

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

AFSTYLA 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

AFSTYLA 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

AFSTYLA 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

AFSTYLA 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

AFSTYLA 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

AFSTYLA 2500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

AFSTYLA 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

AFSTYLA 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 250 IE rekombinant, enkeltkædet koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN (*International Nonproprietary Name*) = lonoctocog alfa). Efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 100 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 500 IE rekombinant, enkeltkædet koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 200 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 1000 IE rekombinant, enkeltkædet koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 400 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 1500 IE rekombinant, enkeltkædet koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 300 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 2000 IE rekombinant, enkeltkædet koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 400 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 2500 IE rekombinant, enkeltkædet koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 500 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Et hætteglas indeholder nominelt 3000 IE rekombinant, enkeltkædet koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Ionoctocog alfa). Efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 600 IE/ml rVIII-SingleChain.

Potensen (IE) bestemmes ved hjælp af kromogenanalyse i henhold til den Europæiske Farmakopé (Ph. Eur). Den specifikke aktivitet af AFSTYLA er 7.400-16.000 IE/mg protein.

AFSTYLA er en enkeltkædet rekombinant human faktor VIII, der er fremstillet i ovarieceller fra kinesiske hamstre (CHO-celler). Det er et molekyle, hvor det meste af B-domænet, som er til stede i vildtypen af faktor VIII i fuld længde, og 4 aminosyrer af det tilstødende a3-syredomæne er fjernet (aminosyrerne 765 til 1652 af faktor VIII i fuld længde).

Den nye sammenkædning af den tunge og den lette kæde af faktor VIII frembringer et nyt N-glykosyleringssted. Da furinkløvningsstedet, som er til stede i faktor VIII af vildtypen mellem B-domænet og a3-domænet, er blevet fjernet, udtrykkes AFSTYLA som et enkeltkædet faktor VIII-molekyle.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

AFSTYLA 250, 500 og 1000 IE (2,5 ml solvens)
Et hætteglas indeholder 17,5 mg (0,76 mmol) natrium.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 og 3000 IE (5 ml solvens)
Et hætteglas indeholder 35 mg (1,52 mmol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt eller svagt gult pulver eller let smuldrende masse og klar, farveløs solvens til injektionsvæske, opløsning.

pH: 6,6.-7,3

Osmolalitet: 500-600 mOsm/kg

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt mangel på faktor VIII).

AFSTYLA kan bruges i alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal superviseres af en læge med erfaring i behandling af hæmofili.

Monitorering af behandling

Under behandlingsforløbet anbefales relevant bestemmelse af faktor VIII-niveauet som vejledning til fastlæggelse af den dosis, der skal administreres, og af doseringshyppigheden ved gentagne

injektioner. Responserne på faktor VIII kan variere hos de enkelte patienter og udvise forskellige halveringstider og forskellig genfindning. Dosering baseret på kropsvægt kan nødvendiggøre justering hos under- og overvægtige patienter. Især ved større kirurgiske indgreb er korrekt monitorering af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor VIII-aktivitet i plasma) uundværlig.

Ved anvendelse af en *in vitro* tromboplastintid (aPTT)-baseret 1-trins-koagulationsanalyse til bestemmelse af faktor VIII-aktiviteten i patienternes blodprøver kan faktor VIII-aktiviteten i plasma blive signifikant påvirket både af typen af aPTT-reagens og af den referencstandard, der bruges i analysen. Der kan også være signifikante forskelle mellem de analyseresultater, der indhentes ved anvendelse af hhv. aPTT-baseret 1-trins-koagulationsanalyse og kromogenanalyse i henhold til pH. Eur. Dette er af særlig vigtighed, når der skiftes laboratorium og/eller ændres på de reagenser, der anvendes i analysen.

Faktor VIII-aktiviteten i plasma hos patienter, der får AFSTYLA, skal monitoreres enten ved brug af kromogenanalyse eller 1-trins-koagulationsanalyse som vejledning til fastlæggelse af den dosis, der skal administreres, og af doseringshyppigheden ved gentagne injektioner. Kromogenanalysen giver den mest præcise afspejling af det kliniske hæmostatiske potentiale af AFSTYLA og er at foretrække. 1-trins-koagulationsanalysen underestimerer aktivitetsniveauet af faktor VIII med cirka 45 % i forhold til kromogenanalysen. Hvis 1-trins-koagulationsanalysen anvendes, skal resultatet ganges med en omregningsfaktor på 2 for at bestemme patientens faktor VIII-aktivitet.

Dosering

Dosis og substitutionsbehandlingens varighed afhænger af, hvor alvorlig faktor VIII-manglen er, af blødningsstedet og blødningsomfanget samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af faktor VIII-enheder, som administreres, udtrykkes i Internationale Enheder (IE), der er relateret til den aktuelle WHO koncentrat standard for faktor VIII-præparater. Faktor VIII-aktivitet i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller, hvilket er at foretrække, i internationale enheder (i forhold til en International Standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) faktor VIII-aktivitet er ækvivalent med mængden af faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Potensen (styrken) bestemmes ved en kromogensubstratanalyse.

Plasmaniveauet af faktor VIII kan monitoreres ved en kromogensubstratanalyse eller en 1-trins-koagulationsanalyse.

Behandling efter behov

Beregning af den nødvendige faktor VIII-dosis er baseret på det empiriske fund, at 1 international enhed (IE) faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med 2 IE/dl.

Den nødvendige dosis bestemmes ved hjælp af følgende formel:

Dosis (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket stigning i faktor VIII (IE/dl eller % af normalværdien) x 0,5 (IE/kg pr. IE/dl)

Den dosis, der skal administreres, og doseringshyppigheden skal altid justeres individuelt efter den kliniske effekt.

I tilfælde af følgende blødningshændelser må faktor VIII-aktiviteten ikke falde under det angivne aktivitetsniveau i plasma (i % af normalværdien eller IE/dl) under episoden. Tabellen kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad/ type af kirurgisk procedure	Nødvendigt faktor VIII-niveau (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / behandlingsvarighed (dage)
<u>Blødning</u>		
Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning	20 - 40	Injektion gentages hver 12. til 24. time. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden er forsvundet vurderet ud fra smerter, eller indtil heling er opnået.
Mere omfattende hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom	30 - 60	Injektion gentages hver 12. til 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerter og akut funktionsnedsættelse er forsvundet.
Livstruende blødninger	60 - 100	Injektion gentages hver 8. til 24. time, indtil faren er forsvundet.
<u>Kirurgi</u>		
Mindre kirurgiske indgreb inklusive tandudtrækning	30 - 60	Injektion hver 24. time, mindst 1 dag, indtil heling er opnået.
<u>Større kirurgiske indgreb</u>	80 - 100 (før og efter operation)	Injektion gentages hver 8. til 24. time indtil adækvat sårheling, herefter behandling i mindst 7 dage mere for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Profylakse

Den anbefalede startdosis er 20-50 IE/kg AFSTYLA administreret 2-3 gange om ugen. Regimet kan justeres ud fra patientens respons.

Pædiatrisk population

Den anbefalede startdosis hos børn (0 til <12 år) er 30-50 IE/kg AFSTYLA administreret 2-3 gange om ugen. Hyppigere eller højere doser kan være nødvendige hos børn <12 år for at opveje den højere clearance i denne aldersgruppe.

Til unge ≥ 12 år anbefales de samme doser som til voksne (se pkt. 5.2).

Ældre

Kliniske studier med AFSTYLA har ikke inkluderet personer over 65 år.

Administration

Intravenøs anvendelse.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Det rekonstituerede præparat injiceres langsomt med en hastighed, der er behagelig for patienten, dog maksimalt 10 ml/min.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Allergisk reaktion over for hamsterproteiner.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Med henblik på forbedring af sporbarheden af biologiske lægemidler bør navn og batchnummer på det administrerede produkt angives tydeligt.

Overfølsomhed

Der kan forekomme allergiske overfølsomhedsreaktioner med AFSTYLA. Præparatet indeholder spor af hamsterproteiner. Patienterne skal informeres om omgående at afbryde behandlingen og kontakte lægen, hvis der forekommer overfølsomhedssymptomer. Patienterne skal informeres om de tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner såsom urticaria, generaliseret urticaria, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi.

Hos patienter, der tidligere har oplevet overfølsomhedsreaktioner, kan passende præmedicinering overvejes.

I tilfælde af shock skal standardbehandling af shock iværksættes.

Inhibitorer

Dannelsen af neutraliserende antistoffer (inhibitorer) til faktor VIII er en kendt komplikation i behandlingen af individer med hæmofili A. Disse inhibitorer er sædvanligvis IgG-immunglobuliner rettet mod faktor VIII's prokoagulante aktivitet, som kvantificeres i Bethesda Enheder (BE) pr. ml plasma ved brug af den modificerede test. Risikoen for udvikling af inhibitorer er relateret til sygdommens sværhedsgrad samt eksponering af faktor VIII. Denne risiko er størst i løbet af de første 50 eksponeringsdage, men selvom risikoen er ualmindelig findes den hele livet igennem.

Den kliniske relevans af inhibitorudviklingen afhænger af inhibitorens titer, hvor lav titer, udgør en mindre risiko for utilstrækkeligt klinisk respons end højtiter-inhibitorer.

Generelt bør alle patienter i behandling med koagulationsfaktor VIII-produkter overvåges omhyggeligt for udvikling af inhibitorer ved passende kliniske observationer og laboratorietests. Hvis de forventede faktor VIII-aktivitetsniveauer i plasma ikke opnås, eller hvis blødning ikke kan kontrolleres med en passende dosis, bør der testes for forekomst af faktor VIII-inhibitor. Hos patienter med høje niveauer af inhibitor kan behandling med faktor VIII være virkningsløs, og andre behandlingsmuligheder bør overvejes. Behandling af disse patienter bør ledes af en læge med erfaring i behandling af hæmofili og faktor VIII-inhibitorer.

Monitorering ved hjælp af laboratorieprøver

Hvis der anvendes 1-trins koagulationsanalyse skal resultatet ganges med en omregningsfaktor på 2 for at bestemme patientens faktor VIII-aktivitet (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulære hændelser

Hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII øge den kardiovaskulære risiko.

Kateterrelaterede komplikationer

I tilfælde af at det er nødvendigt at anlægge et centralt venekateter (CVK), skal risikoen for CVK-relaterede komplikationer inklusive lokale infektioner, bakteriami og trombose på kateterstedet tages i betragtning.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder op til 7 mg (0,3 mmol) natrium pr. ml efter rekonstitution. Der skal tages højde for dette hos patienter på natriumkontrolleret diæt.

Pædiatrisk population

De anførte advarsler og forsigtighedsregler gælder for både voksne og børn.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke rapporteret interaktioner mellem præparater indeholdende human koagulationsfaktor VIII og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der er ikke udført reproduktionsstudier med faktor VIII hos dyr. På grund af den sjældne forekomst af hæmofili A hos kvinder er der ingen tilgængelige data fra brug af faktor VIII under graviditet og amning. Faktor VIII bør derfor kun anvendes under graviditet og amning, hvis det er klart indiceret.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

AFSTYLA påvirker ikke evnen til føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Overfølsomhedsreaktioner eller allergiske reaktioner (som kan omfatte angioødem, brænden og svien på injektionsstedet, kuldegysninger, ansigtsrødme, generaliseret urticaria, hovedpine, urticaria, hypotension, letargi, kvalme, rastløshed, takykardi, trykken for brystet, prikkende fornemmelse i huden, opkastning, hvæsende åndedræt) er observeret i sjældne tilfælde ved brug af faktor VIII-præparater og kan i nogle tilfælde udvikle sig til alvorlig anafylaksi (herunder shock).

Der kan udvikles neutraliserende antistoffer (inhibitorer) hos patienter med hæmofili A, som behandles med faktor VIII, herunder med AFSTYLA. Hvis disse inhibitorer opstår, kan tilstanden komme til udtryk som utilstrækkeligt klinisk respons. I disse tilfælde anbefales det at kontakte et specialiseret hæmofilicenter.

Tabel over bivirkninger

Tabellen nedenfor er opstillet efter MedDRAs klassifikation (systemorganklasse og foretrukken term). Hyppighederne i nedenstående tabel blev observeret i afsluttede kliniske studier hos tidligere behandlede patienter med svær hæmofili A.

Hyppigheden er vurderet i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

MedDRA-Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Blod og lymfesystem	Inhibering af faktor VIII	Ikke almindelig (PTPs)* Meget almindelig (PUPs)*

MedDRA-Systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
Immunsystemet	Overfølsomhed	Almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig
	Paræstesi	Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt	Almindelig
	Erytem	Ikke almindelig
	Pruritus	Ikke almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Almindelig
	Smerte på injektionsstedet	Ikke almindelig
	Kuldegysninger	Ikke almindelig
	Varmefølelse	Ikke almindelig

* Hypigheden er baseret på studier med alle FVIII-produkter, som omfattede patienter med svær hæmofili A. PTPs = tidligere behandlede patienter, PUPs = tidligere ubehandlede patienter.

Pædiatrisk population

Der er ikke observeret nogen aldersspecifikke forskelle i bivirkninger mellem børn og voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I et afsluttet klinisk studie oplevede én patient, der fik mere end det dobbelte af den ordinerede AFSTYLA-dosis, svimmelhed, varmfølelse og kløe, som ikke blev vurderet at være relateret til AFSTYLA, men som med større sandsynlighed kunne tilskrives samtidig administration af et analgetikum.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika: Koagulationsfaktor VIII.

ATC-kode: B02BD02

Virkningsmekanisme

AFSTYLA (INN: lonoctocog alfa) er et rekombinant humant protein, som erstatter den manglende koagulationsfaktor VIII, som er nødvendig for effektiv hæmostase. AFSTYLA består af en enkelt polypeptidkæde med et afkortet B-domæne, som muliggør kovalent binding af tunge og lette kæder af faktor VIII. AFSTYLA har udvist en højere von Willebrand faktor (VWF)-affinitet end rFVIII i fuld længde. VWF stabiliserer faktor VIII og beskytter den mod nedbrydning. Aktiveret AFSTYLA har samme aminosyresekvens som endogen FVIIIa.

Farmakodynamisk virkning

Faktor VIII/von Willebrand-faktor-komplekset består af to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med forskellige fysiologiske funktioner. Efter infusion hos en hæmofilpatient

bindes faktor VIII til von Willebrand-faktor i patientens kredsløb. Aktiveret faktor VIII virker som en kofaktor for aktiveret faktor IX, hvilket accelererer omdannelsen af faktor X til aktiveret faktor X. Aktiveret faktor X omdanner protrombin til trombin. Trombin omdanner derefter fibrinogen til fibrin, og der kan dannes et koagel.

Hæmofili A er en x-kromosombundet arvelig blødningsforstyrrelse, som skyldes nedsat niveau af faktor VIII. Den medfører kraftige blødninger i led, muskler eller indre organer, enten i form af spontane blødninger eller som følge af et traume eller kirurgi. Ved substitutionsterapi øges plasmakoncentrationen af faktor VIII, hvilket muliggør en midlertidig korrektion af faktormanglen og dermed af blødningstendensen.

Klinisk virkning og sikkerhed

Voksne og unge i alderen 12-65 år

Studie 1001 klarlagde virkningen og sikkerheden med hensyn til forebyggelse af blødningshændelser i forbindelse med profylakse og hæmostatisk virkning i forbindelse med kontrol af blødningshændelser og perioperativ behandling. 175 tidligere behandlede patienter (i alderen 12 til 65 år, 1 forsøgsdeltager > 60 år) med svær hæmofili A blev inkluderet i studiet, som genererede i alt 14.306 eksponeringsdage (ED) med rVIII-SingleChain. Ingen patienter udviklede inhibitorer eller oplevede anafylaktiske reaktioner.

Profylakse: 146 forsøgsdeltagere blev fordelt til et profylakseregime (medianværdi for ABR [årlig blødningsfrekvens]: 1,14 (interkvartilafstand: 0,0; 4,2), hvoraf 79 (54 %) blev tildelt et regime med behandling 3 gange om ugen, og 47 (32 %) et regime med behandling 2 gange om ugen. De patienter, der fik profylakse 2 og 3 gange om ugen, fik tildelt mediandoser på hhv. 35 og 30 IE/kg pr. injektion med et årligt medianforbrug på tværs af alle profylakseregimer på 4.283 IE/kg.

Behandling af blødning: Ud af de 848 blødningshændelser, der blev observeret i løbet af studie 1001, blev 93,5 % kontrolleret med 2 eller færre injektioner. Mediandosen til behandling af en blødningsepisode var 34,7 IE/kg.

Perioperativ behandling (kirurgisk profylakse): I Studie 1001 blev i alt 16 større kirurgiske indgreb udført hos 13 forsøgsdeltagere. Den hæmostatiske virkning af rVIII-SingleChain til kirurgisk profylakse blev vurderet som fremragende eller god ved alle kirurgiske indgreb. Der blev ikke inkluderet nogen pædiatriske patienter < 18 år i kirurgi-populationen.

Pædiatrisk population <12 år

I studie 3002 blev der inkluderet i alt 84 tidligere behandlede patienter < 12 år (35 var <6 år, og 49 var 6 til <12 år). Studiedeltagerne akkumulerede i alt 5.239 ED med rVIII-SingleChain. Ingen patienter udviklede inhibitorer eller oplevede anafylaktiske reaktioner.

Individualiseret profylakse: Blandt de 81 patienter, der fik profylakse (medianværdi for ABR: 3,69 (interkvartilafstand: 0,07; 7,20)), blev 43 (53 %) tildelt et regime med behandling 2 gange om ugen, og 25 (31 %) et regime med behandling 3 gange om ugen. De patienter, der fik profylakse 2 og 3 gange om ugen, fik tildelt mediandoser på hhv. 35 og 32 IE/kg pr. injektion med et årligt medianforbrug på tværs af alle profylakseregimer på 4.109 IE/kg.

Behandling af blødning: Ud af de 347 blødningshændelser, der blev observeret i studie 3002, blev 95,7 % kontrolleret med 2 eller færre injektioner. Mediandosen til behandling af en blødningshændelse var 27,6 IE/kg.

Det noteres at den årlige blødningsrate (ABR) ikke kan sammenlignes mellem forskellige faktorkoncentrater eller mellem kliniske studier.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med AFSTYLA til behandling af arvelig faktor VIII-mangel hos tidligere ubehandlede pædiatriske patienter (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Voksne

Farmakokinetikken af AFSTYLA er blevet evalueret efter en intravenøs injektion af 50 IE/kg hos 81 tidligere behandlede forsøgsdeltagere i alderen 18-60 år, som var blevet diagnosticeret med svær hæmofili A med < 1% faktor VIII.

De farmakokinetiske parametre var baseret på faktor VIII-aktiviteten i plasma målt ved kromogensubstratanalysen (se pkt. 4.2 vedrørende forskel fra faktor VIII-aktiviteten målt ved 1-trins-koagulationsanalysen).

Den farmakokinetiske profil, der blev observeret 3 til 6 måneder efter den første vurdering, var sammenlignelig med den farmakokinetiske profil, der blev observeret efter den første dosis.

Farmakokinetiske parametre efter en enkelt injektion af 50 IE/kg AFSTYLA - Kromogensubstratanalyse:

Farmakokinetiske parametre	rVIII-SingleChain 50 IE/kg (N=81) Gennemsnit (CV %) Median (min.; maks.)
IR (IE/dl)/(IE/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C _{max} (IE/dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC _{0-inf} (IE*time/dl)	1.960 (33,1) 1.910 (932; 4090)
t _{1/2} (timer)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54; 23,9)
MRT (timer)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8; 35,1)
CL (ml/time/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 = inkrementel genfindning 30 minutter efter injektion; C_{max} = maksimal koncentration, AUC_{0-inf} = arealet under tid-faktor VIII-aktivitet-kurven ekstrapoleret til uendelighed; t_{1/2} = halveringstid; MRT = gennemsnitlig residenstid; CL = vægtjusteret clearance; N = 80; V_{ss} = vægtjusteret distributionsvolumen ved *steady state*. IR og C_{max} blev *baseline*-korrigeret, hvorimod de andre parametre ikke blev *baseline*-korrigeret; N = 81.

Pædiatrisk population

Farmakokinetikken af AFSTYLA blev evalueret hos 10 tidligere behandlede unge (12 til <18 år) og 39 tidligere behandlede børn (0 til <12 år) efter en intravenøs injektion af en enkelt dosis på 50 IE/kg. Alle patienter havde fået diagnosticeret svær hæmofili A med <1 % faktor VIII.

De farmakokinetiske parametre var baseret på faktor VIII-aktiviteten i plasma målt ved kromogensubstratanalysen (se pkt. 4.2 vedrørende afvigelser i faktor VIII-aktiviteten målt ved brug af 1-trins-koagulationsanalyse).

Sammenligning af farmakokinetiske parametre efter alderskategori efter en enkelt injektion af 50 IE/kg AFSTYLA - Kromogenanalyse:

Farmakokinetiske parametre	0 til <6 år (N=20) Gennemsnit (CV %) Median (min.; maks.)	6 til <12 år (N=19) Gennemsnit (CV %) Median (min.; maks.)	12 til <18 år (N=10) Gennemsnit (CV %) Median (min.; maks.)
IR (IE/dl)/(IE/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} (IE/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} (IE*time/dl)	1.080 (31,0) 985 (561; 2010)	1.170 (26,3) 1.120 (641; 1810)	1.540 (36,5) 1.520 (683; 2380)
t _{1/2} (timer)	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 (timer)	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/time/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 = inkrementel genfindning registreret 30 minutter efter injektion hos forsøgsdeltagere i alderen 12 til <18 år og 60 minutter efter injektion hos forsøgsdeltagere i alderen 1 til <12 år; C_{max} = maksimal koncentration, AUC = arealet under tid-faktor VIII-aktivitet-kurven ekstrapoleret til uendelighed; t_{1/2} = halveringstid; MRT = gennemsnitlig residensid; CL = vægtjusteret clearance; V_{ss} = vægtjusteret distributionsvolumen ved *steady state*. IR og C_{max} blev *baseline*-korrigeret, hvorimod de andre parametre ikke blev *baseline*-korrigeret.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkeltdosis og gentagne doser, lokal tolerabilitet og trombogenicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver:

L-histidin, polysorbat 80, calciumchloriddihydrat, natriumchlorid, saccharose.

Solvens:

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser end dem, der er nævnt i pkt. 2 og 6.5.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter rekonstitution er der påvist kemisk og fysisk i-brug-stabilitet på 48 timer ved stuetemperatur (under 25 °C). Ud fra en mikrobiologisk betragtning skal lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -forhold inden brug brugerens ansvar.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.

AFSTYLA kan opbevares ved en stuetemperatur, der ikke overstiger 25 °C, i en enkelt periode af op til 3 måneders varighed inden den udløbsdato, der er trykt på kartonen og etiketterne på hætteglassene. Når præparatet er taget ud af køleskab, må det ikke sættes tilbage i køleskab. Notér starttidspunktet for opbevaring ved stuetemperatur på kartonen.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

AFSTYLA 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (250 IE) i et 6 ml-hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et orange lukke (plast) og en grønstribet hætte (aluminium).

2,5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

AFSTYLA 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (500 IE) i et 6 ml-hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et blått lukke (plast) og en grønstribet hætte (aluminium).

2,5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

AFSTYLA 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (1000 IE) i et 6 ml-hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et grønt lukke (plast) og en grønstribet hætte (aluminium).

2,5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

AFSTYLA 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (1500 IE) i et 10 ml-hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et turkis lukke (plast) og en grønstribet hætte (aluminium).

5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

AFSTYLA 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (2000 IE) i et 10 ml-hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et lilla lukke (plast) og en grønstribet hætte (aluminium).

5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

AFSTYLA 2500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (2500 IE) i et 10 ml-hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et lysegråt lukke (plast) og en grønstribet hætte (aluminium).

5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

AFSTYLA 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Pulver (3000 IE) i et 10 ml-hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et gult lukke (plast) og en grønstribet hætte (aluminium).

5 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med en prop (gummi), et lukke (plast) og en hætte (aluminium).

Pakninger

En pakning med 250, 500 eller 1000 IE indeholder:

- 1 hætteglas med pulver
- 1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker
- 1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Indre æske indeholder:

- 1 engangssprøjte 5 ml
- 1 venepunktursæt
- 2 alkoholservietter
- 1 ikke-sterilt plaster

En pakning med 1500, 2000, 2500 eller 3000 IE indeholder:

- 1 hætteglas med pulver
- 1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
- 1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Indre æske indeholder:

- 1 engangssprøjte 10 ml
- 1 venepunktursæt
- 2 alkoholservietter
- 1 ikke-sterilt plaster

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

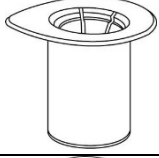
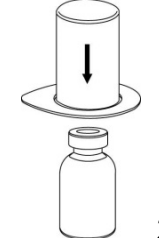
6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering


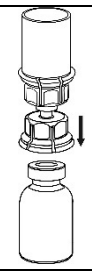
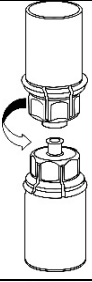

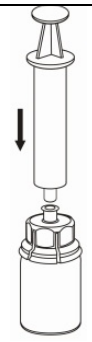
Generelle instruktioner

- Injektionsvæsken skal være næsten farveløs, klar eller let opaliserende. Efter filtrering/påfyldning af sprøjten (se nedenfor) skal det rekonstituerede præparat kontrolleres visuelt for partikler og misfarvning, før det indgives.
- Injektionsvæsken må ikke anvendes, hvis den er grumset eller indeholder fnug eller partikler.
- Rekonstitution og fyldning af sprøjte skal ske under aseptiske forhold.

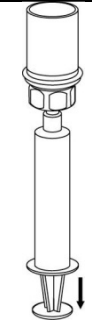
Rekonstitution og administration

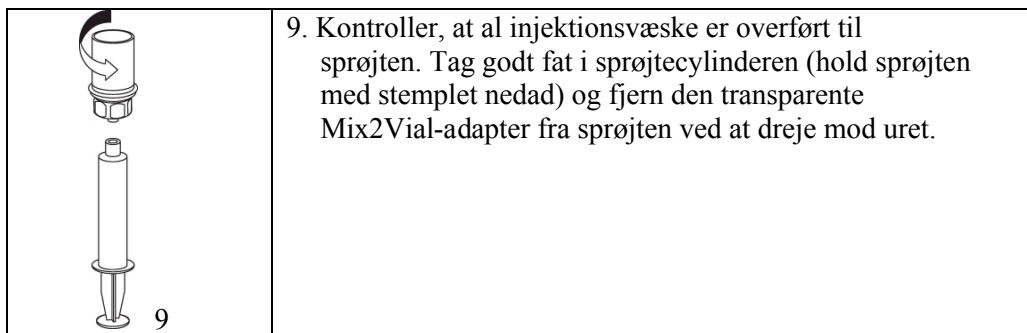
Lad solvensen opnå stuetemperatur. Fjern flip off-hætterne fra hætteglassene med pulver og solvens. Aftør propperne med en antiseptisk opløsning og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakken åbnes.

 1	1. Åbn Mix2Vial ved at trække låget af. Fjern ikke Mix2Vial fra blisterpakningen!
 2	2. Anbring hætteglasset med solvens på en plan og ren overflade og hold fast om hætteglasset. Tag om blisterpakningen med Mix2Vial og tryk spidsen på den blå adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med solvens.

 <p>3</p>	<p>3. Fjern forsigtigt blisterpakningen fra Mix2Vial-sættet ved at tage fat i kanten og trække blisterpakningen lodret op. Sørg for kun at fjerne blisterpakningen - ikke selve Mix2Vial-sættet</p>
 <p>4</p>	<p>4. Stil hætteglasset med pulver på en plan og fast overflade. Vend hætteglasset med solvens med Mix2Vial-sættet monteret og tryk spidsen på den transparente adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med pulver. Solvensen løber automatisk over i hætteglasset med pulver.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Tag med den ene hånd om den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med lægemiddel er monteret, og med den anden hånd om den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med solvens er monteret. Skru forsigtigt sættet fra hinanden ved at dreje mod uret. Kassér hætteglasset med solvens med den blå Mix2Vial-adapterdel monteret.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Rotér forsigtigt hætteglasset med lægemiddel med den transparente adapter fastgjort, indtil stoffet er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Fastgør sprøjten på Mix2Vial-sættets luer lock-tilkobling ved at dreje med uret, mens hætteglasset med lægemiddel stadig er stående opret. Sprøjt luft ind i hætteglasset med lægemiddel.</p>

Fyldning af sprøjten og indgivelse

 <p>8</p>	<p>8. Hold stemplet trykket i bund og vend op og ned på systemet. Træk injektionsvæsken ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.</p>
--	---



Kun det medfølgende administrationssæt bør anvendes til injektion af AFSTYLA, da der kan opstå behandlingssvigt som følge af adsorption af faktor VIII på indersiden af visse typer injektionsudstyr.

Sørg omhyggeligt for, at der ikke kommer blod i den fyldte sprøjte, da der er en risiko for, at blodet kan koagulere i sprøjten, så der administreres fibrinkoagler til patienten.

AFSTYLA-injektionsvæsken må ikke fortyndes.

Den rekonstituerede injektionsvæske skal administreres via en separat injektions-/infusionsslange som en langsom intravenøs injektion. Administrationshastigheden fastsættes til et niveau, der er komfortabelt for patienten, dog maksimalt 10 ml/min.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 04 januar 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 250 IU****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AFSTYLA 250 IU
pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.
Lonoctocog alfa (rekombinant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Lonoctocog alfa 250 IU

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, calciumchloriddihydrat, natriumchlorid, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver 250 IU lonoctocog alfa (100 IU/ml efter rekonstitution)
1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet
Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 5 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur ved højst 25 °C i en enkelt 3-måneders periode.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1158/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AFSTYLA 250 IU

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas med pulver 250 IU

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

AFSTYLA 250 IU pulver til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa
Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 500 IU****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AFSTYLA 500 IU
pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa (rekombinant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Lonoctocog alfa 500 IU

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, calciumchloriddihydrat, natriumchlorid, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver 500 IU lonoctocog alfa (200 IU/ml efter rekonstitution)
1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet
Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 5 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur ved højst 25 °C i en enkelt 3-måneders periode.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1158/002

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AFSTYLA 500 IU

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas med pulver 500 IU

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

AFSTYLA 500 IU pulver til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa
Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 1000 IU****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AFSTYLA 1000 IU
pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa (rekombinant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Lonoctocog alfa 1000 IU

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, calciumchloriddihydrat, natriumchlorid, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver 1000 IU lonoctocog alfa (400 IU/ml efter rekonstitution)
1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet
Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 5 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur ved højst 25 °C i en enkelt 3-måneders periode.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1158/003

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AFSTYLA 1000 IU

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas med pulver 1000 IU

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

AFSTYLA 1000 IU pulver til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa
Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 1500 IU****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AFSTYLA 1500 IU
pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa (rekombinant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Lonoctocog alfa 1500 IU

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, calciumchloriddihydrat, natriumchlorid, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver 1500 IU lonoctocog alfa (300 IU/ml efter rekonstitution)
1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet
Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur ved højst 25 °C i en enkelt 3-måneders periode.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1158/004

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AFSTYLA 1500 IU

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas med pulver 1500 IU

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

AFSTYLA 1500 IU pulver til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa
Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 2000 IU****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AFSTYLA 2000 IU
pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa (rekombinant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Lonoctocog alfa 2000 IU

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, calciumchloriddihydrat, natriumchlorid, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver 2000 IU lonoctocog alfa (400 IU/ml efter rekonstitution)
1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet
Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur ved højst 25 °C i en enkelt 3-måneders periode.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1158/005

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AFSTYLA 2000 IU

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas med pulver 2000 IU

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

AFSTYLA 2000 IU pulver til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa
Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 2500 IU****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AFSTYLA 2500 IU
pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa (rekombinant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Lonoctocog alfa 2500 IU

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, calciumchloriddihydrat, natriumchlorid, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver 2500 IU lonoctocog alfa (500 IU/ml efter rekonstitution)
1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet
Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur ved højst 25 °C i en enkelt 3-måneders periode.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1158/006

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AFSTYLA 2500 IU

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas med pulver 2500 IU

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

AFSTYLA 2500 IU, Pulver til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa
Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**Karton 3000 IU****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

AFSTYLA 3000 IU
pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa (rekombinant koagulationsfaktor VIII)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Lonoctocog alfa 3000 IU

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Øvrige indholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, calciumchloriddihydrat, natriumchlorid, saccharose

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
1 hætteglas med pulver 3000 IU lonoctocog alfa (600 IU/ml efter rekonstitution)
1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet
Indre æske indeholder:
1 engangssprøjte 10 ml
1 venepunktursæt
2 alkoholservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses.

Kan opbevares ved stuetemperatur ved højst 25 °C i en enkelt 3-måneders periode.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/16/1158/007

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

AFSTYLA 3000 IU

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Hætteglas med pulver 3000 IU

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

AFSTYLA 3000 IU pulver til injektionsvæske, opløsning
Lonoctocog alfa
Til intravenøs anvendelse.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP.

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

Etiket til hætteglas med solvens

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

2.5 ml [til rekonstitution af styrkerne 250/500/1000 IU]

5 ml [til rekonstitution af styrkerne 1500/2000/2500/3000 IU]

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Indre æske

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Tilbehør til administration

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

-

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

-

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

-

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

-

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

-

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

-

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

-

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

-

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

-

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

-

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

-

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

AFSTYLA 250 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
AFSTYLA 500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
AFSTYLA 1000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
AFSTYLA 1500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
AFSTYLA 2000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
AFSTYLA 2500 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
AFSTYLA 3000 IE pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Lonococog alfa (rekombinant, enkeltkædet koagulationsfaktor VIII)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge AFSTYLA
3. Sådan skal du bruge AFSTYLA
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

AFSTYLA er et lægemiddel, som indeholder human koagulationsfaktor (størkningsfaktor) VIII, som er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi. Det aktive stof i AFSTYLA er lonococog alfa.

AFSTYLA anvendes til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Faktor VIII medvirker til blodets størkning (koagulation). Mangel på denne faktor betyder, at blodet ikke koagulerer så hurtigt, som det bør, hvorved tendensen til blødninger øges. AFSTYLA virker ved at erstatte den manglende faktor VIII hos patienter med hæmofili A, så deres blod kan størkne normalt.

AFSTYLA kan bruges til alle aldersgrupper.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge AFSTYLA

Brug ikke AFSTYLA

- hvis du tidligere har haft en allergisk reaktion på AFSTYLA eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i afsnit 6).
- hvis du er allergisk over for hamsterproteiner.

Advarsler og forsigtighedsregler

Sporbarhed:

Det må absolut anbefales, at du noterer datoen for behandlingen, batchnummeret og hvor meget, der indgives, i behandlingsdagbogen hver gang, du får AFSTYLA.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, før du bruger AFSTYLA.

- Der kan forekomme allergiske reaktioner (overfølsomhed). Præparatet indeholder spor af hamsterproteiner (se også afsnittet "Brug ikke AFSTYLA"). **Hold straks op med at bruge lægemidlet, hvis du får symptomer på allergiske reaktioner, og kontakt din læge.** Din læge vil oplyse dig om de **tidlige tegn på allergiske reaktioner**. De omfatter nældefeber, udslæt over hele kroppen, trykken for brystet, hvæsende vejrtrækning, lavt blodtryk (hypotension) og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaktion, der kan give alvorligt vejrtrækningsbesvær og svimmelhed).
- Udvikling af **inhibitorer** (antistoffer) er en kendt komplikation, som kan opstå under behandling med alle faktor VIII-lægemidler. Disse inhibitorer stopper behandlingen i at arbejde korrekt, især ved høje niveauer, og du eller dit barn vil blive overvåget nøje for udvikling af disse inhibitorer. Fortæl det straks til lægen, hvis din eller dit barns blødning ikke holdes under kontrol med AFSTYLA.
- Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du har fået at vide, at du har en hjertesygdom eller har risiko for hjertesygdom.
- Hvis du skal have anlagt et centralt venekateter (CVK) til injektion af AFSTYLA, skal lægen tage højde for risikoen for komplikationer, herunder infektioner ved kateterstedet, bakterier i blodet (bakteriæmi) og dannelse af en blodprop i det blodkar (trombose), hvor katetret indføres.

Brug af anden medicin sammen med AFSTYLA

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

- Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.
- Gravide kvinder og kvinder, der ammer, må kun få AFSTYLA, hvis det er absolut nødvendigt.

Trafik- og arbejdssikkerhed

AFSTYLA påvirker ikke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

AFSTYLA indeholder natrium

AFSTYLA indeholder op til 7 mg (0,3 mmol) natrium pr. ml efter fremstilling af injektionsvæsken (rekonstitution).

Afhængigt af din legemsvægt og af AFSTYLA-dosis kan du få mere end ét hætteglas. Hvis du er på natrium- eller saltfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

3. Sådan skal du bruge AFSTYLA

En læge med erfaring i behandling af blødersygdomme vil have ansvaret for din behandling.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosis

Hvor meget AFSTYLA, du skal have, samt behandlingens varighed afhænger af:

- hvor alvorlig din sygdom er
- hvor og hvor meget du bløder
- din helbredstilstand, og hvordan du reagerer på behandlingen
- hvor meget du vejer

Følg de retningslinjer, som du får af din læge.

Fremstilling og indgivelse

Generel vejledning

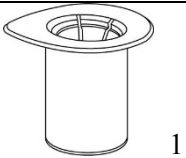
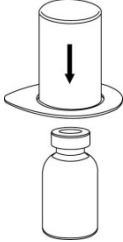

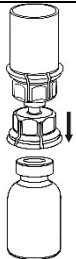
- Pulveret skal blandes med opløsningsmidlet (solvensen) og overføres fra hætteglasset under sterile forhold.
- AFSTYLA må ikke blandes med andre lægemidler eller solvenser end dem, der er nævnt i afsnit 6.
- Injektionsvæsken skal være klar eller med let opalglans, gul til farveløs, dvs. den kan funkke, når den holdes op mod lyset, men må ikke indeholde tydelige partikler. Efter filtrering og fyldning af sprøjten (se nedenfor) skal injektionsvæskens udseende kontrolleres, før den injiceres. Brug ikke injektionsvæsken, hvis den er grumset eller indeholder fnug eller partikler.
- Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer og efter lægens anvisning

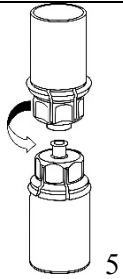

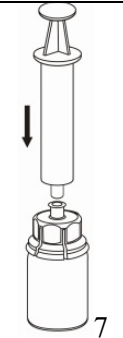
Fremstilling af injektionsvæske og indgivelse

Lad AFSTYLA pulver og væske opnå stue- eller legemstemperatur uden at åbne hætteglassene. Dette kan enten gøres ved at lade hætteglassene stå ved stuetemperatur i en times tid eller ved at holde dem i hænderne i nogle få minutter.

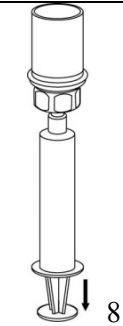
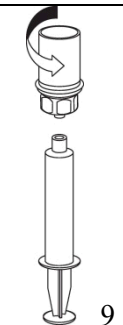
Udsæt ikke hætteglassene for direkte varme. Hætteglassene må ikke opvarmes til over legemstemperatur (37 °C).

Fjern forsigtigt beskyttelseshætterne fra hætteglassene og rens de blottede gummipropper med en spritserviet. Lad hætteglassene tørre, før du åbner Mix2Vial-pakken (der indeholder overførselsæt med filter). Følg derefter vejledningen nedenfor.

 1	1. Åbn Mix2Vial ved at trække låget af. Fjern ikke Mix2Vial fra blisterpakningen!
 2	2. Anbring hætteglasset med solvens på en plan og ren overflade og hold fast om hætteglasset. Tag om blisterpakningen med Mix2Vial og tryk spidsen på den blå adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med solvens.
 3	3. Fjern forsigtigt blisterpakningen fra Mix2Vial-sættet ved at tage fat i kanten og trække blisterpakningen lodret op. Sørg for kun at fjerne blisterpakningen - ikke selve Mix2Vial-sættet
 4	4. Stil hætteglasset med pulver på en plan og fast overflade. Vend hætteglasset med solvens med Mix2Vial-sættet monteret og tryk spidsen på den transparente adapterdel lige ned gennem proppen på hætteglasset med pulver. Solvensen løber automatisk over i hætteglasset med pulver.

	<p>5. Tag med den ene hånd om den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med lægemiddel er monteret, og med den anden hånd om den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med solvens er monteret. Skru forsigtigt sættet fra hinanden i 2 dele ved at dreje mod uret. Kassér hætteglasset med solvens med den blå Mix2Vial-adapterdel monteret.</p>
	<p>6. Rotér forsigtigt hætteglasset med lægemiddel med den transparente adapter fastgjort, indtil stoffet er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.</p>
	<p>7. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Fastgør sprøjten på Mix2Vial-sættets Luer Lock-tilkobling ved at dreje med uret, mens hætteglasset med lægemiddel stadig er stående opret. Sprøjt luft ind i hætteglasset med lægemiddel.</p>

Fyldning af sprøjten og indgivelse

	<p>8. Hold stemplet trykket i bund og vend op og ned på systemet. Træk injektionsvæsken ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.</p>
	<p>9. Kontroller, at al injektionsvæske er overført til sprøjten. Tag godt fat i sprøjtecyklinderen (hold sprøjten med stemplet nedad) og fjern den transparente Mix2Vial-adapter fra sprøjten ved at dreje mod uret.</p>

Indfør kanylen i en vene ved hjælp af venepunktursættet, der følger med lægemidlet. Lad blod flyde tilbage til enden af røret. Fastgør sprøjten på den ende af venepunktursættet, som er forsynet med gevind. **Indsprøjt langsomt den fremstillede injektionsvæske (i et tempo, der er behageligt for dig, dog højst 10 ml/min.) i venen.** Følg den vejledning, som du har fået af din læge. Pas på, at der ikke kommer blod i den fyldte sprøjte.

Vær opmærksom på, om der forekommer bivirkninger med det samme. Hvis du får bivirkninger, der kan skyldes indgivelse af AFSTYLA, skal du stoppe injektionen (se også afsnit 2).

Brug til børn og unge

AFSTYLA kan bruges til børn og unge i alle aldre. Børn under 12 år kan have brug for højere doser eller hyppigere injektioner. Børn over 12 år kan bruge samme doser som voksne.

Hvis du har taget for meget AFSTYLA

Kontakt lægen, hvis du har indsprøjet mere AFSTYLA, end lægen har anvist.

Hvis du har glemte at tage AFSTYLA

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Tag straks den næste dosis og fortsæt som anvist af lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du holder op med at bruge AFSTYLA

Hvis du holder med at bruge AFSTYLA, kan det være, at du ikke er beskyttet mod blødning længere, eller at en eventuel blødning ikke stopper. Hold ikke op med at bruge AFSTYLA uden først at rådføre dig med din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

AFSTYLA kan, som al anden medicin, give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Stop omgående med at bruge dette lægemiddel og kontakt lægen, hvis:

- **du får symptomer på en allergisk reaktion**
Allergiske reaktioner kan omfatte følgende symptomer: nældefeber, kløende udslæt over hele kroppen, trykken for brystet, vejrtrækningsbesvær, pibende vejrtrækning, lavt blodtryk, svimmelhed og anafylaksi. Hvis du får sådanne symptomer, skal du straks holde op med at bruge dette lægemiddel og kontakte din læge.
- **hvis du opdager, at lægemidlet ikke længere virker korrekt** (blødning stopper ikke)
For børn, der ikke tidligere er blevet behandlet med faktor VIII medicin, kan der dannes inhibitor-antistoffer (se punkt 2) med hyppigheden meget almindelig (forekommer hos flere end 1 ud af 10 patienter). Hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med faktor VIII (flere end 150 dages behandling), er risikoen dog ikke almindelig (forekommer hos færre end 1 ud af 100 patienter). Hvis det sker, kan din eller dit barns medicin stoppe med at virke korrekt, og du eller dit barn kan opleve vedvarende blødning. Kontakt straks lægen hvis dette sker.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- allergisk reaktion
- svimmelhed
- prikkende fornemmelse eller følelsesløshed i huden (paræstesi)
- udslæt
- feber

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- kløe
- hudrødme
- smerter på injektionsstedet
- kulderystelser
- varmfølelse

Bivirkninger hos børn og unge

Der er ikke set forskelle i bivirkninger hos børn, unge og voksne på grund af alder.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel

5. Opbevaring

- Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.
- Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen (efter EXP).
- Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).
- Inden AFSTYLA pulver blandes med solvensen, kan det opbevares ved stuetemperatur (under 25 °C) i en enkelt periode af op til 3 måneders varighed. Udløbsdatoen, der er trykt på kartonen og hætteglassene, må ikke overskrides. Notér den dato, hvor du starter med at opbevare AFSTYLA ved stuetemperatur, på kartonen.
- Når præparatet først er taget ud af køleskab, må det ikke sættes tilbage i køleskab.
- Må ikke nedfryses.
- Opbevar hætteglassene i den ydre karton for at beskytte mod lys.
- Den fremstillede injektionsvæske skal helst anvendes med det samme.
- Hvis den fremstillede injektionsvæske ikke anvendes med det samme, er opbevaringstiden og opbevaringsforholdene før brug brugerens ansvar.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

AFSTYLA indeholder

Aktivt stof:

250 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 100 IE/ml lonoctocog alfa.

500 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 200 IE/ml lonoctocog alfa.

1000 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 2,5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 400 IE/ml lonoctocog alfa.

1500 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 300 IE/ml lonoctocog alfa.

2000 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 400 IE/ml lonoctocog alfa.

2500 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 500 IE/ml lonoctocog alfa.

3000 IE pr. hætteglas; efter rekonstitution med 5 ml vand til injektionsvæsker indeholder injektionsvæsken 600 IE/ml lonoctocog alfa.

Øvrige indholdsstoffer:

L-histidin, polysorbat 80, calciumchloriddihydrat, natriumchlorid (se sidste punkt i afsnit 2), saccharose.

Solvens: Vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

AFSTYLA fremstår som et hvidt eller svagt gult pulver eller en let smuldrende masse og en klar, farveløs solvens til injektionsvæske, opløsning.

Den fremstillede injektionsvæske skal være klar eller med let opalglans, gul til farveløs, dvs. den kan funkke, når den holdes op mod lyset, men må ikke indeholde tydelige partikler.

Pakninger:

En pakning med 250, 500 eller 1000 IE indeholder:

- 1 hætteglas med pulver
- 1 hætteglas med 2,5 ml vand til injektionsvæsker
- 1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Indre æske indeholder:

- 1 engangssprøjte 5 ml
- 1 venepunktursæt
- 2 alkoholservietter
- 1 ikke-sterilt plaster

En pakning med 1500, 2000, 2500 eller 3000 IE indeholder:

- 1 hætteglas med pulver
- 1 hætteglas med 5 ml vand til injektionsvæsker
- 1 filtersystem 20/20 til overførsel af lægemidlet

Indre æske indeholder:

- 1 engangssprøjte 10 ml
- 1 venepunktursæt
- 2 alkoholservietter
- 1 ikke-sterilt plaster

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indre beholdere

250 IE	Hætteglas med en gummiprop, et orange plastlukke og en grønstribet aluminiumshætte
500 IE	Hætteglas med en gummiprop, et blå plastlukke og en grønstribet aluminiumshætte
1000 IE	Hætteglas med en gummiprop, et grønt plastlukke og en grønstribet aluminiumshætte
1500 IE	Hætteglas med en gummiprop, et turkis plastlukke og en grønstribet aluminiumshætte
2000 IE	Hætteglas med en gummiprop, et lilla plastlukke og en grønstribet aluminiumshætte
2500 IE	Hætteglas med en gummiprop, et lysegråt plastlukke og en grønstribet aluminiumshætte
3000 IE	Hætteglas med en gummiprop, et gult plastlukke og en grønstribet aluminiumshætte

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

България

Ей енд Ди Фарма 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.

Magyarország

CSL Behring Kft.

Tel: + 420 702 137 233

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

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

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 69 30517254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Tel.: +36 1 213 4290

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge

CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich

CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 2463

Polska

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

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

Prisum International Trading srl
Tel: +40 21 322 0171

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Monitorering af behandling

Under behandlingsforløbet anbefales relevant bestemmelse af faktor VIII-niveauet som vejledning til fastlæggelse af den dosis, der skal administreres, og af doseringshyppigheden ved gentagne injektioner. Responserne på faktor VIII kan variere hos de enkelte patienter og udvise forskellige halveringstider og forskellig genfinding. Dosering baseret på kropsvægt kan nødvendiggøre justering hos under- og overvægtige patienter. Især ved større kirurgiske indgreb er korrekt monitorering af substitutionsbehandlingen ved hjælp af koagulationsanalyse (faktor VIII-aktivitet i plasma) uundværlig.

Ved anvendelse af en *in vitro* tromboplastintid (aPTT)-baseret 1-trins-koagulationsanalyse til bestemmelse af faktor VIII-aktiviteten i patienternes blodprøver kan faktor VIII-aktiviteten i plasma blive signifikant påvirket både af typen af aPTT-reagens og af den referencestandard, der bruges i analysen. Der kan også være signifikante forskelle mellem de analyseresultater, der indhentes ved anvendelse af hhv. aPTT-baseret 1-trins-koagulationsanalyse og kromogenanalyse i henhold til pH. Eur. Dette er af særlig vigtighed, når der skiftes laboratorium og/eller ændres på de reagenser, der anvendes i analysen.

Faktor VIII-aktiviteten i plasma hos patienter der får AFSTYLA skal monitoreres, enten ved brug af kromogenanalyse eller 1-trins-koagulationsanalyse som vejledning til fastlæggelse af den dosis, der skal administreres, og af hyppigheden af gentagne injektioner. Kromogenanalysen giver den mest præcise afspejling af det kliniske hæmostatiske potentiale af AFSTYLA og er at foretrække. 1-trins-koagulationsanalysen underestimerer aktivitetsniveauet af faktor VIII med cirka 45 % i forhold til kromogenanalysen. Hvis 1-trins-koagulationsanalysen anvendes, skal resultatet ganges med en omregningsfaktor på 2 for at bestemme patientens faktor VIII-aktivitet.

Dosering

Dosis og substitutionsbehandlingens varighed afhænger af, hvor alvorlig faktor VIII-manglen er, af blødningsstedet og blødningsomfanget samt af patientens kliniske tilstand.

Antallet af faktor VIII-enheder, som administreres, udtrykkes i internationale enheder (IE), der er relateret til den aktuelle WHO koncentrat standard for faktor VIII-præparater. Faktor VIII-aktivitet i plasma udtrykkes enten som en procentdel (i forhold til normalt humant plasma) eller, hvilket er at foretrække, i internationale enheder (i forhold til en international standard for faktor VIII i plasma).

En international enhed (IE) af faktor VIII-aktivitet er ækvivalent med mængden af faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Potensen (styrken) bestemmes ved en kromogensubstratanalyse.

Plasmaniveauet af faktor VIII kan monitoreres ved en kromogensubstratanalyse eller en 1-trins-koagulationsanalyse.

Behandling efter behov

Beregning af den nødvendige faktor VIII-dosis er baseret på det empiriske fund, at 1 international enhed (IE) af faktor VIII pr. kg legemsvægt øger faktor VIII-aktiviteten i plasma med 2 IE/dl.

Den nødvendige dosis bestemmes ved hjælp af følgende formel:

Dosis (IE) = legemsvægt (kg) x ønsket stigning i faktor VIII (IE/dl eller % af normalværdien) x 0,5 (IE/kg pr. IE/dl)

Den dosis, der skal administreres, og doseringshyppigheden skal altid justeres individuelt efter den kliniske effekt.

I tilfælde af følgende blødningshændelser må faktor VIII-aktiviteten ikke falde under det angivne aktivitetsniveau i plasma (i % af normalværdien eller IE/dl) under episoden. Tabellen kan bruges som vejledning til dosering ved blødningsepisoder og kirurgiske indgreb:

Blødningsgrad / Type af kirurgisk procedure	Nødvendigt faktor VIII-niveau (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / Behandlingsvarighed (dage)
Blødning		
Mindre Tidlig hæmartrose, muskelblødning eller oral blødning	20 - 40	Injektion gentages hver 12. til 24. time. Mindst 1 dag, indtil blødningsepisoden er forsvundet vurderet ud fra smerter, eller indtil heling er opnået.
Mere omfattende hæmartrose, muskelblødning eller hæmatom	30 - 60	Injektion gentages hver 12. til 24. time i 3-4 dage eller mere, indtil smerter og akut funktionsnedsættelse er forsvundet.
Livstruende blødninger	60 - 100	Injektion gentages hver 8. til 24. time, indtil faren er forsvundet.
Kirurgi		
Mindre kirurgiske indgreb inklusive tandudtrækning	30 - 60	Injektion hver 24. time, mindst 1 dag, indtil heling er opnået.
<u>Større kirurgiske indgreb</u>	80 - 100 (før og efter operation)	Injektion gentages hver 8. til 24. time, indtil adækvat sårheling, herefter behandling i mindst 7 dage mere for at opretholde en faktor VIII-aktivitet på 30-60 % (IE/dl).

Profylakse

Det anbefalede startregime er 20-50 IE/kg AFSTYLA administreret 2-3 gange om ugen. Regimet kan justeres ud fra patientens respons.

Pædiatrisk population

Det anbefalede startregime hos børn (0 til <12 år) er 30-50 IE/kg AFSTYLA administreret 2-3 gange om ugen. Hyppigere eller højere doser kan være nødvendige hos børn <12 år for at opveje den højere clearance i denne aldersgruppe.

Til unge ≥ 12 år anbefales de samme doser som til voksne.

Ældre

Kliniske studier med AFSTYLA har ikke inkluderet personer over 65 år.