Внимателно завъртете флакона с продукта с прикрепения към него прозрачен адаптер, докато веществото се разтвори напълно. Не разклащайте.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. Като държите флакона с продукта изправен, свържете спринцовката към Luer Lock накрайника на Mix2Vial като завъртите по часовниковата стрелка. Инжектирайте въздух във флакона с продукта.</p>

### Изтегляне и приложение

 <p>8</p>	<p>8. При натиснато буталото на спринцовката, обърнете системата обратно и изтеглете разтвора в спринцовката като бавно изтегляте буталото.</p>
--	---



Използвайте предоставения с продукта набор за венепункция, за да въведете иглата във вената. Оставете кръвта да потече обратно към края на тръбичката. Прикрепете спринцовката към резбата на заключващия край на комплекта за венепункция. **Инжектирайте реконституирания разтвор бавно (така, че да Ви е комфортно, максимално до 10 ml/min) във вената** като следвате указанията, дадени Ви от Вашия лекар. Внимавайте да не попадне кръв в спринцовката, съдържаща продукта.

Наблюдавайте се за всякакви нежелани реакции, които биха могли да се проявят веднага. Ако получите някакви нежелани реакции, които може да са свързани с приложението на AFSTYLA, инжектирането трябва да бъде прекратено (вижте също точка 2).

#### **Употреба при деца и юноши**

AFSTYLA може да се използва при деца и юноши на всякаква възраст. При деца на възраст под 12 години може да са необходими по-високи дози или по-често инжектиране. Деца на възраст над 12 години могат да използват същите дози като възрастните пациенти.

#### **Ако сте използвали повече от необходимата доза AFSTYLA**

Ако сте инжектирали повече AFSTYLA, отколкото е трябвало, моля, уведомете Вашия лекар.

#### **Ако сте пропуснали да използвате AFSTYLA**

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Приложете веднага следващата доза и продължете на редовни интервали, според указанията на Вашия лекар.

#### **Ако сте спрели употребата на AFSTYLA**

Ако сте спрели използването на AFSTYLA може да нямате вече защита срещу кървене или кръвотечението в момента да не може да спре. Не спирайте употребата на AFSTYLA без да се консултирате с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, AFSTYLA може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

#### **Моля, прекратете веднага употребата и се свържете с Вашия лекар:**

- **ако забележите симптоми на алергични реакции (вижте по-долу)**  
Алергичните реакции могат да включват следните симптоми: копривна треска, генерализирана уртикария (сърбящ обрив), стягане в областта на гърдите, хриптене, ниско кръвно налягане, и анафилаксия (сериозна реакция, която причинява силно затруднено дишане и замаяване). Ако това се случи, трябва незабавно да прекратите използването на лекарството и да се свържете с Вашия лекар.
- **ако забележите, че лекарството е спряло да действа правилно** (кървене, което не спира)

При деца, които не са лекувани до момента с лекарства, съдържащи фактор VIII, много често може да се образуват инхибиторни антитела (вижте точка 2) (повече от 1 на 10 пациенти); обаче при пациенти, провеждали предходно лечение с фактор VIII (повече от 150 дни лечение), това не се случва често (по-малко от 1 на 100 пациенти). Ако Вие или Вашето дете образувате инхибиторни антитела към това лекарство Вие може да получите продължително кървене. Ако това се случи, трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

#### **Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 човека)**

- изтръпване или мравучкане (парестезии)
- обрив
- повишена температура

#### **Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 човека)**

- сърбеж
- зачервяване на кожата
- болка на мястото на инжектиране
- втрисане
- горещи вълни

#### **Нежелани реакции при деца и юноши**

Не са наблюдавани възрастовоспецифични разлики в нежеланите реакции между деца, юноши и възрастни.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

### **5. Как да съхранявате AFSTYLA**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка.
- Да се съхранява в хладилник (от 2 °C до 8 °C).
- Преди да бъде разтворен, прахът AFSTYLA може да бъде държан на стайна температура (под 25 °C) за единичен период от време, който не надвишава 3 месеца, в рамките на срока на годност, отпечатан върху картонената опаковка и флакона. Моля, запишете датата, на която започвате да съхранявате AFSTYLA при стайна температура, върху картонената опаковка на продукта.
- Веднъж изваден от хладилника, продуктът не трябва да се прибира отново в хладилник.
- Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- За предпочитане е реконституираният разтвор да се използва незабавно.
- Ако реконституираният разтвор се приложи веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

### **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

#### **Какво съдържа AFSTYLA**

- Активно вещество:

250 IU във флакон; след разтваряне с 2,5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 100 IU/ml лонктоког алфа.

500 IU във флакон; след разтваряне с 2,5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 200 IU/ml лонктоког алфа.

1 000 IU във флакон; след разтваряне с 2,5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 400 IU/ml лонктоког алфа.

1 500 IU във флакон; след разтваряне с 5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 300 IU/ml лонктоког алфа.

2 000 IU във флакон; след разтваряне с 5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 400 IU/ml лонктоког алфа.

2 500 IU във флакон; след разтваряне с 5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 500 IU/ml лонктоког алфа.

3 000 IU във флакон; след разтваряне с 5 ml вода за инжекции разтворът съдържа 600 IU/ml лонктоког алфа.

- Други съставки:

L-хистидин, полисорбат 80, калциев хлорид дихидрат, натриев хлорид (вижте последния параграф на точка 2), захароза.

Разтворител: Вода за инжекции

### **Как изглежда AFSTYLA и какво съдържа опаковката**

AFSTYLA представлява бял или бледожълт прах или ронлива маса и бистър, безцветен инжекционен разтвор.

Реконституираният разтвор трябва да бъде бистър до леко опалесциращ, жълт до безцветен, т. е. може да проблясва, когато се държи срещу светлина, но не трябва да съдържа видими частици.

### Разновидности

Една опаковка с 250, 500 или 1 000 IU съдържа:

1 флакон с прах

1 флакон с 2,5 ml вода за инжекции

1 устройство с филтър, за прехвърляне 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

1 спринцовка за еднократна употреба с обем 5 ml

1 набор за венепункция

2 тампона, напоени със спирт

1 нестерилен пластир

Една опаковка с 1 500, 2 000, 2 500 или 3 000 IU съдържа:

1 флакон с прах

1 флакон с 5 ml вода за инжекции

1 устройство с филтър, за прехвърляне 20/20

Една вътрешна кутия съдържа:

1 спринцовка за еднократна употреба с обем 10 ml

1 набор за венепункция

2 тампона, напоени със спирт

1 нестерилен пластир

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Първични опаковки

250 IU	Стъклен флакон с гумена запушалка, оранжев пластмасов диск и зелена алуминиева обкатка
500 IU	Стъклен флакон с гумена запушалка, син пластмасов диск и зелена алуминиева обкатка
1000 IU	Стъклен флакон с гумена запушалка, зелен пластмасов диск и зелена алуминиева обкатка
1500 IU	Стъклен флакон с гумена запушалка, тюркоазен пластмасов диск и зелена алуминиева обкатка
2000 IU	Стъклен флакон с гумена запушалка, лилав пластмасов диск и зелена алуминиева обкатка
2500 IU	Стъклен флакон с гумена запушалка, светлосив пластмасов диск и зелена алуминиева обкатка
3000 IU	Стъклен флакон с гумена запушалка, жълт пластмасов диск и зелена алуминиева обкатка

### Притежател на разрешението за употреба и производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

#### **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

#### **Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 6190 75 84810

#### **Nederland**

CSL Behring BV  
Tel: + 31 85 111 96 00

#### **Eesti**

CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +3726015540

#### **Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

#### **Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

#### **Österreich**

CSL Behring GmbH  
Tel: +43 1 80101 1040

#### **España**

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

#### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 6190 75 84700

**Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

**Italia**

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

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ  
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**

Emmes Biopharma Global s.r.o.  
Tel: +386 41 42 0002

**Slovenská republika**

CSL Behring Slovakia 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

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ /ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

-----

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

**Дозировка:****Проследяване на лечението**

По време на курса на лечението е препоръчително да се определят по подходящ начин нивата на фактор VIII, за да се определи дозата, която трябва да се приложи, и честотата на повторните инжекции. Различните пациенти могат да се различават в отговора си към фактор VIII, като показват различен полуживот и възстановяване. Дозата, изчислявана спрямо телесното тегло, може да се нуждае от коригиране при пациенти с поднормено или наднормено тегло. В случаите на големи хирургични интервенции, е задължително внимателното наблюдаване на заместителната терапия посредством коагулационен тест (плазмена активност на фактор VIII).

Когато се използва едноетапен *in vitro* коагулационен тест, базиран на тромбопластиново време (аРТТ) за определяне на активността на фактор VIII в кръвни проби на пациенти, резултатите за плазмената активност на фактор VIII могат да бъдат значително повлияни, както от типа на аРТТ реагента, така и от референтния стандарт, използван при теста. Също така може да има значителни несъответствия между резултатите, получени посредством

едноетапния коагулационен тест, базиран на aPTT, и хромогенния тест съгласно Европейската фармакопея. Това е особено важно при промяна на лабораторията и/или използваните реагенти при теста.

Плазмената активност на фактор VIII при пациенти, които получават AFSTYLA, трябва да се проследява чрез хромогенен тест или едноетапен коагулационен тест, за да определите дозата, която да се приложи, и честотата на повторните инжекции. Резултатът от хромогенния тест най-точно отразява клиничния хемостатичен потенциал на AFSTYLA и е за предпочитане. Резултатът от едноетапния коагулационен тест показва около 45% по-ниско ниво на активност на фактор VIII в сравнение с резултата от хромогенния тест. Ако се използва едноетапен коагулационен тест, резултатът се умножава с коефициент на преобразуване 2, за да определят нивата на активност на фактор VIII на пациента.

#### Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависят от тежестта на дефицита на фактор от мястото и степента на кръвене, и от клиничното състояние на пациента.

Броят на приложените единици фактор VIII е изразен в международни единици (IU), съгласно настоящия стандарт на СЗО за концентрати на продукти, съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата е изразена или в проценти (спрямо нормална човешка плазма) или, за предпочитане, в международни единици (съгласно Международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Активността на една международна единица (IU) фактор VIII съответства на количеството фактор VIII в един ml нормална човешка плазма.

Оценката на активността се определя чрез тест с хромогенен субстрат.

Пламените нива на фактор VIII могат да се мониторират както чрез тест с хромогенен субстрат така и чрез едноетапен коагулационен тест.

#### *Лечение при необходимост*

Изчислението на необходимата доза фактор VIII се базира на емпирично установения факт, че 1 международна единица (IU) фактор VIII за kg телесно тегло повишава плазмената активност на фактор VIII с 2 IU/dl.

Необходимата доза се определя по следната формула:

Доза (IU) = телесно тегло (kg) x Желано повишение на фактор VIII (IU/dl или % от нормалното) x 0,5 (IU/kg за IU/dl)

Количеството, което трябва да се приложи, и честотата на приложение трябва винаги да бъдат ориентирани към клиничната ефективност във всеки отделен случай.

В случай на последващи хеморагични събития, активността на фактор VIII не трябва да пада под даденото ниво на плазмена активност (в % от нормалното или IU/dl) в съответния период. Следващата таблица може да се използва като насока за дозиране при епизоди на кървене и операции:

Степен на кървене/Видхирургична процедура	Необходимо ниво на фактор VIII (%) (IU/dl)	Честота на прилагане (часове)/Продължителност на лечението (дни)
<b>Кръвоизлив</b>		
Ранна хемартроза, кръвоизлив в мускул или кървене в устната кухина	20 - 40	Повторно инжектиране на всеки 12 до 24 часа. Най-малко за 1 ден, докато, според усещането за болка, епизодът на кървене премине или до заздравяване.
По-екстензивна хемартроза, мускулно кървене или хематом	30 - 60	Повторно инжектиране на всеки 12 до 24 часа за 3-4 дни или повече, докато болката и острото инвалидизиране отзвучат.
Животозастрашаващи кръвоизливи	60 - 100	Повторно инжектиране на всеки 8 до 24 часа, докато опасността премине.
<b>Операция</b>		
Малка операция включително екстракция на зъб	30 - 60	Инжектиране на всеки 24 часа, най-малко 1 ден, до заздравяване на раната.
Голяма операция	80 - 100 (пред- и постоперативно)	Повторно инжектиране на всеки 8 до 24 часа, до достатъчно заздравяване на раната, след това лечение за още най-малко 7 дни, за поддържане на активността на фактор VIII от 30% до 60% (IU/dl).

#### *Профилактика*

Препоръчителната начална схема е от 20 до 50 IU/kg AFSTYLA, прилагани 2 до 3 пъти седмично. Схемата може да се коригира според отговора на пациент.

#### *Педиатрична популация*

Препоръчителната начална схема на лечение при деца (на възраст от 0 до < 12 години) е от 30 до 50 IU на килограм AFSTYLA, прилагани 2 до 3 пъти седмично. По-често прилагане или по-високи дози може да са необходими при деца на възраст < 12 години, за сметка на по-високия клирънс при тази възрастова група.

За юноши на възраст 12 години и повече, препоръките за дозиране са същите като при възрастни.

#### *Старческа възраст*

Клиничните изпитвания на AFSTYLA не включват участници на възраст над 65 години.