

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AFSTYLA 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AFSTYLA 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 100 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 200 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 400 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 1500 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 300 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 400 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 2500 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 500 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 600 I.E./ml rVIII-SingleChain.

Die Aktivität (I.E.) wird unter Verwendung des chromogenen Tests gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt. Die spezifische Aktivität von AFSTYLA beträgt 7400 - 16000 I.E./mg Protein.

AFSTYLA ist ein rekombinanter, einkettiger, humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Bei AFSTYLA wurden im Vergleich zum Faktor VIII-Wildtyp ein Großteil der B-Domäne und 4 Aminosäuren der benachbarten sauren a3-Domäne (Aminosäuren 765-1652) entfernt.

Die neu entstandene Verknüpfung zwischen der schweren und der leichten Kette des Faktors VIII führt zu einer neuen N-Glykosylierungsstelle. AFSTYLA wird als einkettiges Faktor-VIII-Molekül exprimiert, da die in dem Faktor VIII-Wildtyp vorhandene Furin-Spaltstelle zwischen der B-Domäne und der a3-Domäne entfernt wurde.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

AFSTYLA 250, 500 und 1000 I.E. (2,5 ml Lösungsmittel)
Jede Durchstechflasche enthält 17,5 mg (0,76 mmol) Natrium.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 und 3000 I.E. (5 ml Lösungsmittel)
Jede Durchstechflasche enthält 35 mg (1,52 mmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißes oder leicht gelbes Pulver oder bröckelige Masse und klares, farbloses Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

pH: 6,6.-7,3

Osmolalität: 500 – 600 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AFSTYLA sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.

Therapieüberwachung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Injektionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der Faktor VIII-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Recoveries zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in Blutproben des Patienten, können die Ergebnisse der Faktor VIII-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden.

Es können signifikante Unterschiede in den Ergebnissen des aPTT-basierten einstufigen Gerinnungstests und des chromogenen Tests nach Ph.Eur. auftreten, was insbesondere beim Wechsel des Labors und/oder der Test-Reagenzien zu berücksichtigen ist.

Die Faktor VIII- Aktivität im Plasma von Patienten, die mit AFSTYLA behandelt werden, soll entweder unter Verwendung des chromogenen Substrat-Tests oder des einstufigen Gerinnungstests überwacht werden um die Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung festzulegen. Da die mit dem chromogenen Substrat-Test erhaltenen Ergebnisse sehr genau das klinische Gerinnungspotential von AFSTYLA darstellen, ist dieser Test zu bevorzugen.

Der einstufige Gerinnungstest zeigt gegenüber dem chromogenen Substrat-Test einen um 45 % niedrigeren Faktor VIII-Aktivitätsspiegel an. Sofern der einstufige Gerinnungstest verwendet wird, müssen die Werte mit einem Konversionsfaktor von 2 multipliziert werden, um die Faktor-VIII Aktivität des Patienten zu bestimmen.

Dosierung

Die Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Menge des verabreichten Blutgerinnungsfaktors VIII wird in Internationalen Einheiten (I.E.), entsprechend dem gegenwärtigen WHO-Konzentrat Standard für Faktor VIII-Produkte, angegeben. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder vorzugsweise in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) entspricht der Aktivität des Faktor VIII, der in 1 ml normalem Humanplasma enthalten ist.

Die Aktivität wird mit Hilfe des chromogenen Substrat-Tests bestimmt.

Plasma Faktor VIII-Spiegel können über den chromogenen Substrat-Test oder den einstufigen Gerinnungstest kontrolliert werden.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 Internationalen Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

Dosis (I.E.) = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (I.E./dl oder % der Norm) x 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl)

Die Dosierung und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Bei den folgenden Blutungsereignissen soll die Faktor VIII-Aktivität während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Wert (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen. Die folgende Tabelle dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

| Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs | Benötigter Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dl) | Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Dauer der Behandlung (Tage) |
|---|---|---|
| <u>Blutung</u> | | |
| Frühe Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen in der Mundhöhle | 20 - 40 | Wiederholung der Injektion alle 12 bis 24 Stunden. Mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung gestillt bzw. Wundheilung erreicht ist. |
| Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome | 30 - 60 | Wiederholung der Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3-4 Tage oder länger, bis die Schmerzen und die akute Behinderung beseitigt sind. |
| Lebensbedrohliche Blutungen | 60 - 100 | Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefährdung für den Patienten vorüber ist. |
| <u>Chirurgische Eingriffe</u> | | |
| Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion | 30 - 60 | Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist. |
| <u>Größere Eingriffe</u> | 80 - 100 (prä- und postoperativ) | Wiederholung der Injektion alle 8 bis 24 Stunden, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrechterhalten. |

Prophylaxe

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 20 – 50 I.E./kg AFSTYLA 2- bis 3-Mal wöchentlich. Die Dosierung kann je nach dem Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Anfangsdosierung bei Kindern (0 bis < 12 Jahre) beträgt 30 bis 50 I.E. AFSTYLA pro kg Körpergewicht 2 bis 3 Mal wöchentlich. Häufigere oder höhere Dosierungen können bei Kindern unter 12 Jahren erforderlich sein, um die höhere Clearance in dieser Altersgruppe zu berücksichtigen.

Jugendliche ab 12 Jahren erhalten die gleiche Dosierung wie Erwachsene (siehe Kapitel 5.2).

Ältere Menschen

An klinischen Studien mit AFSTYLA waren keine Patienten über 65 Jahren beteiligt.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Das rekonstituierte Produkt sollte mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit, bis maximal 10 ml/min, langsam injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der unter Kapitel 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktionen auf Hamsterprotein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dokumentation der Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten die Bezeichnung und Chargenbezeichnung des angewendeten Produktes eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit

Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei der Anwendung von AFSTYLA möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollen über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z.B. quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotonie und Anaphylaxie.

Bei Patienten mit früheren Überempfindlichkeitsreaktionen sollte eine entsprechende Prämedikation in Betracht gezogen werden.

Im Falle eines Schocks sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.

Inhibitoren

Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Dieses Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten, bleibt aber während des gesamten Lebens weiterhin bestehen, obwohl es nur gelegentlich auftritt.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor-VIII haben.

Labortest zur Überwachung

Falls der einstufige Gerinnungstest verwendet wird, müssen die Ergebnisse mit einem Umrechnungsfaktor von 2 multipliziert werden, um die Faktor VIII-Aktivitätslevel des Patienten zu bestimmen (siehe Kapitel 4.2)

Kardiovaskuläre Ereignisse

Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen

Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 35,0 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,8% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g für einen Erwachsenen.

Kinder und Jugendliche

Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen von Blutgerinnungsfaktor VIII Produkten vom Menschen mit anderen Arzneimitteln berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit Faktor VIII durchgeführt. Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie A bei Frauen gibt es keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit. Daher sollte Faktor VIII in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AFSTYLA hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z.B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Nesselsucht, Kopfschmerzen, quaddelartigen Hautausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Zittern, Erbrechen oder Stridor) wurden unter der Behandlung mit Faktor VIII Produkten selten beobachtet und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich AFSTYLA, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren kann sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifestieren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontakt mit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugte Begriffe). Die Frequenzen in der unten aufgeführten Tabelle wurden in abgeschlossenen klinischen Studien an vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A beobachtet.

Die Häufigkeiten gemäß MedDRA-Konvention der unerwünschten Wirkungen wurde pro Patient berechnet und nach folgender Konvention kategorisiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$,

<1/10); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, <1/100); selten ($\geq 1/10\ 000$, <1/1 000); sehr selten (<1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit und Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank | Nebenwirkungen | Häufigkeit |
|---|-----------------------------------|----------------------|
| Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems | FVIII Inhibition | Gelegentlich (PTPs)* |
| | | Sehr häufig (PUPs)* |
| Erkrankungen des Immunsystems | Überempfindlichkeit | Häufig |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel | Häufig |
| | Taubheitsgefühl | Häufig |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | Ausschlag | Häufig |
| | Hautrötung | Gelegentlich |
| | Pruritus | Gelegentlich |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Fieber | Häufig |
| | Schmerzen an der Injektionsstelle | Gelegentlich |
| | Schüttelfrost | Gelegentlich |
| | Wärmegefühl | Gelegentlich |

* Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine altersbedingten Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen im Auftreten der Nebenwirkungen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Appendix V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einer abgeschlossenen klinischen Studie litt ein Patient, der mehr als das Doppelte der vorgeschriebenen Dosis von AFSTYLA erhielt, unter Schwindel, Hitzegefühl und Juckreiz. Dies wurde aber nicht AFSTYLA, sondern der Ko-Medikation eines Schmerzmittels zugeschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII.
ATC-Code: B02BD02

Wirkmechanismus

AFSTYLA (INN: Lonoctocog alfa) ist ein rekombinantes, humanes Protein, das den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII, der zu einer wirkungsvollen Blutstillung benötigt wird, ersetzt. AFSTYLA ist ein einkettiges Polypeptid mit einer verkürzten B-Domäne-, die eine kovalente Verbindung der schweren und leichten Kette des Faktor VIII erlaubt.

AFSTYLA weist eine höhere Affinität zum von Willebrand Faktor (vWF) auf im Vergleich zum Volllängen-rFVIII. VWF stabilisiert Faktor VIII und verhindert dessen Abbau. Aktiviertes AFSTYLA hat eine Aminosäuresequenz, die dem endogenen FVIIIa entspricht.

Pharmakodynamische Wirkungen

Der Faktor VIII / von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor. Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor X aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnselbildung kann erfolgen.

Hämophilie A ist eine geschlechtsspezifische erbliche Blutgerinnungsstörung aufgrund erniedrigter Faktor VIII-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder als Folge eines Unfalls oder chirurgischer Traumata, zu schweren Blutungen in Gelenke, Muskeln oder innere Organe. Durch eine Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel angehoben, wobei eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und Behebung der Blutungsneigung herbeigeführt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene und Jugendliche Altersgruppe von 12 bis 65 Jahren

Studie 1001 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit unter Prophylaxe zur Prävention von Blutungsereignissen, die hämostatische Wirksamkeit in der Kontrolle von Blutungsereignissen sowie während operativer Eingriffe. Die Studie umfasste 175 bereits vorbehandelte Patienten (12 bis 65 Jahre alt) mit schwerer Hämophilie A (1 Patient mit >60 Jahre war eingebunden), die insgesamt 14.306 Expositionstage mit rVIII-SingleChain akkumulierten. Kein Patient entwickelte Hemmkörper oder zeigte eine anaphylaktische Reaktion

Prophylaxe:

Von den insgesamt 146 Teilnehmern unter Prophylaxebehandlung (mediane ABR, 1,14 (Interquartilbereich: 0,0, 4,2)) erhielten 79 (54 %) die dreimal wöchentliche Dosierung bzw. 47 (32 %) die zweimal wöchentliche Dosierung. Patienten unter Prophylaxe mit zwei- und dreimal wöchentlicher Gabe erhielten eine mediane Dosis von 35 und 30 I.E./kg pro Injektion. Das entspricht einem medianen jährlichen Verbrauch über alle Prophylaxe-Behandlungen von 4,283 I.E./kg im Jahr.

Behandlung von Blutungen:

Von den in Studie 1001 beobachteten 848 Blutungsereignissen konnten 93,5 % mit 2 oder weniger Injektionen kontrolliert werden. Die mediane der Dosis zur Behandlung von Blutungsereignissen betrug 34,7 I.E./kg.

Perioperative Prophylaxe:

Im Rahmen der Studie 1001 wurden insgesamt 16 schwere Operationen an 13 Teilnehmern durchgeführt und untersucht. Die hämostatische Wirksamkeit von rVIII-SingleChain wurde im Rahmen der chirurgischen Prophylaxe bei allen Operationen als ausgezeichnet oder gut beurteilt. Kein Teilnehmer < 18 Jahren war in die Operationsgruppe eingeschlossen.

Pädiatrische Altersgruppe < 12 Jahre

Die Studie 3002 umfasste insgesamt 84 vorbehandelte Patienten (im Alter von <12 Jahren) (35 Patienten < 6 Jahre; 49 Patienten zwischen 6 und 12 Jahren). Die Studienteilnehmer erreichten insgesamt 5.239 Expositionstage mit rVIII-SingleChain. Kein Patient entwickelte Hemmkörper oder zeigte eine anaphylaktische Reaktion.

Individualisierte Prophylaxe:

Von insgesamt 81 Patienten unter Prophylaxe (mediane ABR 3,69 (Interquartilbereich: 0,00, 7,20)) erhielten 43 (53 %) eine zweimal wöchentliche Behandlung und 25 (31 %) Patienten eine dreimal wöchentliche Behandlung. Patienten unter Prophylaxe mit zwei- und dreimal wöchentlicher Gabe erhielten eine mediane Dosis von 35 und 32 I.E./kg pro Injektion. Das entspricht einem medianen jährlichen Verbrauch über alle Prophylaxe-Behandlungen von 4,109 I.E./kg im Jahr.

Behandlung von Blutungen:

Von den 347 Blutungsereignissen, die während der Studie 3002 beobachtet wurden, konnten 95,7 % mit zwei oder weniger Injektionen kontrolliert werden. Die mediane Dosis zur Behandlung eines Blutungsereignisses betrug 27,6 I.E./kg.

In die Verlängerungsstudie 3001 wurden 222 vorbehandelte Patienten (67 Patienten < 12 Jahre alt) eingeschlossen. Die durchschnittliche Anzahl (SD) der Expositionstage von PTPs in dieser Studie betrug 341,9 (135,48). Insgesamt erreichten 212 Teilnehmer (95,5 %) > 100 Expositionstage. In dieser Verlängerungsstudie wurden keine neuen Signale oder Bedenken bezüglich der Sicherheit identifiziert.

Die Ergebnisse waren bezüglich der Wirksamkeit vergleichbar mit denen aus früheren Studien.

Bisher unbehandelte Patienten (PUPs)

In die Studie 3001 wurden insgesamt 24 PUPs mit einem medianen Alter von 1,0 Jahr (Bereich: 0 bis 5 Jahre) eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erreichten insgesamt 5909 Expositionstage mit rVIII-SingleChain (durchschnittlich (SD): 245,5 (161,56) Expositionstage).

Individualisierte Prophylaxe: Insgesamt erhielten 23 PUPs während der Studie eine prophylaktische Behandlung (11 Teilnehmer wechselten von der On-Demand-Gruppe). Unter der Prophylaxe betrug die mediane ABR 1,84 (Bereich: 0,0 bis 23,6), die mediane AsBR betrug 0,88 (Bereich: 0,0 bis 19,7).

Behandlung von Blutungen: Von den 315 beobachteten Blutungsereignissen, die behandelt wurden (eine schwere Blutung), wurden 88,9 % mit 2 oder weniger Injektionen kontrolliert.

Daten zur Immuntoleranzinduktion (ITI) wurden von Patienten mit Hämophilie A erhoben, die Inhibitoren gegen FVIII entwickelten.

Zu beachten ist, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR) zwischen verschiedenen Faktorkonzentrationen und verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene

Die Pharmakokinetik (PK) von AFSTYLA wurde nach einer intravenösen Injektion einer Einzeldosis von 50 I.E./kg an 81 vorbehandelten erwachsenen Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren, mit diagnostizierter schwerer Hämophilie A (<1% endogene FVIII Aktivität) erhoben. Die PK-Parameter stützten sich auf die durch den chromogenen Substrat-Test gemessene Plasmafaktor-VIII-Aktivität (für Abweichungen in der mit einstufigem Gerinnungstest gemessenen Faktor VIII-Aktivität – siehe Kapitel 4.2). Das 3 bis 6 Monate nach der initialen PK-Bewertung erhaltene PK-Profil war mit dem nach der ersten Dosis erhaltenen Profil vergleichbar.

Pharmakokinetische Parameter nach einer Einzelinjektion von 50 I.E./kg AFSTYLA – Chromogener Test:

| PK Parameter | rVIII-einkettig 50 I.E./kg (N=81) Durchschnittlich (CV%) Median (Min,Max) |
|----------------------------------|--|
| IR (I.E./dl)/(I.E./kg) | 2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90) |
| C _{max} (I.E./dl) | 106 (18,1) 106 (62,4; 151) |
| AUC _{0-inf} (I.E.*h/dl) | 1960 (33,1) 1910 (932; 4090) |
| t _{1/2} (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 _{ss} (ml/kg) | 55,2 (20,8) 53,2 (32,4; 99,6) |

IR = inkrementelle Recovery 30 min nach Injektion; C_{max} = maximale Plasmakonzentration; AUC_{0-inf} = Fläche unter der Faktor VIII-Aktivität-Zeit-Kurve extrapoliert bis unendlich; t_{1/2} = terminale Eliminationshalbwertszeit; MRT = Mittlere Verweildauer; CL = an das Körpergewicht angepasste Clearance mit N = 80; V_{ss} = an das Körpergewicht angepasste Volumenverteilung im Gleichgewicht (steady state).

IR und C_{max} sind Baseline korrigiert, während alle anderen Werte nicht Baseline-korrigiert sind mit N = 81

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik (PK) von AFSTYLA wurde an 10 vorbehandelten Jugendlichen (12 bis <18 Jahre) und 39 vorbehandelten Kindern (0 bis <12 Jahre) nach einer intravenösen Einzelgabe von 50 I.E./kg bestimmt. Bei allen Patienten wurde zuvor schwere Hämophilie A diagnostiziert (< 1% endogene Faktor VIII Aktivität).

Die PK-Parameter stützen sich auf die durch den chromogenen Substrat-Test ermittelte Faktor VIII-Aktivität (bezüglich der Diskrepanz zur Bestimmung mit einstufigem Gerinnungstest siehe Kapitel 4.2).

Vergleich der pharmakokinetischen Parameter innerhalb der angegebenen

Altersklassen nach einer Einzelinjektion von 50 I.E. AFSTYLA/kg - Chromogener Test:

| PK Parameter | 0 bis <6 Jahre (N=20) Durchschnittlich (CV%) Median (Min,Max) | 6 bis <12 Jahre (N=19) Durchschnittlich (CV%) Median (Min,Max) | 12 bis <18 Jahre (N=10) Durchschnittlich (CV%) Median (Min,Max) |
|----------------------------------|---|--|---|
| IR (I.E./dl)/(I.E./kg) | 1,60 (21,1) 1,55 (1,18; 2,76) | 1,66 (19,7) 1,69 (0,92; 2,35) | 1,69 (24,8) 1,76 (0,88; 2,44) |
| C _{max} (I.E./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 _{0-inf} (I.E.*h/dl) | 1080 (31,0) 985 (561; 2010) | 1170 (26,3) 1120 (641; 1810) | 1540 (36,5) 1520 (683; 2380) |
| t _{1/2} (h) | 10,4 (28,7) 10,1 (5,19; 17,8) | 10,2 (19,4) 10,0 (6,92; 14,8) | 14,3 (33,3) 13,5 (6,32; 23,8) |
| 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 _{ss} (ml/kg) | 71,0 (11,8) 70,7 (57,3; 88,3) | 67,1 (22,3) 64,9 (44,3; 111) | 68,5 (29,9) 62,0 (45,9; 121) |

IR = inkrementelle Recovery 30 min nach Injektion; C_{max} = maximale Plasmakonzentration; AUC_{0-inf} = Fläche unter der Faktor VIII-Aktivität-Zeit-Kurve extrapoliert bis unendlich; t_{1/2} = Eliminationshalbwertszeit; MRT = Mittlere Verweildauer; CL = an das Körpergewicht angepasste Clearance; V_{ss} = an das Körpergewicht angepasste Volumenverteilung im Gleichgewicht (steady state).

IR und C_{max} sind Baseline korrigiert, während alle anderen Werte nicht Baseline-korrigiert sind

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität von Einzeldosen oder wiederholten Gaben, lokalen Verträglichkeit und Thrombogenität zeigen keine spezielle Gefährdung für Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver

L-Histidin
Polysorbat 80
Calciumchlorid Dihydrat
Natriumchlorid
Saccharose

Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden, außer mit den in den Abschnitten 2 und 6.5 aufgeführten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität für 48 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25 °C) gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

Nicht einfrieren. In der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

AFSTYLA kann bei Raumtemperatur, die 25 °C nicht übersteigen darf, einmalig für einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten innerhalb der auf dem Karton und dem Flaschenetikett angegebenen Haltbarkeitsfrist aufbewahrt werden. Nachdem das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Notieren Sie bitte das Datum des Beginns der Raumtemperatur-Lagerung auf dem Produktkarton.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AFSTYLA 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (250 I.E.) in einer 6 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer orangen Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).

2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (500 I.E.) in einer 6 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer blauen Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).

2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (1000 I.E.) in einer 6 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer grünen Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).

2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (1500 I.E.) in einer 10 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer türkisen Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).

5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (2000 I.E.) in einer 10 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer lila Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).

5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (2500 I.E.) in einer 10 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer hellgrauen Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).

5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Pulver (3000 I.E.) in einer 10 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer gelben Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).

5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

Packungsgrößen

Eine Packung mit 250, 500 oder 1000 I.E. enthält:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver
- 1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

- 1 Einmalspritze 5 ml
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer
- 1 unsteriles Pflaster

Eine Packung mit 1500, 2000, 2500 oder 3000 I.E. enthält:

- 1 Durchstechflasche mit Pulver
- 1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

- 1 Einmalspritze 10 ml
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer
- 1 unsteriles Pflaster

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

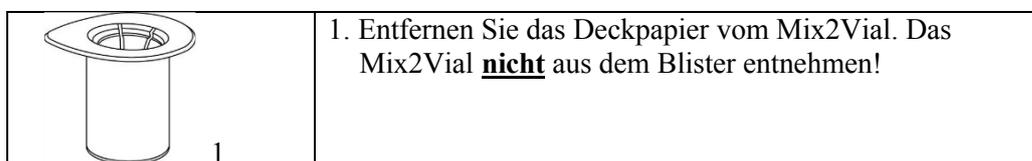
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

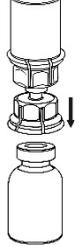
Allgemeine Hinweise

- Die Lösung sollte fast farblos, klar oder leicht opaleszent sein. Das rekonstituierte Produkt sollte nach der Filtration/Entnahme (siehe unten) vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden.
- Verwenden Sie keine sichtbar trüben Lösungen oder Lösungen, die Flocken oder Partikel aufweisen.
- Zubereitung und Entnahme müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Zubereitung und Anwendung

Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Pulverflaschen entfernen und die Stopfen mit einer antiseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.



| | |
|---|---|
|  <p style="text-align: right;">2</p> | <p>2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und die blaue Seite des Adapters voran senkrecht nach unten in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstecken.</p> |
|  <p style="text-align: right;">3</p> | <p>3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird.</p> |
|  <p style="text-align: right;">4</p> | <p>4. Die Pulverflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn der transparenten Seite senkrecht nach unten in den Stopfen der Pulverflasche einstecken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Pulverflasche über.</p> |
|  <p style="text-align: right;">5</p> | <p>5. Mit der einen Hand die Pulverseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.</p> |
|  <p style="text-align: right;">6</p> | <p>6. Die Pulverflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.</p> |
|  <p style="text-align: right;">7</p> | <p>7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Pulverflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden, indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt und die Luft in die Pulverflasche injiziert.</p> |

Aufziehen der Lösung und Verabreichung

| | |
|---|--|
|  | <p>8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.</p> |
|  | <p>9. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange in ihrer Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial-Adapter gegen den Uhrzeigersinn abdrehen.</p> |

Zur Injektion von AFSTYLA wird empfohlen, die mitgelieferten Anwendungssets zu verwenden, da sonst Behandlungsfehler als Folge der Anhaftung von Faktor VIII an der inneren Oberfläche einiger Injektionsbestecke auftreten können.

Sorgfältig darauf achten, dass kein Blut in die mit Produkt gefüllte Spritze gelangt, da ein Risiko besteht, dass das Blut in der Spritze gerinnt und dadurch dem Patienten Fibringerinnsel verabreicht werden.

Die AFSTYLA Lösung darf nicht verdünnt werden.

Die Lösung sollte über eine getrennte Injektions-/Infusionsleitung durch langsame intravenöse Injektion mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit, bis maximal 10 ml/min, injiziert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04.01.2017

Datum der letzten Verlängerung: 20 August 2021

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNG ODER EINSCHRÄNKUNG FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (PSURs)**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung (MAH) für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel 250 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AFSTYLA 250 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF (E)

Lonoctocog alfa 250 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Polysorbat 80, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid, Saccharose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 250 I.E. Lonoctocog alfa (100 I.E./ml nach Rekonstitution)
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (5 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
Kann einmalig für die Dauer von 3 Monaten bei Raumtemperatur bis zu 25 °C gelagert werden.
Die Flaschen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1158/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AFSTYLA 250 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Durchstechflasche mit Pulver 250 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

AFSTYLA 250 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel 500 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AFSTYLA 500 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF (E)

Lonoctocog alfa 500 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Polysorbat 80, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid, Saccharose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 500 I.E. Lonoctocog alfa (200 I.E./ml nach Rekonstitution)
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (5 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
Kann einmalig für die Dauer von 3 Monaten bei Raumtemperatur bis zu 25 °C gelagert werden.
Die Flaschen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1158/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AFSTYLA 500 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Durchstechflasche mit Pulver 500 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

AFSTYLA 500 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel 1000 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AFSTYLA 1000 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF (E)

Lonoctocog alfa 1000 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Polysorbat 80, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid, Saccharose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 1000 I.E. Lonoctocog alfa (400 I.E./ml nach Rekonstitution)
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (5 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
Kann einmalig für die Dauer von 3 Monaten bei Raumtemperatur bis zu 25 °C gelagert werden.
Die Flaschen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1158/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AFSTYLA 1000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Durchstechflasche mit Pulver 1000 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

AFSTYLA 1000 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel 1500 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AFSTYLA 1500 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF (E)

Lonoctocog alfa 1500 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Polysorbat 80, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid, Saccharose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 1500 I.E. Lonoctocog alfa (300 I.E./ml nach Rekonstitution)
1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (10 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
Kann einmalig für die Dauer von 3 Monaten bei Raumtemperatur bis zu 25 °C gelagert werden.
Die Flaschen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1158/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AFSTYLA 1500 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Durchstechflasche mit Pulver 1500 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

AFSTYLA 1500 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel 2000 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AFSTYLA 2000 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF (E)

Lonoctocog alfa 2000 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Polysorbat 80, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid, Saccharose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 2000 I.E. Lonoctocog alfa (400 I.E./ml nach Rekonstitution)
1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (10 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
Kann einmalig für die Dauer von 3 Monaten bei Raumtemperatur bis zu 25 °C gelagert werden.
Die Flaschen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1158/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AFSTYLA 2000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Durchstechflasche mit Pulver 2000 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

AFSTYLA 2000 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel 2500 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AFSTYLA 2500 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF (E)

Lonoctocog alfa 2500 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Polysorbat 80, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid, Saccharose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 2500 I.E. Lonoctocog alfa (500 I.E./ml nach Rekonstitution)
1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (10 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
Kann einmalig für die Dauer von 3 Monaten bei Raumtemperatur bis zu 25 °C gelagert werden.
Die Flaschen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1158/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AFSTYLA 2500 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Durchstechflasche mit Pulver 2500 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

AFSTYLA 2500 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel 3000 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AFSTYLA 3000 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa (rekombinanter Blutgerinnungsfaktor VIII)

2. WIRKSTOFF (E)

Lonoctocog alfa 3000 I.E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: L-Histidin, Polysorbat 80, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid, Saccharose

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
1 Durchstechflasche mit Pulver: 3000 I.E. Lonoctocog alfa (600 I.E./ml nach Rekonstitution)
1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze (10 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren.
Kann einmalig für die Dauer von 3 Monaten bei Raumtemperatur bis zu 25 °C gelagert werden.
Die Flaschen in der Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/16/1158/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

AFSTYLA 3000 I.E.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Durchstechflasche mit Pulver 3000 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

AFSTYLA 3000 I.E., Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonoctocog alfa
Zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
Etikett der Flasche mit Lösungsmittel 2,5ml und 5ml

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Wasser für Injektionszwecke

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

2,5 ml [zur Zubereitung der Stärken 250/500/1000 I.E.]

5 ml [zur Zubereitung der Stärken 1500/2000/2500/3000 I.E.]

6. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUßEREN UMHÜLLUNG
Faltschachtel Set zur Anwendung (innere Packung)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Set zur Anwendung

2. WIRKSTOFF (E)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

5. HINWEISE ZUR UND ARTE(EN) DER ANWENDUNG

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

-CSL Behring-

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

AFSTYLA 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
AFSTYLA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
AFSTYLA 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
AFSTYLA 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
AFSTYLA 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
AFSTYLA 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
AFSTYLA 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Lonococog alfa (rekombinanter, einkettiger Blutgerinnungsfaktor VIII)

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie oder Ihr Kind mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen oder Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist AFSTYLA und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Anwendung von AFSTYLA beachten?
3. Wie ist AFSTYLA anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist AFSTYLA aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist AFSTYLA und wofür wird es angewendet?

AFSTYLA ist ein humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der mittels rekombinanter DNS Technologie hergestellt wird. Der Wirkstoff in AFSTYLA ist Lonococog alfa.

AFSTYLA dient zur Behandlung und Vorbeugung von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

Faktor VIII ist ein Protein, das für die Blutgerinnung benötigt wird. Patienten mit Hämophilie A fehlt dieser Faktor, so dass ihr Blut nicht so schnell gerinnen kann wie es sollte, wodurch sie ein erhöhtes Risiko für Blutungen haben. Mit AFSTYLA wird der fehlende Faktor VIII im Blut des Hämophilie A Patienten ersetzt, so dass ihr Blut normal gerinnen kann.

AFSTYLA kann in allen Altersklassen eingesetzt werden.

2. Was sollten Sie oder Ihr Kind vor der Anwendung von AFSTYLA beachten?

AFSTYLA darf nicht angewendet werden,

- wenn der AFSTYLA-Patient allergisch gegen AFSTYLA oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist.
- wenn der AFSTYLA-Patient allergisch gegen Hamsterproteine ist.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Dokumentation der Anwendung

Es wird dringend empfohlen, jedes Mal, wenn Sie AFSTYLA erhalten, den Namen und die Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um die verwendeten Chargen zurückverfolgen zu können.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie AFSTYLA anwenden.

- Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterprotein (siehe auch "AFSTYLA darf nicht angewendet werden"). **Falls Symptome einer allergischen Reaktion auftreten, beenden Sie die Anwendung des Medikaments sofort und suchen Sie Ihren Arzt auf. Ihr Arzt sollte Sie über Frühzeichen von allergischen Reaktionen informieren.** Diese umfassen quaddelartigen Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Blutdruckabfall und Anaphylaxie (eine schwerwiegende allergische Reaktion, die schwere Atembeschwerden und Schwindel verursacht).
- Die Bildung von **Inhibitoren** (Antikörpern) ist eine bekannte Komplikation, die während der Behandlung mit allen Arzneimitteln mit Faktor VIII auftreten kann. Diese Inhibitoren, insbesondere in hohen Konzentrationen, verhindern eine ordnungsgemäße Wirkung des Arzneimittels. Sie oder Ihr Kind werden sorgfältig auf das Entstehen von Inhibitoren überwacht. Falls Ihre Blutungen bzw. die Ihres Kindes mit AFSTYLA nicht kontrolliert werden können, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.
- Wenn Sie oder Ihr Kind an einer Herzerkrankung leiden oder bei Ihnen das Risiko einer Herzerkrankung vorliegt, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.
- Falls ein zentralvenöser Katheter (ZVK zur Injektion von AFSTYLA) genutzt wird, sollte das Risiko von Komplikationen von Ihrem Arzt in Betracht gezogen und mit Ihnen besprochen werden. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Katheters, Bakterien im Blut (Bakteriämie), sowie die Bildung eines Katheter-bedingten Blutgerinnsels (Thrombose) in einem Blutgefäß.

Anwendung von AFSTYLA zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

- Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.
- AFSTYLA sollte in der Schwangerschaft und Stillzeit nur angewendet werden, wenn es unbedingt erforderlich ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AFSTYLA hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

AFSTYLA enthält Natrium

AFSTYLA enthält bis zu 35,0 mg Natrium (Hauptbestandteil des Koch- / Speisesalzes) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 1,8% der empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme für einen Erwachsenen.

3. Wie ist AFSTYLA anzuwenden?

Ihre Behandlung sollte von einem Arzt begonnen und überwacht werden, der Erfahrung in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen hat.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau wie in dieser Packungsbeilage beschrieben bzw. genau nach der mit Ihrem Arzt getroffenen Absprache an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die benötigte Menge an AFSTYLA für Sie oder Ihr Kind sowie die Behandlungsdauer hängen ab von:

- dem Schweregrad Ihrer Erkrankung
- der Lokalisation und dem Ausmaß der Blutung
- Ihrem Gesundheitszustand und Ihrem Ansprechen auf die Behandlung
- Ihrem Körpergewicht

Folgen Sie den Anweisungen Ihres Arztes.

Zubereitung und Anwendung

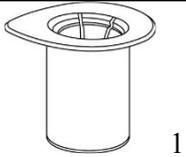
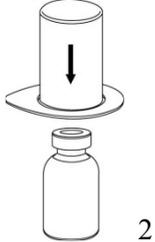
Allgemeine Hinweise

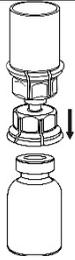
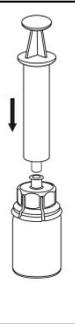
- Das Pulver muss unter keimarmen (aseptischen) Bedingungen mit dem Lösungsmittel gemischt und aus der Flasche aufgezogen werden.
- AFSTYLA darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln, außer den unter Abschnitt 6 aufgeführten Lösungsmitteln, gemischt werden.
- Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, gelb bis farblos sein, d.h. sie kann leicht schillern, wenn sie gegen das Licht gehalten wird, darf aber keine deutlich sichtbaren Partikel enthalten. Die Lösung sollte nach der Filtration oder dem Aufziehen in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung erneut überprüft werden. Lösungen, die sichtbar trübe sind oder Niederschläge oder Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden.
- Nicht gebrauchtes Produkt und Abfallmaterial sollte fachgerecht, gemäß den lokalen Anforderungen und den Anweisungen Ihres Arztes, entsorgt werden.

Rekonstitution und Anwendung

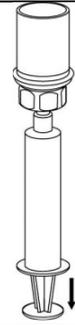
Stellen Sie sicher, dass das AFSTYLA Pulver und das Lösungsmittel auf Raum- oder Körpertemperatur erwärmt wurde, ohne die Flaschen zu öffnen. Lassen Sie dazu die beiden Flaschen entweder ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen oder halten Sie sie ein paar Minuten in Ihren Händen. Setzen Sie die Flaschen nicht direkter Hitze aus. Die Flaschen sollen nicht über Körpertemperatur (37 °C) erwärmt werden.

Entfernen Sie dann vorsichtig die Plastikabdeckungen der Flaschen. Wischen Sie die freiliegenden Teile der Stopfen mit einem Alkoholtupfer ab und lassen Sie diese trocknen, bevor Sie die Mix2Vial Packung (enthält das Filter Transfer Set) öffnen. Befolgen Sie dann die nachstehenden Anweisungen.

| | |
|--|--|
|  1 | 1. Entfernen Sie das Deckpapier vom Mix2Vial. Das Mix2Vial nicht aus dem Blister entnehmen! |
|  2 | 2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und die blaue Seite des Adapters voran senkrecht nach unten in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstecken. |
|  3 | 3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird. |

| | |
|---|---|
|  <p>4</p> | <p>4. Die Pulverflasche auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn der transparenten Seite senkrecht nach unten in den Stopfen der Pulverflasche einstecken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Pulverflasche über.</p> |
|  <p>5</p> | <p>5. Mit der einen Hand die Pulverseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.</p> |
|  <p>6</p> | <p>6. Die Pulverflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.</p> |
|  <p>7</p> | <p>7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Pulverflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden, indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt und die Luft in die Pulverflasche injiziert.</p> |

Aufziehen der Lösung und Verabreichung

| | |
|--|--|
|  <p>8</p> | <p>8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System umdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.</p> |
|  <p>9</p> | <p>9. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange in ihrer Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial-Adapter gegen den Uhrzeigersinn abdrehen.</p> |

Verwenden Sie das beiliegende Venenpunktionsbesteck, führen Sie die Nadel in eine Vene ein. Lassen Sie das Blut bis zum Ende des Schlauchs fließen. Befestigen Sie die Spritze an dem Luer-Ende des

Venenpunktionsbestecks. **Injizieren Sie die Lösung langsam in die Vene (mit einer für Sie angenehmen Geschwindigkeit, bis maximal 10 ml/min)** entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes. Achten Sie sorgfältig darauf, dass kein Blut in die mit Produkt gefüllte Spritze gelangt.

Beobachten Sie sich auf jegliche sofort eintretende Überempfindlichkeitsreaktion. Wenn eine Nebenwirkung auftritt, die mit der Verabreichung von AFSTYLA in Zusammenhang gebracht werden könnte, müssen Sie die Injektion abbrechen (siehe auch Abschnitt 2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

AFSTYLA kann bei Kindern und Jugendlichen aller Altersgruppen angewendet werden. Bei Kindern (unter 12 Jahren) können höhere Dosierungen oder häufigere Injektionen erforderlich sein. Kinder über 12 Jahre können die gleiche Dosis wie Erwachsene verwenden.

Wenn Sie eine größere Menge von AFSTYLA angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr AFSTYLA injiziert haben als Sie sollten, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von AFSTYLA vergessen haben

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben. Wenden Sie sofort die nächste Dosis an und verfahren Sie entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes.

Wenn Sie die Anwendung von AFSTYLA abbrechen

Wenn Sie die Anwendung von AFSTYLA beenden, sind Sie möglicherweise nicht länger gegen Blutungen geschützt oder eine bestehende Blutung kann nicht gestoppt werden. Unterbrechen Sie die Anwendung von AFSTYLA nicht, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch AFSTYLA Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bitte beenden Sie die Anwendung des Arzneimittels sofort und informieren Sie Ihren Arzt, wenn:

- **Sie Symptome einer allergischen Reaktion feststellen**
Allergische Reaktionen können die folgenden Symptome einschließen:
Nesselsucht, Hautausschlag am ganzen Körper (generalisierte Urtikaria), Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, niedriger Blutdruck und Anaphylaxie (eine schwerwiegende Reaktion, die schwere Atembeschwerden oder Schwindel verursacht). Falls dies passiert, beenden Sie die Anwendung des Arzneimittels sofort und informieren Sie Ihren Arzt.
- **Sie feststellen, dass das Medikament nicht mehr zuverlässig wirkt** (Blutung kann nicht gestoppt werden)
Bei Kindern, die zuvor noch nicht mit Faktor VIII behandelt wurden, kommt es sehr häufig (bei mehr als 1 von 10 Patienten) zur Bildung von Inhibitor-Antikörpern (siehe Abschnitt 2.). Bei Patienten, die bereits mit Faktor VIII behandelt wurden (mehr als 150 Behandlungstage) tritt dies nur gelegentlich auf (bei weniger als 1 von 100 Patienten). Wenn Sie oder Ihr Kind mit dem Arzneimittel Inhibitoren (Antikörper) entwickelt haben, können Ihre Arzneimittel bzw. die Ihres Kindes möglicherweise nicht mehr richtig wirken und es kommt zu unstillbaren Blutungen. Wenn dies eintritt, sollten Sie sofort Ihren Arzt kontaktieren.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden häufig beobachtet (kann bis zu 1 von 10 Patienten betreffen):

- Taubheitsgefühl und Kribbeln (Parästhesie)
- Hautausschlag

- Fieber

Die folgenden Nebenwirkungen traten gelegentlich auf (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen):

- Juckreiz
- Hautrötung
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Schüttelfrost
- Hitzegefühl

Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Es wurden keine altersbedingten Unterschiede bei den Nebenwirkungen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das Medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist AFSTYLA aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).
- Vor der Auflösung kann das AFSTYLA Pulver innerhalb des auf dem Umkarton und Etikett angegebenen Haltbarkeitsdatums für einen einmaligen Zeitraum von nicht mehr als 3 Monaten bei Raumtemperatur (unter 25 °C) gelagert werden. Bitte notieren Sie das Datum, an dem Sie die Lagerung bei Raumtemperatur beginnen, auf dem Umkarton.
- Nachdem das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank zurückgelegt werden.
- Nicht einfrieren.
- Die Durchstechflasche in der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Das gelöste Produkt sollte möglichst sofort verbraucht werden.
- Falls das gelöste Produkt nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für die Lagerungsdauer und die Lagerungsbedingungen vor Anwendung beim Anwender.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was AFSTYLA enthält

Der Wirkstoff ist:

250 I.E. pro Durchstechflasche, nach Zubereitung mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 100 I.E./ml Lonococog alfa.

500 I.E. pro Durchstechflasche, nach Zubereitung mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 200 I.E./ml Lonococog alfa.

1000 I.E. pro Durchstechflasche, nach Zubereitung mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 400 I.E./ml Lonococog alfa.

1500 I.E. pro Durchstechflasche, nach Zubereitung mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 300 I.E./ml Lonococog alfa.

2000 I.E. pro Durchstechflasche, nach Zubereitung mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 400 I.E./ml Lonococog alfa.

2500 I.E. pro Durchstechflasche, nach Zubereitung mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 500 I.E./ml Lonococog alfa.

3000 I.E. pro Durchstechflasche, nach Zubereitung mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 600 I.E./ml Lonococog alfa.

Die sonstigen Bestandteile sind:

L-Histidin, Polysorbat 80, Calciumchlorid-Dihydrat, Natriumchlorid (siehe letzter Absatz von Abschnitt 2), Saccharose

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

Wie AFSTYLA aussieht und Inhalt der Packung

AFSTYLA ist ein weißes oder blass gelbes Pulver oder bröckelige Masse und wird mit klarem, farblosem Wasser für Injektionszwecke geliefert.

Die zubereitete Lösung sollte klar bis leicht opaleszent, gelb bis farblos sein, d.h. sie kann leicht schillern, wenn sie gegen das Licht gehalten wird. Sie darf jedoch keine deutlich sichtbaren Partikel enthalten.

Packungsgrößen

Eine Packung mit 250, 500 oder 1000 I.E. enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver

1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze (5 ml)

1 Venenpunktionsbesteck

2 Alkoholtupfer

1 unsteriles Pflaster

Eine Packung mit 1500, 2000, 2500 oder 3000 I.E. enthält:

1 Durchstechflasche mit Pulver

1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Filter Transfer Set 20/20

Eine innere Faltschachtel enthält:

1 Einmalspritze (10 ml)

1 Venenpunktionsbesteck

2 Alkoholtupfer

1 unsteriles Pflaster

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Übersicht Pulverflaschen:

| | |
|-----------|---|
| 250 I.E. | Durchstechflasche mit einem Gummistopfen, einer <i>orange</i> Kunststoff Scheibe und einer grün gestreiften Aluminium Kappe |
| 500 I.E. | Durchstechflasche mit einem Gummistopfen, einer <i>blauen</i> Kunststoff Scheibe und einer grün gestreiften Aluminium Kappe |
| 1000 I.E. | Durchstechflasche mit einem Gummistopfen, einer <i>grünen</i> Kunststoff Scheibe und einer grün gestreiften Aluminium Kappe |
| 1500 I.E. | Durchstechflasche mit einem Gummistopfen, einer <i>türkisen</i> Kunststoff Scheibe und einer grün gestreiften Aluminium Kappe |
| 2000 I.E. | Durchstechflasche mit einem Gummistopfen, einer <i>lila</i> Kunststoff Scheibe und einer grün gestreiften Aluminium Kappe |

| | |
|-----------|---|
| 2500 I.E. | Durchstechflasche mit einem Gummistopfen, einer <i>hellgrauen</i> Kunststoff Scheibe und einer grün gestreiften Aluminium Kappe |
| 3000 I.E. | Durchstechflasche mit einem Gummistopfen, einer <i>gelben</i> Kunststoff Scheibe und einer grün gestreiften Aluminium Kappe |

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

Hrvatska

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

România

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

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

Κόπος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Slovenija

Emmes Biopharma Global s.r.o.-podružnica v Sloveniji
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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM/YYYY}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Therapieüberwachung

Zur Festlegung der benötigten Dosis und Injektionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der Faktor VIII-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Recoveries zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in Blutproben des Patienten, können die Ergebnisse der Faktor VIII-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden.

Es können signifikante Unterschiede in den Ergebnissen des aPTT-basierten einstufigen Gerinnungstests und des chromogenen Tests nach Ph.Eur. auftreten, was insbesondere beim Wechsel des Labors und/oder der Test-Reagenzien zu berücksichtigen ist.

Die Faktor VIII- Aktivität im Plasma von Patienten, die mit AFSTYLA behandelt werden, soll entweder unter Verwendung des chromogenen Substrat-Tests oder des einstufigen Gerinnungs-Tests überwacht werden, um die Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung einzustellen. Da die mit dem chromogenen Substrat-Test erhaltenen Ergebnisse sehr genau das klinische Gerinnungspotential von AFSTYLA darstellen, ist dieser Test bevorzugt. Der einstufige Gerinnungstest zeigt gegenüber dem chromogenen Substrat-Test einen um 45 % niedrigeren Faktor VIII-Aktivitätsspiegel an. Sofern der einstufige Gerinnungstest verwendet wird, müssen die Werte mit einem Umrechnungsfaktor von 2 multipliziert werden, um die Faktor-VIII Aktivität des Patienten zu bestimmen.

Dosierung

Die Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Menge des verabreichten Blutgerinnungsfaktors VIII wird in Internationalen Einheiten (I.E.), entsprechend dem gegenwärtigen WHO-Konzentrat Standard für Faktor VIII-Produkte, angegeben. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder in vorzugsweise Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) entspricht der Aktivität des Faktor VIII, der in 1 ml normalem Humanplasma enthalten ist.

Die Aktivität wird mit Hilfe des chromogenen Substrat-Tests bestimmt. Plasma Faktor VIII-Spiegel können über den chromogenen Substrat-Test oder den einstufigen Gerinnungstest kontrolliert werden.

Bedarfsbehandlung

Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII- Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 Internationalen Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E./dl erhöht.

Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

Dosis (I.E.) = Körpergewicht (kg) x gewünschter Faktor VIII-Anstieg (I.E./dl oder % der Norm) x 0,5(I.E./kg pro I.E./dl)

Die Dosierung und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Bei den folgenden Blutungsereignissen soll die Faktor VIII-Aktivität während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Wert (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen. Die folgende Tabelle dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen:

| Schweregrad der Blutung / Art des chirurgischen Eingriffs | Benötigter Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dl) | Häufigkeit der Dosierung (Stunden) / Dauer der Behandlung (Tage) |
|---|---|---|
| <u>Blutung</u> | | |
| Frühe Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen in der Mundhöhle | 20 - 40 | Wiederholung der Injektion alle 12 bis 24 Stunden. Mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung gestillt bzw. Wundheilung erreicht ist. |
| Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome | 30 - 60 | Wiederholung der Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3-4 Tage oder länger, bis die Schmerzen und die akute Behinderung beseitigt sind. |
| Lebensbedrohliche Blutungen | 60 - 100 | Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefährdung für den Patienten vorüber ist. |

| <u>Chirurgische Eingriffe</u> | | |
|--|----------------------------------|---|
| Kleine Eingriffe einschließlich Zahnextraktion | 30 - 60 | Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist. |
| <u>Größere Eingriffe</u> | 80 - 100 (prä- und postoperativ) | Wiederholung der Injektion alle 8 bis 24 Stunden, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30% - 60% (I.E./dl) aufrechterhalten. |

Prophylaxe

Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 20 – 50 I.E./kg AFSTYLA 2- bis 3-Mal wöchentlich. Die Dosierung kann je nach dem Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Anfangsdosierung bei Kindern (0 bis < 12 Jahre) beträgt 30 bis 50 I.E. AFSTYLA pro kg Körpergewicht 2 bis 3 Mal wöchentlich. Häufigere oder höhere Dosierungen können bei Kindern unter 12 Jahren erforderlich sein, um die höhere Clearance in dieser Altersgruppe zu berücksichtigen.

Jugendliche ab 12 Jahren erhalten die gleiche Dosierung wie Erwachsene (siehe Kapitel 5.2).

Ältere Menschen

An klinischen Studien mit AFSTYLA waren keine Patienten über 65 Jahren beteiligt.