

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFSTYLA 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

AFSTYLA 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

AFSTYLA 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

AFSTYLA 1500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

AFSTYLA 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

AFSTYLA 2500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

AFSTYLA 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

### AFSTYLA 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 250 RÜ rekombinantset üheaahelist VIII hüübimisfaktorit (rVIII-SingleChain, INN = alfaonoktokog). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 2,5 ml süsteveega sisaldab lahus 100 RÜ/ml üheaahelist VIII hüübimisfaktorit.

### AFSTYLA 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 500 RÜ rekombinantset üheaahelist VIII hüübimisfaktorit (rVIII-SingleChain, INN = alfaonoktokog). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 2,5 ml süsteveega sisaldab lahus 200 RÜ/ml üheaahelist VIII hüübimisfaktorit.

### AFSTYLA 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 1000 RÜ rekombinantset üheaahelist VIII hüübimisfaktorit (rVIII-SingleChain, INN = alfaonoktokog). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 2,5 ml süsteveega sisaldab lahus 400 RÜ/ml üheaahelist VIII hüübimisfaktorit.

### AFSTYLA 1500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 1500 RÜ rekombinantset üheaahelist VIII hüübimisfaktorit (rVIII-SingleChain, INN = alfaonoktokog). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml süsteveega sisaldab lahus 300 RÜ/ml üheaahelist VIII hüübimisfaktorit.

### AFSTYLA 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 2000 RÜ rekombinantset üheaahelist VIII hüübimisfaktorit (rVIII-SingleChain, INN = alfaonoktokog). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml süsteveega sisaldab lahus 400 RÜ/ml üheaahelist VIII hüübimisfaktorit.

### AFSTYLA 2500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 2500 RÜ rekombinantset üheaahelist VIII hüübimisfaktorit (rVIII-SingleChain, INN = alfaonoktokog). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml süsteveega sisaldab lahus 500 RÜ/ml üheaahelist VIII hüübimisfaktorit.

### AFSTYLA 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

Üks vial sisaldab nominaalkogusena 3000 RÜ rekombinantset üheaahelist VIII hüübimisfaktorit (rVIII-SingleChain, INN = alfaonoktokog). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml süsteveega sisaldab lahus 600 RÜ/ml rekombinantset üheaahelist VIII hüübimisfaktorit.

Tugevus (RÜ) on määratud Euroopa farmakopöa kromogeense analüüsiga. AFSTYLA eriaktiivsus on 7400–16 000 RÜ valgu 1 mg kohta.

AFSTYLA on rekombinantne üheaahelaline inimese VIII faktor, mis on valmistatud hiina hamstri munarakkudes. See on struktuur, millest on eemaldatud enamus metsiktüüpi, täispikkuses VIII faktori B-domeeni ja selle kõrval asuva happelise a3-domeeni 4 aminohapet (täispikkuses VIII faktori aminohapped 765 kuni 1652).

VIII faktori raske ja kerge ahela vahelise uue moodustunud sideme tõttu sisaldab AFSTYLA uut N-glükosüülumise kohta. AFSTYLAst on eemaldatud metsiktüüpi VIII faktoris esinev B-domeeni ja a3-domeeni vaheline furiini lõhustumiskoht, mistõttu on AFSTYLA üheaahelaline VIII faktori molekul.

#### Teadaolevat toimet omav abiaine:

AFSTYLA 250, 500 ja 1000 RÜ (2,5 ml lahustit)  
Üks vial sisaldab 17,5 mg (0,76 mmol) naatriumi.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 ja 3000 RÜ (5 ml lahustit)  
Üks vial sisaldab 35 mg (1,52 mmol) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### **3. RAVIMVORM**

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Valge või kollakas süstelahuse pulber või sõmer mass ja selge, värvitu lahusti.

pH: 6,6...7,3

Osmolaalsus: 500...600 mOsm/kg

### **4. KLIINILISED ANDMED**

#### **4.1 Näidustused**

Veritsuse ravi ja profülaktika A-hemofiiliaga (VIII hüübimisfaktori kaasasündinud puudulikkus) patsientidel.

AFSTYLA't võib kasutada kõigis vanuserühmades.

#### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi peab toimuma A-hemofiilia ravis kogenud arsti järelevalve all.

##### Ravi jälgimine

Ravikuuri ajal soovitatakse mõõta VIII faktori sisaldust, et määrata manustatavad annused ja kordussüstete sagedus. Patsientide individuaalne ravivastus VIII faktorile võib erineda, mistõttu on poolväärtusajad ja taastumine erinev. Kehakaalul põhinevat annust võib olla vaja ala- või ülekaalulistel patsientidel kohandada. Asendusravi peab kindlasti täpselt jälgima suuremate kirurgiliste operatsioonide korral, kasutades hüübimisanalüüsi (VIII faktori aktiivsus plasmas).

*In vitro* tromboplastiiniaja (aPTT)-põhise üheetapilise hüübimisanalüüsi kasutamisel VIII faktori aktiivsuse määramiseks patsientide vereproovides võivad nii aPTT reaktiivi tüüp kui ka analüüsi kasutatav viitestandard plasma VIII faktori aktiivsuse tulemusi oluliselt mõjutada. Analüüsi

tulemustes võib tekkida olulisi erinevusi ka aPTT-põhise üheetapilise hüübimisanalüüsi kasutamisel võrreldes Euroopa farmakopöa kohase kromogeense analüüsiga. See on oluline eriti labori ja/või analüüsis kasutatavate reaktiivide vahetamisel.

AFSTYLA't kasutataval patsientidel tuleb jälgida plasma VIII faktori aktiivsust kas kromogeense analüüsiga või üheastmelise hüübimisanalüüsiga, et määrata manustatavad annused ja kordussüstete sagedus. Kromogeense analüüsi tulemused kajastavad AFSTYLA kliinilist hemostaatilist potentsiaali kõige täpsemalt ning see on eelistatav. Üheastmelise hüübimisanalüüsi tulemustes alahinnatakse VIII faktori aktiivsuse taset ligikaudu 45% võrra võrreldes kromogeense analüüsi tulemusega. Üheastmelise hüübimisanalüüsi kasutamisel korrutage tulemust patsiendi VIII faktori aktiivsuse taseme kindlaksmääramiseks teisendamisteguriga 2.

#### Annustamine

Asendusravi annus ja kestus sõltub VIII faktori defitsiidi raskusest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatavate VIII faktori ühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktori toodetele kehtiva WHO kontsentradi standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsentides (normaalse inimplasma suhtes) või eelistatult rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori plasmasisalduse rahvusvahelise standardi suhtes).

Üks VIII faktori aktiivsuse rahvusvaheline ühik (RÜ) on võrdne VIII faktori hulgaga ühes milliliitris normaalses inimplasmas.

Tugevus määratakse kindlaks kromogeense substraadi analüüsiga.

Plasma VIII faktori sisalduse jälgimiseks võib kasutada kas kromogeenset substraadi analüüsi või üheastmelist hüübimisanalüüsi.

#### *Vajaduspõhine ravi*

VIII faktori vajaliku annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) VIII faktorit kehamassi 1 kg kohta suurendab plasma VIII faktori aktiivsust 2 RÜ/dl.

Vajalik annus määratakse järgmise valemi abil:

Annus (RÜ) = kehamass (kg) x soovitud VIII faktori sisalduse suurenemine (RÜ/dl või % normist) x 0,5 (RÜ/kg RÜ/dl kohta)

Manustatava ravimi koguse ja manustamise sageduse määramisel peab igal üksikjuhtumil lähtuma kliinilisest efektiivsusest.

Järgmiste verejooksude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus vastava perioodi jooksul langeda allapoole antud plasmaaktiivsuse taset (väljendatud kui % normist või RÜ/dl). Järgmist tabelit võib kasutada annustamisjuhisenä verejooksude ja operatsioonide korral.

Verejooksu aste / kirurgilise protseduuri tüüp	VIII faktori vajalik tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundi) / ravi kestus (päeva)
Verejooks		
Varajane hemartroos, väiksem lihasesisene verejooks või suuõõne verejooks	20...40	Korrata süsti iga 12 kuni 24 tunni järel. Vähemalt 1 päev, kuni verejooksuepisood, mida näitab valu, lõpeb või saavutatakse paranemine.
Ulatuslikum hemartroos, lihasesisene verejooks või trauma	30...60	Korrata süsti iga 12 kuni 24 tunni järel 3...4 päeva jooksul või kauem kuni valu ja ägeda vigastuse kadumiseni.
Eluohtlikud verejooksud	60...100	Korrata süsti iga 8 kuni 24 tunni järel kuni oht on möödunud.
Operatsioon		
Väiksem operatsioon sealhulgas hamba väljatõmbamine	30...60	Süstida iga 24 tunni järel, vähemalt 1 päeva jooksul, kuni paranemiseni.
Suurem operatsioon	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	Korrata süsti iga 8...24 tunni järel kuni haava piisava paranemiseni, seejärel ravida veel vähemalt 7 päeva, et VIII faktori aktiivsus püsiks 30...60% (RÜ/dl).

#### *Ennetamine*

Soovitav raviskeem ravi alustamiseks on 20...50 RÜ/kg AFSTYLA't 2 kuni 3 korda nädalas. Raviskeemi võib kohendada olenevalt patsiendi ravivastusest.

#### *Lapsed*

Soovitav raviskeem ravi alustamiseks lastel (vanuses 0 kuni < 12 aastat) on 30...50 RÜ/kg AFSTYLA't 2 kuni 3 korda nädalas. Lapsed vanuses < 12 aastat võivad vajada sagedamaid või suuremaid annuseid, arvestades suuremat kliirensit sellel vanuserühmal.

Annustamissoovitused 12-aastastele ja vanematele noorukitele on samad mis täiskasvanute puhul (vt lõik 5.2).

#### *Eakad*

AFSTYLA kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud üle 65 aasta vanuseid patsiente.

#### Manustamisviis

Intravenoosne.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised enne ravimi manustamist vt lõik 6.6.

Manustamiskõlblikuks muudetud preparaati tuleb süstida aeglaselt patsiendile mugava kiirusega maksimaalselt kuni 10 ml/min.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Teadaolev allergiline reaktsioon hamstri valkudele.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava toote nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

### Ülitundlikkus

AFSTYLA kasutamisel on võimalikud allergilist tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid. Ravim sisaldab hamstri valkude jälgi. Ülitundlikkuse sümptomite esinemisel tuleb patsientidele soovitada, et nad katkestaksid kohe ravimi kasutamise ja pöörduksid arsti poole. Patsiente tuleb teavitada ülitundlikkuse varajastest nähtudest, nagu lööve, generaliseerunud nõgestõbi, rõhumistunne rinnus, vilistav hingamine, hüpotensioon ja anafülaksia.

Patsientide puhul, kellel on varem esinenud ülitundlikkusreaktsioone, võib kaaluda sobivate eelravimite kasutamist.

Šoki korral tuleb rakendada standardset šokiravi.

### Inhibiitorid

VIII hüübimisfaktori vastaste neutraliseerivate antikehade (inhibiitorid) teke on A hemofiiliaga isikute ravimisel teadaolev tüsistus. Need inhibiitorid on tavaliselt VIII hüübimisfaktori prokoaguleeriva toime vastu suunatud IgG immunoglobuliinid, mille hulka väljendatakse Bethesda ühikutes (BÜ) vereplasma ühe ml kohta, kasutades modifitseeritud testi. Inhibiitorite tekkerisk on vastavuses haiguse raskusastme ja VIII hüübimisfaktori toimeajaga. Risk on suurim kokkupuute esimese 50 päeva jooksul, kuid aeg-ajalt tekkimise risk säilib läbi elu.

Inhibiitorite tekke kliiniline tähtsus sõltub inhibiitori tiitrist. Madalas tiitris inhibiitoritega on ebapiisava kliinilise ravivastuse risk väiksem kui kõrges tiitris inhibiitoritega.

Üldiselt tuleb kõiki VIII hüübimisfaktori preparaatidega ravitavaid patsiente hoolikalt jälgida inhibiitorite tekke suhtes asjakohaste kliiniliste vaatluste ja laboratoorsete analüüside abil. Kui VIII hüübimisfaktori soovitud aktiivsust vereplasmas ei saavutata või kui veritsust ei saa kontrolli alla asjakohase annusega, tuleb teha uuring VIII hüübimisfaktori inhibiitori olemasolu kindlakstegemiseks. Inhibiitori kõrge tasemega patsientidel võib VIII hüübimisfaktoriga ravi olla ebaefektiivne ja tuleb kaaluda teisi ravivõimalusi. Selliste patsientide ravi peavad juhtima arstid, kellel on kogemusi hemofiilia ja VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega patsientide ravis.

### Laboratoorsete analüüside jälgimine

Üheastmelise hüübimisanalüüsi kasutamisel korrutage tulemust patsiendi VIII faktori aktiivsuse taseme kindlaksmääramiseks teisendamisteguriga 2 (vt lõik 4.2).

### Kardiovaskulaarsed nähud

Kardiovaskulaarsete riskiteguritega patsientidel võib asendusravi VIII faktoriga kardiovaskulaarset riski suurendada.

### Kateetriga seotud tüsistused

Kui on vaja kasutada tsentraalveeni kateetrit, tuleb kaaluda sellega seotud tüsistuste, sealhulgas paiksete infektsioonide, baktereemia ja kateetri paigalduskoha tromboosi riski.

### Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 35,0 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 1,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

### Lapsed

Loetletud hoiatused ja ettevaatusabinõud kehtivad nii täiskasvanutele kui ka lastele.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimetest inimese VIII hüübimisfaktori ja teiste ravimite vahel ei ole teatatud.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

VIII faktoriga ei ole loomadel reproduktsiooniuringuid läbi viidud. Kuna A-hemofiiliat esineb naistel harva, puuduvad kogemused VIII faktori kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal. Seetõttu tohib VIII hüübimisfaktorit raseduse ja imetamise ajal kasutada vaid siis, kui see on selgelt näidustatud.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

AFSTYLA ei mõjuta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Ohutusprofili kokkuvõte

VIII faktori toodete kasutamisel on harva täheldatud ülitundlikkus- või allergilisi reaktsioone (sh angioödeem, põletus- ja kipitustunne süstekohal, külmavärinad, õhetus, generaliseerunud nõgestõbi, peavalu, lööve, hüpotensioon, letargia, iiveldus, rahutus, tahhükardia, pitsitustunne rinnus, torkimistunne, oksendamine, vilistav hingamine) ning mõnel juhul võivad need progresseeruda raskeks anafülaksiaks (sh šokiks).

A-hemofiiliaga patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktoriga, sealhulgas AFSTYLA võivad tekkida neutraliseerivad antikehad (inhibiitorid). Selliste inhibiitorite tekkest võib üldseisund ise märku anda ebapiisava kliinilise ravivastusega. Sellistel juhtudel on soovitatav võtta ühendust spetsialiseerunud hematoloogia keskusega.

##### Kõrvaltoimete tabel

Allpool olev tabel vastab MedDRA organsüsteemi klassifikatsioonile (organsüsteemide ja eelsterminite tasemete järgi). Allpool olevas tabelis esitatud esinemissagedus on saadud lõpuleviidud kliinilistest uuringutest, mis on tehtud eelnevalt ravitud raske A-hemofiiliaga patsientidel.

Esinemissagedusi on hinnatud patsiendi alusel ja need on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

MedDRA organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Esinemissagedus
Vere ja lümfisüsteemi häired	VIII hüübimisfaktori inhibeerimine	Aeg-ajalt (PTP)* Väga sage (PUP)*
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Sage
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage
	Paresteesia	Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Sage
	Erüteem	Aeg-ajalt
	Sügelus	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik	Sage
	Valu süstekohal	Aeg-ajalt
	Külmavärinad	Aeg-ajalt
	Kuumatunne	Aeg-ajalt

\*Esinemissagedus põhineb kõigi VIII hüübimisfaktori ravimitega tehtud uuringutel, mis hõlmasid raske A-hemofiiliaga patsiente. PTP = *previously treated patients*, varem ravitud patsiendid. PUP = *previously untreated patients*, varem ravimata patsiendid

### Lapsed

Lastel ja täiskasvanud uuringus osalejatel vanusest sõltuvaid erinevusi kõrvaltoimetes ei täheldatud.

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Lõppenud kliinilises uuringus esines ühel patsiendil, kellele manustati rohkem kui kahekordne määratud annus, peeringlust, kuumatunnet ja sügelust, kuid neid ei seostatud AFSTYLAga, vaid analgeetikumide samaaegse manustamisega.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained: VIII hüübimisfaktor, ATC-kood: B02BD02

#### Toimemehhanism

AFSTYLA (INN: alfoonoktokog) on rekombinantne inimese valk, mis asendab efektiivseks hemostaasiks vajaliku puuduva VIII hüübimisfaktori. AFSTYLA on üheaheelaline lühendatud B-domeeniga polüpeptiid, mis võimaldab kovalentselt siduda VIII faktori rasket ja kergest ahelat. AFSTYLA'l on von Willebrandi faktoriga suurem seondumisafiinsus kui täispikal rFVIII-l. Von Willebrandi faktor kaitseb VIII faktorit lagunemise eest. Aktiveeritud AFSTYLA'l on endogeense FVIIIa-ga sarnane aminohappe järjestus.

#### Farmakodünaamilised toimed

VIII faktori/von Willebrandi faktori kompleks koosneb kahest erineva füsioloogilise funktsiooniga molekulist (VIII faktor ja von Willebrandi faktor). Infundeerimisel hemofiiliaga patsiendile seondub VIII faktor patsiendi vereringes von Willebrandi faktoriga. Aktiveeritud VIII faktor toimib aktiveeritud IX faktori kofaktorina, kiirendades X faktori muutumist aktiveeritud X faktoriks. Aktiveeritud X faktor muudab protrombiini trombiiniks. Trombiin konverteerib seejärel fibrinogeeni fibriniks ja võib moodustuda hüüve.

A-hemofiilia on suguliiteline pärilik verehüübimishäire, mis tuleneb VIII faktori vähesest sisaldusest ja põhjustab rohket verejooksu liigestesse, lihastesse või siseelunditesse kas spontaanselt või juhusliku või kirurgilise trauma tulemusena. Asendusraviga suurendatakse VIII faktori sisaldust plasmas, mis võimaldab ajutiselt faktori defitsiiti ja veritsemiskalduvust korrigeerida.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### *Täiskasvanute ja noorukite populatsioon vanuses 12...65 aastat*

Uuringus 1001 määrati kindlaks efektiivsus ja ohutus veritsuste ennetamisel profülaktilisel kasutamisel ning hemostaatiline efektiivsus veritsuste peatamisel ja perioperatiivses ravis. Uuringusse kaasati kokku 175 varem ravitud raske A-hemofiiliaga patsienti vanuses 12 kuni 65 aastat (uuringusse kaasati üks > 60-aastane isik), kelle üheaheelalise rVIII faktori ravipäevade koguarv oli 14 306. Ühelgi patsiendil ei tekkinud inhibiitoreid ega anafülaktilist reaktsiooni.



*Profülaktika:* 146 uuringus osalejale määrati profülaktiline raviskeem (mediaanne verejooksude esinemissagedus aastas 1,14 (kvartiilidevaheline vahemik: 0,0, 4,2)), 79-le (54%) määrati 3 korda nädalas manustamisega raviskeem ja 47-le (32%) 2 korda nädalas manustamisega raviskeem. 2 ja 3 korda nädalas profülaktilist ravi saavatele patsientidele määrati vastavalt mediaansed annused 35 ja 30 RÜ/kg ühe süsti kohta ning mediaanne aastane tarbimine kõikide profülaktiliste raviskeemidega oli 4283 RÜ/kg aastas.

*Verejooksu ravi:* uuringus 1001 täheldatud 848 veritsuse juhtumist peatati 93,5% kahe või vähema süstiga. Mediaanne annus veritsuse raviks oli 34,7 RÜ/kg.

*Perioperatiivne ravi (kirurgiline profülaktika):* uuringus 1001 tehti ja hinnati kokku 16 suuremat kirurgilist protseduuri 13 uuringus osalejale. Üheahelalise rVIII faktori hemostaatiline efektiivsus kirurgilises profülaktikas oli kõigi operatsioonide puhul hinnanguliselt väga hea või hea. Operatsioonipopulatsiooni ei kaasatud lapsi vanuses < 18 eluaasta.

#### *Lapsed vanuses < 12 aastat*

Uuringusse 3002 kaasati kokku 84 varem ravitud patsienti vanuses < 12 aastat (35 olid < 6 aasta vanused ja 49 olid 6 kuni < 12 aasta vanused). Uuringus osalejatel oli kokku 5239 üheahelalise rVIII faktori ravipäeva. Mitte ühelgi patsiendil ei tekkinud inhibiitoreid ega anafülaktilist reaktsiooni.

*Individuaalne profülaktika:* 81 patsiendist, kes said profülaktilist ravi (mediaanne verejooksude esinemissagedus aastas 3,69 (kvartiilidevaheline vahemik: 0,00, 7,20)), määrati 43-le (53%) kaks korda nädalas manustamisega raviskeem ja 25-le (31%) kolm korda nädalas manustamisega raviskeem. 2 ja 3 korda nädalas profülaktilist ravi saavatele patsientidele määrati vastavalt mediaansed annused 35 ja 32 RÜ/kg ühe süsti kohta ning mediaanne aastane tarbimine kõikide profülaktiliste raviskeemidega oli 4109 RÜ/kg aastas.

*Verejooksu ravi:* uuringus 3002 täheldatud 347 verejooksu juhtumist peatati 95,7% kahe või vähema süstiga. Mediaanne annus ühe verejooksu peatamiseks oli 27,6 RÜ/kg.

Jätku-uuringus 3001 osales 222 varem ravi saanud patsienti (67 alla 12-aastast patsienti). Keskmine ravipäevade arv varem ravitud patsientidel oli 341,9 (135,48). 212 uuritava (95,5%) oli ravipäevade arv üle 100 päeva. Jätku-uuringu käigus ei tuvastatud uusi ohusignaale ega probleeme.

Efektiivsuse tulemused olid võrreldavad varasemate uuringute tulemustega.

#### *Varem ravimata patsiendid*

Uuringus 3001 osales 24 varem ravimata patsienti mediaanne vanus 1 aastat (vahemik 1...5 aastat). Uuringus osalejatel oli kokku 5909 üheahelalise rVIII faktori ravipäeva (keskmine ravipäevade arv 245,5 (161,56)).

*Individuaalne profülaktika:* 23 varem ravimata patsienti sai uuringus profülaktilist ravi (11 ravi lõpetatud). Profülaktika korral oli veritsuste mediaanne esinemissagedus aastas 1,84 (vahemik 0,0...23,6), spontaansete veritsuste mediaanne esinemissagedus aastas oli 0,88 (vahemik 0,0...19,7).

*Veritsus ravi:* 315 veritsuse juhtu (üks tõsine veritsus) peatati 88,9% kahe või vähema süstiga.

Immuuntolerantsuse induktsiooni (ITI) kohta on kogutud andmeid A-hemofiiliaga patsientidelt, kellel on tekkinud VIII faktori inhibiitorid.

Tuleb märkida, et aastane veritsuste määr (ABR) ei ole erinevate faktori kontsentratsioonide vahel ja erinevate kliiniliste uuringute vahel võrreldav.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Täiskasvanud populatsioon

AFSTYLA farmakokineetikat pärast annuse 50 RÜ/kg intravenooset süsti hinnati 81 varem ravitud täiskasvanud uuringus osalejal vanuses 18...60 aastat, kellel oli diagnoositud raske A-hemofiilia < 1% VIII faktoriga.

Farmakokineetilised parameetrid põhinesid plasma VIII faktori aktiivsusel, mida mõõdeti kromogeense substraadi analüüsiga (VIII faktori aktiivsuse määramisel üheastmelise hüübimisanalüüsiga tekkivate lahknevuste kohta vt lõik 4.2). Farmakokineetiline profiil, mis saadi 3 kuni 6 kuu möödumisel algsest farmakokineetilisest hindamisest, oli võrreldav pärast esimest annust saadud farmakokineetilise profiiliga.

Farmakokineetilised parameetrid pärast AFSTYLA annuse 50 RÜ/kg ühekordset süsti-kromogeenne substraadi analüüs:

<b>Farmakokineetilised parameetrid</b>	<b>Üheahelaline rVIII 50 RÜ/kg (N = 81) Keskmine (CV %) Mediaan (min, max)</b>
IR (RÜ/dl)/(RÜ/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C <sub>max</sub> (RÜ/dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC <sub>0-inf</sub> (RÜ*h/dl)	1960 (33,1) 1910 (932, 4090)
t <sub>1/2</sub> (h)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54; 23,9)
MRT (h)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8; 35,1)
CL (ml/h/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26; 5,79)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4; 99,6)

IR = astmeline taastumine 30 minutit pärast süsti; C<sub>max</sub> = maksimaalne kontsentratsioon, AUC<sub>0-inf</sub> = VIII faktori aktiivsuse aja kõvera alune pindala ekstrapoleeritud lõpmatuseni; t<sub>1/2</sub> = poolväärtusaeg; MRT = keskmine kehas püsimise aeg; CL = kehamassiga N = 80 kohandatud kliirens; V<sub>ss</sub> = kehamassiga kohandatud jaotumismaht stabiilses olekus. IR ja C<sub>max</sub> olid algtasemega korrigeeritud, kuid ülejäänud parameetreid algtasemega N = 81 ei korrigeeritud.

### Lapsed

AFSTYLA farmakokineetilisi parameetreid hinnati 10 varem ravitud noorukil (vanus 12 kuni < 18 aastat) ja 39 varem ravitud lapsel (vanus 0 kuni < 12 aastat) pärast 50 RÜ/kg üksikannuse intravenooset süsti. Kõikidel patsientidel oli diagnoositud raske A-hemofiilia < 1% VIII faktoriga.

Farmakokineetilised parameetrid põhinesid plasma VIII faktori aktiivsusel, mida mõõdeti kromogeense substraadi analüüsiga (VIII faktori aktiivsuse määramisel üheastmelise hüübimisanalüüsiga tekkivate lahknevuste kohta vt lõik 4.2).

Farmakokineetiliste parameetrite võrdlus vanuserühmade vahel pärast AFSTYLA ühekordse annuse 50 RÜ/kg süsti – kromogeenne analüüs:

<b>Farmakokineetilised parameetrid</b>	<b>0 kuni &lt; 6 aastat (N = 20) Keskmine (CV %) Mediaan (min, max)</b>	<b>6 kuni &lt; 12 aastat (N = 19) Keskmine (CV %) Mediaan (min, max)</b>	<b>12 kuni &lt; 18 aastat (N = 10) Keskmine (CV %) Mediaan (min, max)</b>
IR (RÜ/dl)/(RÜ/kg)	1,60 (21,1) 1,55 (1,18; 2,76)	1,66 (19,7) 1,69 (0,92; 2,35)	1,69 (24,8) 1,76 (0,88; 2,44)
C <sub>max</sub> (RÜ/dl)	80,2 (20,6) 78,6 (59,3; 138)	83,5 (19,5) 84,5 (46,4; 117)	89,7 (24,8) 92,4 (45,5; 131)
AUC <sub>0-inf</sub> (RÜ*h/dl)	1080 (31,0) 985 (561, 2010)	1170 (26,3) 1120 (641, 1810)	1540 (36,5) 1520 (683, 2380)
t <sub>1/2</sub> (h)	10,4 (28,7) 10,1 (5,19; 17,8)	10,2 (19,4) 10,0 (6,92; 14,8)	14,3 (33,3) 13,5 (6,32; 23,8)
MRT (h)	12,4 (25,0) 13,0 (6,05; 17,9)	12,3 (16,8) 12,8 (8,22; 16,0)	20,0 (32,2) 18,6 (9,17; 31,7)
CL (ml/h/kg)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52; 8,92)	4,63 (29,5) 4,48 (2,79; 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10; 7,32)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	71,0 (11,8) 70,7 (57,3; 88,3)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3; 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9; 121)

IR = astmeline taastumine 30 minutit pärast süsti uuringus osalejatel vanuses 12 kuni < 18 aastat ja 60 minutit pärast süsti uuringus osalejatel vanuses 1 kuni < 12 aastat; C<sub>max</sub> = maksimaalne kontsentratsioon, AUC = VIII faktori aktiivsuse aja kõvera alune pindala ekstrapoleeritud lõpmatuseni; t<sub>1/2</sub> = poolväärtusaeg; MRT = keskmine kehas püsimise aeg; CL = kehamassiga kohandatud kliirens; V<sub>ss</sub> = kehamassiga kohandatud jaotumismaht stabiilses olekus. IR ja C<sub>max</sub> olid algtasemega korrigeeritud, kuid ülejäänud parameetreid algtasemega ei korrigeeritud.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse ja korduvtoksilisuse, paikse talutavuse ja tromboogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

#### Pulber

Histidiin

Polüsorbaat 80

Kaltsiumkloriidihüdraat

Natriumkloriid

Sahharoos

#### Lahusti

Süstevesi

### 6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati segada teiste ravimite ega lahustitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 2 ja 6.5.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda. Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

AFSTYLA't võib hoida toatemperatuuril mitte üle 25 °C kuni 3-kuulise perioodi ravimi kõlblikkusaja jooksul, mis on trükitud karbile ja viaali etiketile. Pärast preparaadi külmkapist väljavõtmist ei tohi seda tagasi külmkappi panna. Toatemperatuuril hoidmisealgsaeg tuleb märkida preparaadi karbile.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

##### AFSTYLA 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber (250 RÜ) 6 ml viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, oranž (plast) kate ja roheline triipudega (alumiinium)kork.

2,5 ml lahustit viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, (plast)kate ja (alumiinium)kork.

##### AFSTYLA 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber (500 RÜ) 6 ml viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, sinine (plast)kate ja roheline triipudega (alumiinium)kork.

2,5 ml lahustit viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, (plast)kate ja (alumiinium)kork.

##### AFSTYLA 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber (1000 RÜ) 6 ml viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, roheline (plast)kate ja roheline triipudega (alumiinium)kork.

2,5 ml lahustit viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, (plast)kate ja (alumiinium)kate.

##### AFSTYLA 1500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber (1500 RÜ) 10 ml viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, türkiissinine (plast)kate ja roheline triipudega (alumiinium)kork.

5 ml lahustit viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, (plast)kate ja (alumiinium)kork.

##### AFSTYLA 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber (2000 RÜ) 10 ml viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, purpurpunane (plast)kate ja roheline triipudega (alumiinium)kork.

5 ml lahustit viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, (plast)kate ja (alumiinium)kork.

##### AFSTYLA 2500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber (2500 RÜ) 10 ml viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, helehall (plast)kate ja roheline triipudega (alumiinium)kork.

5 ml lahustit viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, (plast)kate ja (alumiinium)kork.

### AFSTYLA 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti.

Pulber (3000 RÜ) 10 ml viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, kollane (plast) kate ja roheliste triipudega (alumiinium) kork.

5 ml lahustit viaalis (I tüüpi klaas), millel on (kummist) punnkork, (plast) kate ja (alumiinium) kork.

### Pakendid

Üks 250, 500 või 1000 RÜ pakend, milles on:

1 viaal pulbriga

1 viaal 2,5 ml süsteveega

1 filterülekaneseade 20/20

Üks sisekarp, milles on:

1 ühekordne 5 ml süstal

1 veenipunktsiooni komplekt

2 alkoholiga immutatud tampooni

1 mittesteriilne plaaster

Üks 1500, 2000, 2500 või 3000 RÜ pakend, milles on:

1 viaal pulbriga

1 viaal 5 ml süsteveega

1 filterülekaneseade 20/20

Üks sisekarp, milles on:

1 ühekordne 10 ml süstal

1 veenipunktsiooni komplekt

2 alkoholiga immutatud tampooni

1 mittesteriilne plaaster

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.


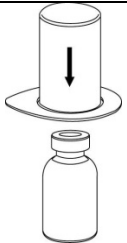
## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**


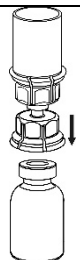
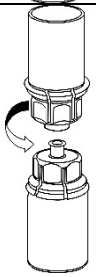

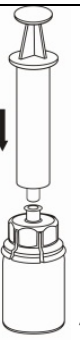
### Üldjuhised

- Lahus peab olema peaaegu värvitu, selge või veidi veiklev. Pärast filtrimist/väljavõtmist (vt allpool) tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahust hoolikalt enne manustamist osakeste ja värvimuutuse suhtes visuaalselt kontrollida.
- Nähtavalt häguseid või helbeid või osakesi sisaldavaid lahuseid ei tohi kasutada.
- Manustamiskõlblikuks muutmine ja väljavõtmine tuleb sooritada aseptilistes tingimustes.

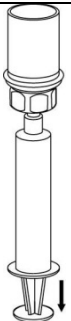
### Manustamiskõlblikuks muutmine ja manustamine

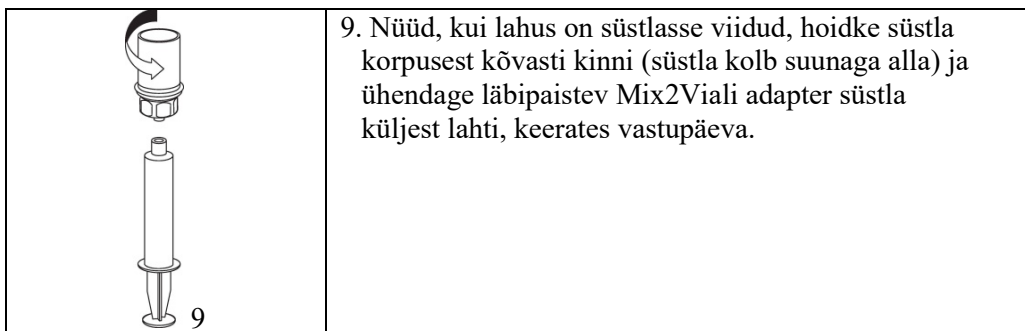
Tooge lahusti toatemperatuurile. Veenduge, et pulbri ja lahusti viaalidelt on eemaldatud katted ja punnkork on eelnevalt töödeldud antiseptilise lahusega ning on lastud kuivada enne Mix2Viali pakendi avamist.

	1. Eemaldage Mix2Vialilt kaas. <b>Ärge</b> võtke Mix2Viali blisterpakendist välja!
	2. Asetage <b>lahusti viaal</b> tasasele puhtale pinnale ja hoidke seda kõvasti kinni. Võtke Mix2Vial koos blisterpakendiga ja lükake <b>sinise</b> adapteri teravik <b>otse alla</b> läbi lahusti viaali punnkorgi.

 <p>3</p>	<p>3. Eemaldage ettevaatlikult blisterpakend Mix2Viali komplektilt, hoides servast ja tõmmates <b>vertikaalselt</b> ülespoole. Veenduge, et tõmbate ära ainult blisterpakendi ja mitte Mix2Viali komplekti.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Asetage <b>pulbri viaal</b> tasasele ja kindlale pinnale. Pöörake lahusti viaal koos külgekinnitatud Mix2Viali komplektiga alaspidi ja lükake <b>läbipaistva</b> adapteri teravik <b>otse alla</b> läbi pulbri viaali punnkorgi. Lahusti voolab automaatselt pulbri viaali.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Haarake ühe käega Mix2Viali komplekti preparaadi poolsest otsast ja teise käega lahustipoolsest otsast ning keerake komplekt ettevaatlikult vastupäeva kaheks osaks lahti. Visake lahusti viaal koos küljes oleva sinise Mix2Viali adapteriga minema.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Keerutage õrnalt preparaadi viaali koos küljes oleva läbipaistva adapteriga, kuni aine on täielikult lahustunud. Ärge raputage.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Tõmmake õhk tühja steriilsesse süstlasse. Hoides preparaadi viaali püstiasendis, ühendage süstal Mix2Viali Luer-süsteemiga päripäeva keerates. Süstige preparaadi viaali õhku.</p>

### Väljavõtmine ja manustamine

 <p>8</p>	<p>8. Hoides süstla kolbi allasurutuna, pöörake süsteem tagurpidi ja tõmmake lahus süstlasse kolbi õrnalt alla tõmmates.</p>
--	--



AFSTYLA süstimiseks võib kasutada ainult kaasolevaid manustamiskomplekte, sest VIII faktori adsorptsiooni tõttu mõnede süstevahendite sisepinnale võib ravi ebaõnnestuda.

Tuleb olla ettevaatlik, et preparaadiga täidetud süstlasse ei satuks verd, sest veri võib süstlas hüübida ja patsiendile võidakse nii manustada fibriinihüübeid.

AFSTYLA lahust ei tohi lahjendada.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb manustada eraldi süsti/infusiooniliinina, aeglase intravenoosse süstina patsiendile mugava kiirusega. Maksimaalne kiirus on 10 ml/min.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. jaanuar 2017  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20. august 2021

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 250 RÜ

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFSTYLA 250 RÜ  
süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog (rekombinantne VIII hüübimisfaktor)

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

alfalonoktokog 250 RÜ

### 3. ABIAINED

Abiained on: histidiin, polüsorbaat 80, kaltsiumkloriidihüdraat, naatriumkloriid, sahharoos

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

1 viaal pulbriga: 250 RÜ alfaonoktokog (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 100 RÜ/ml)

1 viaal 2,5 ml süsteveega

1 filterülekandeseade 20/20

Üks sisekarp, milles on:

1 ühekordne 5 ml süstal

1 veenipunktsiooni komplekt

2 alkoholiga immutatud tampooni

1 mittesteriilne plaaster

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.**

Toatemperatuuril kuni 25 °C võib hoida ühe 3-kuulise perioodi jooksul.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1158/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AFSTYLA 250 RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaal 250 RÜ Süstelahuse Pulbriga**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

AFSTYLA 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 500 RÜ

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFSTYLA 500 RÜ  
süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog (rekombinantne VIII hüübimisfaktor)

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

alfalonoktokog 500 RÜ

### 3. ABIAINED

Abiained on: histidiin, polüsorbaat 80, kaltsiumkloriidihüdraat, naatriumkloriid, sahharoos

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

1 viaal pulbriga: 500 RÜ alfaonoktokog (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 200 RÜ/ml)

1 viaal 2,5 ml süsteveega

1 filterülekandeseade 20/20

Üks sisekarp, milles on:

1 ühekordne 5 ml süstal

1 veenipunktsiooni komplekt

2 alkoholiga immutatud tampooni

1 mittesteriilne plaaster

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.**

Toatemperatuuril kuni 25 °C võib hoida ühe 3-kuulise perioodi jooksul.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1158/002

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AFSTYLA 500 RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaal 500 RÜ Süstelahuse Pulbriga**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

AFSTYLA 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 1000 RÜ

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFSTYLA 1000 RÜ  
süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog (rekombinantne VIII hüübimisfaktor)

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

alfalonoktokog 1000 RÜ

### 3. ABIAINED

Abiained on: histidiin, polüsorbaat 80, kaltsiumkloriidihüdraat, naatriumkloriid, sahharoos

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

1 viaal pulbriga: 1000 RÜ alfaonoktokog (400 RÜ/ml pärast manustamiskõlblikuks muutmist)

1 viaal 2,5 ml süsteveega

1 filterülekandeseade 20/20

Üks sisekarp, milles on:

1 ühekordne 5 ml süstal

1 veenipunktsiooni komplekt

2 alkoholiga immutatud tampooni

1 mittesteriilne plaaster

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.**

Toatemperatuuril kuni 25 °C võib hoida ühe 3-kuulise perioodi jooksul.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1158/003

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AFSTYLA 1000 RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaal 1000 RÜ Süstelahuse Pulbriga**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

AFSTYLA 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 1500 RÜ

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFSTYLA 1500 RÜ  
süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog (rekombinantne VIII hüübimisfaktor)

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Alfalonoktokog 1500 RÜ

### 3. ABIAINED

Abiained on: histidiin, polüsorbaat 80, kaltsiumkloriidihüdraat, naatriumkloriid, sahharoos

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahuse pulber ja lahusti

1 viaal pulbriga: 1500 RÜ alfalonoktokog (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 300 RÜ/ml)

1 viaal 5 ml süsteveega

1 filterülekandeseade 20/20

Üks sisekarp, milles on:

1 ühekordne 10 ml süstal

1 veenipunktsiooni komplekt

2 alkoholiga immutatud tampooni

1 mittesteriilne plaaster

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.**

Toatemperatuuril kuni 25 °C võib hoida ühe 3-kuulise perioodi jooksul.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1158/004

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AFSTYLA 1500 RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaal 1500 RÜ Süstelahuse Pulbriga**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

AFSTYLA 1500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 2000 RÜ

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFSTYLA 2000 RÜ  
süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog (rekombinantne VIII hüübimisfaktor)

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

alfalonoktokog 2000 RÜ

### 3. ABIAINED

Abiained on: histidiin, polüsorbaat 80, kaltsiumkloriidihüdraat, naatriumkloriid, sahharoos

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

1 viaal pulbriga: 2000 RÜ alfaonoktokog (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 400 RÜ/ml)

1 viaal 5 ml süsteveega

1 filterülekaneseade 20/20

Üks sisekarp, milles on:

1 ühekordne 10 ml süstal

1 veenipunktsiooni komplekt

2 alkoholiga immutatud tampooni

1 mittesteriilne plaaster

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.**

Toatemperatuuril kuni 25 °C võib hoida ühe 3-kuulise perioodi jooksul.

Hoida vialid välispakendis valguse eest kaitstult.



**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1158/005

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AFSTYLA 2000 RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaal 2000 RÜ Süstelahuse Pulbriga**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

AFSTYLA 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 2500 RÜ

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFSTYLA 2500 RÜ  
süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog (rekombinantne VIII hüübimisfaktor)

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

alfalonoktokog 2500 RÜ

### 3. ABIAINED

Abiained on: histidiin, polüsorbaat 80, kaltsiumkloriidihüdraat, naatriumkloriid, sahharoos

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

1 viaal pulbriga: 2500 RÜ alfaonoktokog (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 500 RÜ/ml)

1 viaal 5 ml süsteveega

1 filterülekaneseade 20/20

Üks sisekarp, milles on:

1 ühekordne 10 ml süstal

1 veenipunktsiooni komplekt

2 alkoholiga immutatud tampooni

1 mittesteriilne plaaster

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.**

Toatemperatuuril kuni 25 °C võib hoida ühe 3-kuulise perioodi jooksul.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1158/006

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AFSTYLA 2500 RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaal 2500 RÜ Süstelahuse Pulbriga**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

AFSTYLA 2500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp 3000 RÜ

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AFSTYLA 3000 RÜ  
süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog (rekombinantne VIII hüübimisfaktor)

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

alfalonoktokog 3000 RÜ

### 3. ABIAINED

Abiained on: histidiin, polüsorbaat 80, kaltsiumkloriidihüdraat, naatriumkloriid, sahharoos

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahuse pulber ja lahusti

1 viaal pulbriga: 3000 RÜ alfaonoktokog (pärast manustamiskõlblikuks muutmist 600 RÜ/ml)

1 viaal 5 ml süsteveega

1 filterülekaneseade 20/20

Üks sisekarp, milles on:

1 ühekordne 10 ml süstal

1 veenipunktsiooni komplekt

2 alkoholiga immutatud tampooni

1 mittesteriilne plaaster

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.**

Toatemperatuuril kuni 25 °C võib hoida ühe 3-kuulise perioodi jooksul.

Hoida viaalid välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksamaa

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/16/1158/007

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

AFSTYLA 3000 RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaal 3000 RÜ Süstelahuse Pulbriga**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

AFSTYLA 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti  
alfalonoktokog  
Intravenoosne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

Viaal 2,5 ja 5 ml Süsteveega

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

Süstevesi

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

2,5 ml [tugevuste 250/500/1000 RÜ manustamiskõlblikuks muutmiseks]

5 ml [tugevuste 1500/2000/2500/3000 RÜ manustamiskõlblikuks muutmiseks]

**6. MUU**

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**Papp-pakendis manustamiskomplekt (sisekarp)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Manustamiskomplekt

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)**

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

CSL Behring

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

**AFSTYLA 250 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti**  
**AFSTYLA 500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti**  
**AFSTYLA 1000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti**  
**AFSTYLA 1500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti**  
**AFSTYLA 2000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti**  
**AFSTYLA 2500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti**  
**AFSTYLA 3000 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti**  
alfalonoktokog (rekombinantne üheaahelaline VIII hüübimisfaktor)

**Enne ravimi kasutamist teile või teie lapsele lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile või teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on AFSTYLA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne AFSTYLA kasutamist teile või teie lapsele
3. Kuidas AFSTYLA't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas AFSTYLA't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on AFSTYLA ja milleks seda kasutatakse

AFSTYLA sisaldab inimese VIII (hüübimis) faktorit, mida valmistatakse rekombinantse DNA tehnoloogia abil. AFSTYLA's sisalduv toimeaine on alfaonoktokog.

AFSTYLA't kasutatakse veritsuste ravimiseks ja ennetamiseks A-hemofiiliaga patsientidel (kaasasündinud VIII faktori puudulikkus). VIII faktor on proteiin, mida on vaja vere hüübimiseks. Selle faktori puudumine A-hemofiiliaga patsientidel tähendab, et veri ei hüübi nii kiiresti kui peaks ja neil esineb soodumus veritsuste tekkeks. AFSTYLA asendab VIII faktorit A-hemofiiliaga patsientidel, mis võimaldab nende verel hüübida.

AFSTYLA't võib kasutada kõigi vanuserühmadel.

#### 2. Mida on vaja teada enne AFSTYLA kasutamist

##### AFSTYLA't ei tohi kasutada

- kui AFSTYLA't saaval patsiendil on tekkinud allergiline reaktsioon AFSTYLA või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes;
- kui AFSTYLA't saav patsient on hamstri valkude suhtes allergiline.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

##### Jälgitavus

Oluline on üles märkida oma AFSTYLA partii number.

Nii et iga kord, kui saate uue AFSTYLA pakendi, märkige üles kuupäev ja partii number (mis on pakendil pärast partii numbrit) ja hoidke seda teavet kindlas kohas.

Enne AFSTYLA kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Võimalikud on allergilised (ülitundlikkuse) reaktsioonid. Preparaat sisaldab hamstri valkude jälgi (vt ka „Ärge kasutage AFSTYLA't”). **Kui tekivad allergilise reaktsiooni sümptomid, lõpetage ravimi kasutamine ja pöörduge arsti poole.** Teie arst peab teid teavitama **allergiliste reaktsioonide varastest nähtudest.** Nende hulka kuuluvad nahalööve, generaliseerunud nõgestõbi, pigistustunne rinnus, vilistav hingamine, vererõhu langus ja anafülaksia (raske allergiline reaktsioon, mis põhjustab raskeid hingamisraskusi ja pearinglust).
- Inhibiitorite (antikehade) teke on teadaolev tüsistus, mis võib tekkida kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega ravi ajal. Need inhibiitorid, eriti kui nende tase on kõrge, takistavad ravimi õiget toimimist. Teid või teie last jälgitakse inhibiitorite tekke suhtes hoolikalt. Kui AFSTYLA raviga ei ole teie või teie lapse veritsus kontrolli all, teavitage sellest kohe oma arsti.
- Kui teile või teie lapse kohta on öeldud, et on südamehaigus või on risk südamehaiguse tekkeks, teavitage sellest oma arsti või apteekrit.
- Kui paigaldada tsentraalveeni kateeter AFSTYLA süstimiseks, peab teie arst arvestama ja teiega arutama tüsistuste tekke riskiga, sealhulgas kohalikud infektsioonid, bakterite sattumine verre (baktereemia) ja veresoontes trombid teke (tromboos) kohas, kuhu see sisestatakse.

### **Muud ravimid ja AFSTYLA**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

### **Rasedus ja imetamine**

- Kui te olete rase, imetate, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.
- AFSTYLA't võib raseduse ja imetamise ajal manustada ainult siis, kui see on selgelt vajalik.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

AFSTYLA ei mõjuta teie võimet juhtida autot või töötada masinatega.

### **AFSTYLA sisaldab naatriumi**

AFSTYLA sisaldab 35,0 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 1,8%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

## **3. Kuidas AFSTYLA't kasutada**

Teie ravi peab jälgima arst, kes on kogenud vere hüübimishäirete ravi.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

### **Annus**

AFSTYLA kogus, mida manustatakse teile või teie lapsele, ja ravi kestus sõltuvad:

- teie haiguse raskusest;
- verejooksu kohast ja intensiivsusest;
- teie kliinilisest seisundist ja ravivastusest;
- teie kehakaalust.

Järgige arstilt saadud juhiseid.

### **Manustamiskõlblikuks muutmine ja manustamine**


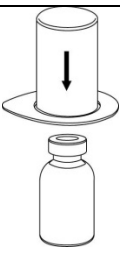

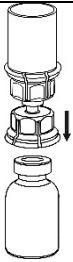
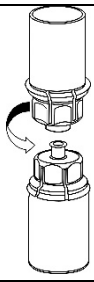
#### Üldjuhised


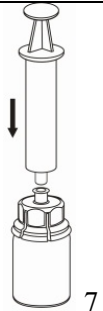
- Pulber tuleb segada lahustiga (vedelikuga) ja tõmmata viaalist välja aseptilistes tingimustes.
- AFSTYLA't ei tohi segada teiste ravimite ega lahustitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.
- Lahus peab olema selge või kergelt veiklev, kollane kuni värvitu, s.t see võib sädeleda valguse käes, kuid ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Pärast filtrimist või eemaldamist (vt allpool) tuleb enne kasutamist lahust uuesti kontrollida. Ärge kasutage lahust, kui see on nähtavalt hägune või sisaldab helbeid või osakesi.
- Kasutamata toode või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele ja arsti juhiste kohaselt.

#### Manustamiskõlblikuks muutmine ja manustamine

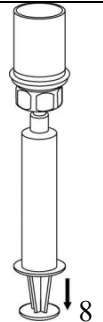
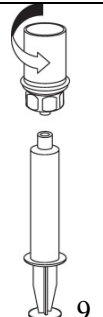
Veenduge ilma viaale avamata, et AFSTYLA pulber ja vedelik on toa- või kehatemperatuuril. Selleks võib jätta viaalid ligikaudu tunniks toatemperatuurile või hoida neid mõne minuti jooksul käes. Ärge laske viaalidel otsese kuumusega kokku puutuda. Viaale ei tohi kuumutada kehatemperatuurist (37 °C) kõrgemal temperatuuril.

Eemaldage ettevaatlikult viaalidelt kaitsekatted ja puhastage kummikorgid alkoholilapiga. Laske viaalidel kuivada enne Mix2Viali pakendi (mis sisaldab filterülekaneseadet) avamist, seejärel järgige alltoodud juhiseid.

 <p>1</p>	<p>1. Eemaldage Mix2Vialilt kaas. <b>Ärge</b> võtke Mix2Viali blisterpakendist välja!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Asetage <b>lahusti viaal</b> tasasele puhtale pinnale ja hoidke seda kõvasti kinni. Võtke Mix2Vial koos blisterpakendiga ja lükake <b>sinise</b> adapteri teravik <b>otse alla</b> läbi lahusti viaali punnkorgi.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Eemaldage ettevaatlikult blisterpakend Mix2Viali komplektilt, hoides servast ja tõmmates <b>vertikaalselt</b> ülespoole. Veenduge, et tõmbate ära ainult blisterpakendi ja mitte Mix2Viali komplekti.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Asetage <b>pulbri viaal</b> tasasele ja kindlale pinnale. Pöörake lahusti viaal koos külgekinnitatud Mix2Viali komplektiga alaspidi ja lükake <b>läbipaistva</b> adapteri teravik <b>otse alla</b> läbi pulbri viaali punnkorgi. Lahusti voolab automaatselt pulbri viaali.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Haarake ühe käega Mix2Viali komplekti preparaadipoolsest otsast ja teise käega lahustipoolsest otsast ning keerake komplekt ettevaatlikult vastupäeva kaheks osaks lahti. Visake lahusti viaal koos küljes oleva sinise Mix2Viali adapteriga minema.</p>

	<p>6. Keerutage õrnalt preparaadi viaali koos küljes oleva läbipaistva adapteriga, kuni aine on täielikult lahustunud. Ärge raputage.</p>
	<p>7. Tõmmake õhk tühja steriilsesse süstlasse. Hoides preparaadi viaali püstiasendis, ühendage süstal Mix2Viali Luer-süsteemiga päripäeva keerates. Süstige preparaadi viaali õhku.</p>

### Väljavõtmine ja manustamine

	<p>8. Hoides süstla kolbi allasurutuna, pöörake süsteem tagurpidi ja tõmmake lahus süstlasse kolbi õrnalt alla tõmmates.</p>
	<p>9. Nüüd, kui lahus on süstlasse viidud, hoidke süstla korpusest kõvasti kinni (süstla kolb suunaga alla) ja ühendage läbipaistev Mix2Viali adapter süstla küljest lahti, keerates vastupäeva .</p>

Kasutage ravimiga koos tarnitud veenipunktsiooni komplekti, sisestage nõel veeni. Laske verel voolata tagasi toru lõpuni. Kinnitage süstal veenipunktsiooni komplekti külge, lukustades selle. **Süstige manustamiskõlblikuks muudetud lahus aeglaselt (nagu teie jaoks on mugav, kuni maksimaalsel kiirusel 10 ml/min) veeni, järgides arsti antud juhiseid. Olge ettevaatlik, et preparaati sisaldavasse süstlasse ei satuks verd.**

Jälgige end võimalike kõrvaltoimete suhtes, mis võivad kohe tekkida. Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, mis võib olla seotud AFSTYLA manustamisega, tuleb süstimine peatada (vt ka lõik 2).

### **Kasutamine lastel ja noorukitel**

AFSTYLA't võib kasutada igas vanuses lastel ja noorukitel. Lastel vanuses alla 12 aasta võib olla vaja kasutada suuremaid annuseid või sagedamat süstimist. Lastel vanuses üle 12 aasta võib kasutada sama annust nagu täiskasvanutel.

### **Kui te kasutate AFSTYLA't rohkem, kui ette nähtud**

Kui olete süstinud AFSTYLA't rohkem kui ette nähtud, teatage sellest oma arstile.

### **Kui te unustate AFSTYLA't kasutada**

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke kohe oma järgmine annus ja jätkake vastavalt oma arsti nõuannetele.



## Kui te lõpetate AFSTYLA kasutamise

AFSTYLA kasutamise lõpetamisel ei pruugi kaitse verejooksude vastu enam tagatud olla või ei pruugi tekkinud veritsus peatuda. Ärge lõpetage AFSTYLA kasutamist oma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

## 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka AFSTYLA põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

### Lõpetage ravimi kasutamine kohe ja võtke kohe ühendust oma arstiga:

- **kui märkate allergilise reaktsiooni sümptomeid (vt allpool);**  
Allergilised reaktsioonid võivad hõlmata järgmisi sümptomeid: nahalööve, generaliseerunud nõgestõbi (sügelev lööve), pigistustunne rinnas, vilistav hingamine, madal vererõhk ja anafülaksia (tõsine reaktsioon, mis põhjustab tõsiseid hingamisraskusi või pearinglust). Kui see juhtub, katkestage kohe ravimi kasutamine ja pöörduge oma arsti poole.
- **kui märkate, et ravim ei toimi enam õigesti** (verejooks ei peatu).  
Lastel, keda pole varem ravitud VIII hüübimisfaktorit sisaldava ravimiga, võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida väga sageli (rohkem kui ühel patsiendil 10st), kuid patsientidel, keda on varem ravitud VIII hüübimisfaktoriga (ravikuuri kestus kauem kui 150 ravipäeva), võivad inhibeerivad antikehad (vt lõik 2) tekkida aeg-ajalt (vähem kui ühel patsiendil 100st). Kui teil või teie lapsel on tekkinud ravimi toimel inhibeerivad antikehad, võib tekkida püsiv veritsus. Sel juhul peate peate kohe konsulteerima oma arstiga.

### Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 10-st)

- kipitustunne või tuimus (paresteesia)
- lööve
- palavik

### Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 kasutajal 100-st)

- sügelus
- nahapunetus
- valu süstekohal
- külmavärinad
- kuumatunne

### Kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

Laste, noorukite ja täiskasvanute kõrvaltoimetes vanusest sõltuvaid erinevusi ei ole.

### Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas AFSTYLA't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Enne AFSTYLA pulbri manustamiskõlblikuks muutmist võib seda hoida toatemperatuuril (alla 25 °C) ühe perioodi jooksul, mitte kauem kui 3 kuud, mis ei ületa karbile ja vialidele trükitud

kõlblikkusaega. Märkige AFSTYLA karbile kuupäev, millal alustate selle hoidmist toatemperatuuril.

- Pärast preparaadi külmpakist väljavõtmist ei tohi seda tagasi külmkappi panna.
- Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.
- Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb kohe ära kasutada.
- Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei manustata kohe, vastutab selle säilitusaja ja -tingimuste eest kasutaja.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida AFSTYLA sisaldab

#### Toimeaine on:

250 RÜ viaali kohta; pärast manustamiskõlblikuks muutmist 2,5 ml süsteveega sisaldab lahus 100 RÜ/ml alfalonoktokogi.

500 RÜ viaali kohta; pärast manustamiskõlblikuks muutmist 2,5 ml süsteveega sisaldab lahus 200 RÜ/ml alfalonoktokogi.

1000 RÜ viaali kohta; pärast manustamiskõlblikuks muutmist 2,5 ml süsteveega sisaldab lahus 400 RÜ/ml alfalonoktokogi.

1500 RÜ viaali kohta; pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml süsteveega sisaldab lahus 300 RÜ/ml alfalonoktokogi.

2000 RÜ viaali kohta; pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml süsteveega sisaldab lahus 400 RÜ/ml alfalonoktokogi.

2500 RÜ viaali kohta; pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml süsteveega sisaldab lahus 500 RÜ/ml alfalonoktokogi.

3000 RÜ viaali kohta; pärast manustamiskõlblikuks muutmist 5 ml süsteveega sisaldab lahus 600 RÜ/ml alfalonoktokogi.

#### Teised abiained on:

histidiin, polüsorbaat 80, kaltsiumkloriidihüdraat, naatriumkloriid (vt lõigu 2 viimast lõiku), sahharoos.

Lahusti: süstevesi

### Kuidas AFSTYLA välja näeb ja pakendi sisu

AFSTYLA on süstelahuse valge või kollakas pulber või sõmer mass ja selge, värvitu lahusti.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema selge või kergelt veiklev, kollane kuni värvitu, s.t see võib sädeleda valguse käes, kuid ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi.

#### Pakendid

Üks 250, 500 või 1000 RÜ pakend, milles on:

1 viaal pulbriga

1 viaal 2,5 ml süsteveega

1 filterülekandeseade 20/20

Üks sisekarp, milles on:

1 ühekordne 5 ml süstal

1 veenipunktsiooni komplekt

2 alkoholiga immutatud tampooni

1 mittesteriilne plaaster

Üks 1500, 2000, 2500 või 3000 RÜ pakend, milles on:

1 viaal pulbriga

1 vial 5 ml süsteveega  
1 filterülekaneseade 20/20  
Üks sisekarp, milles on:

1 ühekordne 10 ml süstal  
1 veenipunktsiooni komplekt  
2 alkoholiga immutatud tampooni  
1 mittesteriilne plaaster

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### Vahetud mahutid

250 RÜ	Kummikorgiga klaasvial, oranž plastkate ja roheliste triipudega alumiiniumkork
500 RÜ	Kummikorgiga klaasvial, sinine plastkate ja roheliste triipudega alumiiniumkork
1000 RÜ	Kummikorgiga klaasvial, roheline plastkate ja roheliste triipudega alumiiniumkork
1500 RÜ	Kummikorgiga klaasvial, türkiissinine plastkate ja roheliste triipudega alumiiniumkork
2000 RÜ	Kummikorgiga klaasvial, purpurpunane plastkate ja roheliste triipudega alumiiniumkork
2500 RÜ	Kummikorgiga klaasvial, helehall plastkate ja roheliste triipudega alumiiniumkork
3000 RÜ	Kummikorgiga klaasvial, kollane plastkate ja roheliste triipudega alumiiniumkork

#### **Müügiloa hoidja ja tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

#### **България**

МагнаФарм България ЕАД  
Тел: +359 2 810 3949

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

#### **Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

#### **Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

#### **Nederland**

CSL Behring BV  
Tel: + 31 85 111 96 00

#### **Eesti**

CentralPharma Communications OÜ  
Tel: +3726015540

#### **Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

**Ελλάδα**

CSL Behring EΠE  
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**

PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: +385 (1) 631-1833

**Ireland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30517254

**Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

**Italia**

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

**Κύπρος**

CSL Behring EΠE  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**

CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**Lietuva**

CentralPharma Communications UAB  
Tel: +370 5 243 0444

**Infoleht on viimati uuendatud .**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:**Ravi jälgimine

Ravikuuri ajal soovitatakse mõõta VIII faktori sisaldust, et määrata manustatavad annused ja kordussüstide sagedus. Patsientide individuaalne ravivastus VIII faktorile võib erineda, mistõttu on poolväärtusajad ja taastumine erinev. Kehakaalul põhinevat annust võib olla vaja ala- või ülekaalulistel patsientidel kohandada. Asendusravi peab kindlasti täpselt jälgima suuremate kirurgiliste operatsioonide korral, kasutades hüübimisanalüüsi (plasma VIII faktori aktiivsus).

**Österreich**

CSL Behring GmbH  
Tel: +43 1 80101 2463

**Polska**

CSL Behring Sp.z o.o.  
Tel: +48 22 213 2265

**Portugal**

CSL Behring Lda  
Tel: +351 21 782 62 30

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**United Kingdom (Northern Ireland)**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 305 17254

*In vitro* tromboplastiiniaja (aPTT)-põhise üheetapilise hüübimisanalüüsi kasutamisel VIII faktori aktiivsuse määramiseks patsientide vereproovides võivad nii aPTT reaktiivi tüüp kui ka analüüsi kasutatav viitestandard plasma VIII faktori aktiivsuse tulemusi oluliselt mõjutada. Analüüsi tulemustes võib tekkida olulisi erinevusi ka aPTT-põhise üheetapilise hüübimisanalüüsi kasutamisel võrreldes Euroopa farmakopöa kohase kromogeense analüüsiga. See on oluline eriti labori ja/või analüüsis kasutatavate reaktiivide vahetamisel.

AFSTYLA't kasutataval patsientidel tuleb jälgida plasma VIII faktori aktiivsust kas kromogeense analüüsiga või üheastmelise hüübimisanalüüsiga, et määrata manustatavad annused ja kordussüstete sagedus. Kromogeense analüüsi tulemused kajastavad AFSTYLA kliinilist hemostaatilist potentsiaali kõige täpsemalt ning see on eelistatav. Üheastmelise hüübimisanalüüsi tulemustes alahinnatakse VIII faktori aktiivsuse taset ligikaudu 45% võrra võrreldes kromogeense analüüsi tulemusega. Üheastmelise hüübimisanalüüsi kasutamisel korrutage tulemust patsiendi VIII faktori aktiivsuse taseme kindlaksmääramiseks teisendamisteguriga 2.

#### *Annustamine*

Asendusravi annus ja kestus sõltub VIII faktori defitsiidi raskusest, verejooksu asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist.

Manustatavate VIII faktori ühikute arvu väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud VIII faktori toodetele kehtiva WHO kontsentradi standardiga. VIII faktori aktiivsust plasmas väljendatakse kas protsentides (normaalse inimplasma suhtes) või eelistatult rahvusvahelistes ühikutes (VIII faktori rahvusvahelise standardi suhtes).

Üks VIII faktori aktiivsuse rahvusvaheline ühik (RÜ) on võrdne VIII faktori hulgaga ühes milliliitris normaalses inimplasmas.

Tugevus määratakse kindlaks kromogeense substraadi analüüsiga.

Plasma VIII faktori sisalduse jälgimiseks võib kasutada kas kromogeenset substraadi analüüsi või üheastmelist hüübimisanalüüsi.

#### *Vajaduspõhine ravi*

VIII faktori vajaliku annuse arvutamine põhineb empiirilisel leiul, et 1 rahvusvaheline ühik (RÜ) VIII faktorit kehamassi 1 kg kohta suurendab plasma VIII faktori aktiivsust 2 RÜ/dl.

Vajalik annus määratakse järgmise valemi abil:

Annus (RÜ) = kehamass (kg) x soovitud VIII faktori sisalduse suurenemine (RÜ/dl või % normist) x 0,5 (RÜ/kg RÜ/dl kohta)

Manustatava ravimi koguse ja manustamise sageduse määramisel peab igal üksikjuhtumil lähtuma kliinilisest efektiivsusest.

Järgmiste verejooksude korral ei tohi VIII faktori aktiivsus vastava perioodi jooksul langeda allapoole antud plasma aktiivsuse taset (väljendatud kui % normist või RÜ/dl). Järgmist tabelit võib kasutada annustamisjuhisenä verejooksude ja operatsioonide korral.

Verejooksu aste / kirurgilise protseduuri tüüp	VIII faktori vajalik tase (%) (RÜ/dl)	Annuste sagedus (tundi) / ravi kestus (päeva)
<u>Verejooks</u>		
Varajane hemartroos, väiksem lihasesisene verejooks või suuõõne verejooks	20...40	Korrata süsti iga 12 kuni 24 tunni järel. Vähemalt 1 päev, kuni verejooksuepisood, mida näitab valu, lõpeb või saavutatakse paranemine.
Ulatuslikum hemartroos, lihasesisene verejooks või hematoom	30...60	Korrata süsti iga 12 kuni 24 tunni järel 3...4 päeva jooksul või kauem kuni valu ja ägeda vigastuse kadumiseni.
Eluohhtlikud verejooksud	60...100	Korrata süsti iga 8 kuni 24 tunni järel kuni oht on möödunud.
<u>Operatsioon</u>		
Väiksem operatsioon sealhulgas hamba väljatõmbamine	30...60	Süstida iga 24 tunni järel, vähemalt 1 päeva jooksul, kuni paranemiseni.
Suurem operatsioon	80...100 (enne ja pärast operatsiooni)	Korrata süsti iga 8...24 tunni järel kuni haava piisava paranemiseni, seejärel ravida veel vähemalt 7 päeva, et VIII faktori aktiivsus püsiks 30...60% (RÜ/dl).

#### *Ennetamine*

Soovitav raviskeem ravi alustamiseks on 20...50 RÜ/kg AFSTYLA't manustamisega 2 kuni 3 korda nädalas. Raviskeemi võib kohandada olenevalt patsiendi ravivastusest.

#### *Lapsed*

Soovitav raviskeem ravi alustamiseks lastel (vanuses 0 kuni < 12 aastat) on 30...50 RÜ/kg AFSTYLA't manustamisega 2 kuni 3 korda nädalas. Lapsed vanuses < 12 aastat võivad vajada sagedamaid või suuremaid annuseid, arvestades suuremat kliirensit sellel vanuserühmal. Annustamissoovitused 12-aastastele ja vanematele noorukitele on samad mis täiskasvanute puhul.

#### *Eakad*

AFSTYLA kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud üle 65 aasta vanuseid patsiente.