

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AFSTYLA 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

AFSTYLA 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 250 IU rekombinantnog jednonančanog koagulacijskog faktora VIII (jednonančani faktor rVIII, INN = lonoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 100 IU/ml jednonančanog faktora rVIII.

AFSTYLA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 500 IU rekombinantnog jednonančanog koagulacijskog faktora VIII (jednonančani faktor rVIII, INN = lonoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 200 IU/ml jednonančanog faktora rVIII.

AFSTYLA 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 1000 IU rekombinantnog jednonančanog koagulacijskog faktora VIII (jednonančani faktor rVIII, INN = lonoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 400 IU/ml jednonančanog faktora rVIII.

AFSTYLA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 1500 IU rekombinantnog jednonančanog koagulacijskog faktora VIII (jednonančani faktor rVIII, INN = lonoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 300 IU/ml jednonančanog faktora rVIII.

AFSTYLA 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 2000 IU rekombinantnog jednonančanog koagulacijskog faktora VIII (jednonančani faktor rVIII, INN = lonoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 400 IU/ml jednonančanog faktora rVIII.

AFSTYLA 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 2500 IU rekombinantnog jednonančanog koagulacijskog faktora VIII (jednonančani faktor rVIII, INN = lonoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 500 IU/ml jednonančanog faktora rVIII.

AFSTYLA 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 3000 IU rekombinantnog jednonančanog koagulacijskog faktora VIII (jednonančani faktor rVIII, INN = lonoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 600 IU/ml jednonančanog faktora rVIII.

Potentnost (IU) se određuje pomoću kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična je aktivnost lijeka AFSTYLA 7400 – 16 000 IU/mg proteina.

AFSTYLA je jednonlačani rekombinantni ljudski faktor VIII koji se proizvodi na staničnoj liniji jajnika kineskoga hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO). Radi se o konstruktu kojem je uklonjena većina B-domene koja je prisutna u divljem tipu faktora VIII pune duljine i 4 aminokiseline susjedne kisele a3 domene (aminokiseline 765 do 1652 faktora VIII pune duljine).

Novonastala veza teških i lakih lanaca faktora VIII uvodi novo mjesto N-glikozilacije. Budući da je uklonjeno mjesto cijepanja za furin u divljem tipu faktora VIII između B-domene i a3 domene, AFSTYLA se eksprimira kao molekula jednonlačanog faktora VIII.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

AFSTYLA 250, 500 i 1000 IU (2,5 ml otapala)
Svaka bočica sadrži 17,5 mg (0,76 mmol) natrija.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 i 3000 IU (5 ml otapala)
Svaka bočica sadrži 35 mg (1,52 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli ili žućkasti prašak ili drobljiva masa i bistro, bezbojno otapalo za otopinu za injekciju.

pH: 6,6 – 7,3

Osmolalnost: 500 – 600 mOsm/kg

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII).

AFSTYLA se može primjenjivati u svim dobnim skupinama.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba izvoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

Nadzor liječenja

Tijekom liječenja savjetuje se odgovarajuće određivanje razine faktora VIII da bi se mogla odrediti doza koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja injekcija. Pojedini bolesnici mogu imati različite odgovore na faktor VIII, pri čemu se postižu različite vrijednosti poluvijekova i povrata. Doza koja se temelji na tjelesnoj težini možda će se trebati prilagoditi u pothranjenih ili pretelih bolesnika. Osobito u slučaju većih kirurških zahvata neizostavno je precizno praćenje nadomjesne terapije pomoću analize koagulacije (određivanja aktivnosti faktora VIII u plazmi).

Kada se upotrebljava *in vitro* jednostupanjski test koagulacije na temelju tromboplastinskog vremena (aPTT) za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu značajno utjecati vrsta aPTT reagensa i referentni standard koji se upotrebljava u testu. Također mogu postojati značajna odstupanja između rezultata testa

koji se dobiju jednostupanjskim testom koagulacije na temelju aPPT-a i kromogenim testom prema Europskoj farmakopeji. Ovo je posebno važno kod promjene laboratorija i/ili reagensa koji se upotrebljavaju u testu.

U bolesnika koji primaju lijek AFSTYLA potrebno je nadzirati aktivnost faktora VIII u plazmi pomoću kromogenog testa ili jednostupanjskog testa koagulacije kako bi se odredila doza koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja injekcija. Rezultat kromogenog testa najtočnije odražava klinički hemostatski potencijal lijeka AFSTYLA i preferira se. Jednostupanjski test koagulacije podcjenjuje razinu aktivnosti faktora VIII u usporedbi s rezultatom kromogenog testa za oko 45 %. Ako se upotrijebi jednostupanjski test koagulacije, pomnožite rezultat faktorom konverzije 2, kako biste odredili razinu aktivnosti faktora VIII bolesnika.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu i opsegu krvarenja te kliničkom stanju bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom koncentrata Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili postotkom (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili radije u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Potentnost se određuje upotrebom testa s kromogenim supstratom.

Razine faktora VIII u plazmi mogu se nadzirati upotrebom testa s kromogenim supstratom ili jednostupanjskog testa koagulacije.

Liječenje prema potrebi

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom saznanju da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl.

Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje faktora VIII (IU/dl ili % normalne vrijednosti) x 0,5 (IU/kg po IU/dl).

Količinu koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek treba uskladiti s kliničkom učinkovitosti u svakom pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izražene u % normalne vrijednosti ili u IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća se tablica može upotrijebiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata:

Stupanj krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost doziranja (sati) / trajanje terapije (dani)
<u>Krvarenje</u>		
Ranija hemartroza, krvarenje u mišiću ili krvarenje u usnoj šupljini	20 – 40	Ponavljati injekciju svakih 12 do 24 sata. Barem 1 dan, dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Intenzivnija hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom	30 – 60	Ponavljati injekciju svakih 12 do 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život	60 – 100	Ponavljati injekciju svakih 8 – 24 sata do otklanjanja opasnosti.
<u>Kirurški zahvat</u>		
Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba	30 – 60	Injekcija svaka 24 sata, barem 1 dan do zacjeljenja.
<u>Veći kirurški zahvat</u>	80 – 100 (prije i nakon zahvata)	Ponavljati injekciju svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zacjeljenja rane, a zatim nastaviti liječenje tijekom još najmanje 7 dana kako bi se aktivnost faktora VIII održala između 30 % i 60 % (IU/dl).

Profilaksa

Preporučeni je početni režim od 20 do 50 IU/kg lijeka AFSTYLA koji se primjenjuje od 2 do 3 puta tjedno. Režim se može prilagoditi na temelju odgovora bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Preporučeni početni režim u djece (od 0 do <12 godina) jest od 30 do 50 IU/kg lijeka AFSTYLA primijenjeno 2 do 3 puta tjedno. Češće ili više doze mogu biti potrebne u djece < 12 godina kako bi se uzeo u obzir viši klirens u ovoj dobnoj skupini.

Za adolescente u dobi od 12 godina ili starije preporuke za doziranje iste su kao i za odrasle osobe (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Klinička ispitivanja lijeka AFSTYLA nisu uključivala ispitanike starije od 65 godina.

Način primjene

Intravenska primjena.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

Rekonstituirani pripravak treba se ubrizgavati polako brzinom koja je ugodna za bolesnika, a maksimalnom brzinom ubrizgavanja od 10 ml/min.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na proteine hrčka.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

U svrhu poboljšanja sljedivost bioloških lijekova, ime i broj serije lijeka moraju biti jasno zabilježeni.

Preosjetljivost

Kod primjene lijeka AFSTYLA moguća je pojava reakcija preosjetljivosti alergijskog tipa. Ovaj lijek sadrži proteine hrčka u tragovima. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima se mora savjetovati da odmah prestanu primjenjivati lijek i obrate se svom liječniku. Bolesnike se mora upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

Za bolesnike s ranijim reakcijama preosjetljivosti može se uzeti u obzir odgovarajuća premedikacija.

U slučaju šoka potrebno je uvesti standardno liječenje za šok.

Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih antitijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti su inhibitori obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulacijske aktivnosti faktora VIII, a njihova količina određuje se u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme pomoću modificiranog testa. Rizik od razvijanja inhibitora u korelaciji je s težinom bolesti, kao i s izloženosti faktorom VIII, a najveći je unutar prvih 50 dana izloženosti i nastavlja se tijekom čitavog života iako je rizik manje čest.

Klinički značaj razvoja inhibitora ovisit će o titru inhibitora, pri čemu inhibitori s niskim titrom predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora nego inhibitori s visokim titrom.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII potrebno je pažljivo pratiti na razvoj inhibitora pomoću odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova zbog razvoja inhibitora. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjerenom odgovarajuće doze, potrebno je napraviti ispitivanje na prisutnost inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora, terapija faktorom VIII možda neće biti učinkovita te je potrebno razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje takvih bolesnika trebaju voditi liječnici s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

Laboratorijske pretrage za nadziranje

Ako se upotrijebi jednostupanjski test koagulacije, pomnožite rezultat faktorom konverzije 2 kako biste odredili razinu aktivnosti faktora VIII bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, nadomjesna terapija faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mjestu kateterizacije.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži do 35 mg natrija po bočici, što odgovara 1,8% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na odrasle i na djecu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu zabilježene interakcije lijekova s ljudskim koagulacijskim faktorom VIII s drugim lijekovima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s faktorom VIII. Budući da se hemofilija A rijetko javlja u žena, iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja nisu dostupna. Stoga se tijekom trudnoće i dojenja faktor VIII smije primjenjivati samo ako je to jasno indicirano.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

AFSTYLA ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu injekcije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) primijećene su rijetko pri uporabi lijekova s faktorom VIII, a u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

Do razvoja neutralizirajućih antitijela (inhibitora) može doći u bolesnika s hemofilijom A koji su liječeni faktorom VIII, uključujući Afstylu. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje se može manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim se slučajevima preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

Tablični prikaz nuspojava

U tablici u nastavku prikazuju se nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (klasifikacija organskog sustava i preporučeni pojam). Učestalosti navedene u donjoj tablici su zabilježene u završenim kliničkim ispitivanjima kod prethodno liječenih bolesnika sa teškom hemofilijom A.

Učestalost pojavljivanja procijenjena je po bolesniku prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Inhibicija faktora VIII	manje često (PTPs)* vrlo često (PUPs) *
Poremećaji imunosnog sustava	Preosjetljivost	često
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	često
	Parestezija	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	često
	Eritem	manje često
	Svrbež	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija	često
	Bol na mjestu injekcije	manje često
	Zimica	manje često
	Osjećaj vrućine	manje često

*Učestalost se temelji na ispitivanjima sa svim lijekovima s FVIII koja su uključivala bolesnike s teškom hemofilijom A. PTPs=prethodno liječeni bolesnici (engl. *previously-treated patients*), PUPs=prethodno neliječeni bolesnici (engl. *previously-untreated patients*).

Pedijatrijska populacija

Nisu primijećene razlike prema dobi u nuspojavama između pedijatrijskih i odraslih ispitanika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U završenom kliničkom ispitivanju bolesnik koji je primio više od dvostruke propisane doze lijeka AFSTYLA osjetio je omaglicu, osjećaj vrućine, i svrbež za koji se smatra da nije povezan s lijekom AFSTYLA, već je vjerojatnije da se može pripisati istovremenoj primjeni analgetika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici: krvni koagulacijski faktor VIII.
ATK oznaka: B02BD02

Mehanizam djelovanja

AFSTYLA (INN: lonoktokog alfa) rekombinantni je ljudski protein koji zamjenjuje koagulacijski faktor VIII koji nedostaje, a koji je potreban za učinkovitu hemostazu. AFSTYLA je jednonlačani polipeptidni lanac sa skraćenom B-domenom, što omogućava kovalentno povezivanje teških i lakih lanaca faktora VIII. Lijek AFSTYLA pokazao je viši afinitet za von Willebrandov faktor (VWF) u odnosu na rFVIII pune duljine. VWF stabilizira faktor VIII i štiti ga od degradacije. Aktivirani AFSTYLA ima slijed aminokiselina identičan endogenom FVIIIa.

Farmakodinamički učinci

Kompleks faktora VIII i von Willebrandova faktora sastoji se od dviju molekula (faktor VIII i von Willebrandov faktor) s različitim fiziološkim funkcijama. Kada se primijeni infuzijom u bolesnika s hemofilijom, faktor VIII veže se na von Willebrandov faktor u cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, te tako ubrzava pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i tako omogućuje stvaranje krvnog ugruška.

Hemofilija A je X-vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi uslijed smanjenih razina faktora VIII, a uzrokuje obilno krvarenje u zglobove, mišiće ili unutarnje organe, koje može nastati spontano ili kao posljedica slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećavaju se razine faktora VIII u plazmi, čime se omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Populacija odraslih i adolescenata u dobi od 12 – 65 godina

Ispitivanje 1001 odredilo je djelotvornost i sigurnost u prevenciji događaja krvarenja u profilaksi, hemostatsku djelotvornost u kontroli događaja krvarenja i tijekom perioperacijskog liječenja. Ispitivanje je uključilo 175 prethodno liječenih bolesnika (u dobi od 12 do 65 godina) s teškom hemofilijom A (bio je uključen 1 ispitanik >60 godina starosti) koji su skupili ukupno 14 306 dana izloženosti s jednonlačanim faktorom rVIII. Nijedan bolesnik nije razvio inhibitor niti doživio anafilaktičku reakciju.

Profilaksa: Režimu profilakse bilo je dodijeljeno 146 ispitanika (medijan anualizirane stope krvarenja, 1,14 (interkvartilni raspon: 0,0; 4,2)), 79 (54 %) ih je bilo dodijeljeno režimu primjene lijeka 3 puta tjedno i 47 (32 %) režimu primjene lijeka 2 puta tjedno. Bolesnicima na profilaksi režimima 2 i 3 puta tjedno bili su dodijeljeni medijani doze od 35 odnosno 30 IU/kg po injekciji, s medijanom godišnje potrošnje u svim režimima profilakse od 4283 IU/kg godišnje.

Liječenje krvarenja: Od 848 događaja krvarenja zabilježenih tijekom ispitivanja 1001, 93,5% je bilo kontrolirano pomoću 2 ili manje injekcija. Medijan doze za liječenje epizode krvarenja bio je 34,7 IU/kg.

Perioperacijsko liječenje (kirurška profilaksa): Izvedeno je ukupno 16 većih kirurških zahvata i procijenjeno je 13 ispitanika u ispitivanju 1001. Hemostatska djelotvornost jednolančanog faktora rVIII u kirurškoj profilaksi ocijenjena je kao izvrsna ili dobra u svim kirurškim zahvatima. Nijedan pedijatrijski ispitanik <18 godina nije bio uključen u populaciju s kirurškim zahvatima.

Pedijatrijska populacija < 12 godina

Ispitivanje 3002 uključilo je ukupno 84 prethodno liječenih bolesnika < 12 godina (35 < 6 godina i 49 u dobi od 6 do < 12 godina). Ispitanici su skupili ukupno 5239 dana izloženosti s jednolančanim faktorom rVIII. Nijedan bolesnik nije razvio inhibitor niti doživio anafilaktičku reakciju.

Individualizirana profilaksa: Od 81 bolesnika na profilaksi (medijan anualizirane stope krvarenja 3,69 (interkvartilni raspon: 0,00; 7,20)), 43 (53 %) bilo je dodijeljeno režimu 2 puta tjedno, a 25 (31 %) režimu 3 puta tjedno. Bolesnicima na profilaksi režimima 2 i 3 puta tjedno dodijeljeni su medijani doze od 35 odnosno 32 IU/kg po injekciji, sa medijanom godišnje potrošnje u svim režimima profilakse od 4109 IU/kg godišnje.

Liječenje krvarenja: Od 347 događaja krvarenja zabilježenih tijekom ispitivanja 3002, 95,7 % je bilo kontrolirano pomoću 2 ili manje injekcija. Medijan doze za liječenje događaja krvarenja bio je 27,6 IU/kg.

U nastavak ispitivanja 3001 bilo je uključeno 222 prethodno liječenih bolesnika (67 bolesnika u dobi od < 12 godina). Srednja vrijednost (SD) dana izloženosti prethodno liječenih bolesnika tijekom ispitivanja bila je 341,9 (135,48). Postignuto je > 100 dana izloženosti za ukupno 212 ispitanika (95,5%). Nisu identificirani novi sigurnosni signali ili pitanja iz ovog nastavka ispitivanja.

Ishodi djelotvornosti bili su usporedivi s onim što je zabilježeno u ranijim ispitivanjima.

Prethodno neliječeni bolesnici

Ispitivanje 3001 uključilo je ukupno 24 prethodno neliječenih bolesnika s medijanom godina 1,0 (raspon: 0 do 5 godina). Ispitanici su prikupili ukupno 5909 dana izloženosti rekombinantnom, jednolančanom koagulacijskom faktorom VIII (srednja vrijednost (SD): 245,5 (161,56) dana izloženosti).

Individualizirana profilaksa: Ukupno 23 prethodno neliječenih bolesnika primilo je profilaktički režim tijekom ispitivanja (11 ih je prebačeno s liječenja prema potrebi). Tijekom profilakse, medijan anualizirane stope krvarenja bio je 1,84 (raspon: 0,0 do 23,6), medijan godišnje stope spontanog krvarenja bio je 0,88 (raspon: 0,0 do 19,7).

Liječenje krvarenja: Od 315 događaja krvarenja zabilježenih tijekom ispitivanja 3001 (jedno veće krvarenje), 88,9% je bilo kontrolirano pomoću 2 ili manje injekcija.

Podaci o indukciji imunološke tolerancije (engl. *Immune Tolerance Induction*, ITI) prikupljeni su u bolesnika s hemofilijom A koji su razvili inhibitore faktora VIII.

Važno je napomenuti da anualizirana stopa krvarenja (ABR) nije usporediva kod različitih koncentrata faktora i kod različitih kliničkih ispitivanja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Odrasla populacija

Farmakokinetika lijeka AFSTYLA procijenjena je na 81 prethodno liječenom odraslom ispitaniku koji su imali dijagnozu teške hemofilije A s <1 % faktora VIII i u dobi od 18 do 60 godina, nakon intravenske injekcije od 50 IU/kg.

Farmakokinetički parametri temelje se na aktivnosti faktora VIII u plazmi koja je mjerena testom s kromogenim supstratom (za odstupanja u aktivnosti faktora VIII koja se određuje jednostupanjskim testom koagulacije, vidjeti dio 4.2). Farmakokinetički profil dobiven 3 do 6 mjeseci nakon početne farmakokinetičke procjene bio je usporediv s farmakokinetičkim profilom dobivenim nakon prve doze.

Farmakokinetički parametri nakon jedne injekcije od 50 IU/kg lijeka AFSTYLA – test s kromogenim supstratom:

Farmakokinetički parametri	jednolančani faktor rVIII 50 IU/kg (N=81) Srednja vrijednost (KV %) Medijan (min., maks.)
IR (IU/dl)/(IU/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868, 2,90)
C _{max} (IU/dl)	106 (18,1) 106 (62,4, 151)
AUC _{0-inf} (IU*h/dl)	1960 (33,1) 1910 (932, 4090)
t _{1/2} (h)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54, 23,9)
MRT (h)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8, 35,1)
CL (ml/h/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26, 5,79)
V _{ss} (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4, 99,6)

IR (engl. *incremental recovery*) = prirast po jedinici doze zabilježen 30 minuta nakon injekcije; C_{max} = maksimalna koncentracija, AUC_{0-inf} = područje ispod krivulje aktivnosti faktora VIII u vremenu ekstrapolirano do beskonačnosti; t_{1/2} = poluvijek; MRT (engl. *mean residence time*) = srednje vrijeme zadržavanja; CL = klirens prilagođen tjelesnoj težini sa N = 80; V_{ss} = volumen distribucije prilagođen tjelesnoj težini u stanju dinamičke ravnoteže. Vrijednosti IR i C_{max} korigirane su za početne vrijednosti, dok ostali parametri nisu korigirani za početne vrijednosti sa N = 81.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lijeka AFSTYLA procijenjena je u 10 prethodno liječenih adolescenata (u dobi od 12 do <18 godina) i 39 prethodno liječene djece (u dobi od 0 do <12 godina) nakon intravenske injekcije jedne doze od 50 IU/kg. Svi bolesnici imali su dijagnozu teške hemofilije A s <1 % faktora VIII.

Farmakokinetički parametri temelje se na aktivnosti faktora VIII u plazmi koja je mjerena testom s kromogenim supstratom (za odstupanja u aktivnosti faktora VIII koja se određuje jednostupanjskim testom koagulacije vidjeti dio 4.2).

Usporedba farmakokinetičkih parametara prema dobnoj kategoriji nakon jedne injekcije od 50 IU/kg lijeka AFSTYLA – kromogeni test:

Farmakokinetički parametri	Od 0 do <6 godina (N=20)	Od 6 do <12 godina (N=19)	Od 12 do <18 godina (N=10)
	Srednja vrijednost (KV %) Medijan (min., maks.)	Srednja vrijednost (KV %) Medijan (min., maks.)	Srednja vrijednost (KV %) Medijan (min., maks.)
IR (IU/dl)/(IU/kg)	1,60 (21,1) 1,55 (1,18, 2,76)	1,66 (19,7) 1,69 (0,92, 2,35)	1,69 (24,8) 1,76 (0,88, 2,44)
C _{max} (IU/dl)	80,2 (20,6) 78,6 (59,3, 138)	83,5 (19,5) 84,5 (46,4, 117)	89,7 (24,8) 92,4 (45,5, 131)
AUC _{0-inf} (IU*h/dl)	1080 (31,0) 985 (561, 2010)	1170 (26,3) 1120 (641, 1810)	1540 (36,5) 1520 (683, 2380)
t _{1/2} (h)	10,4 (28,7) 10,1 (5,19, 17,8)	10,2 (19,4) 10,0 (6,92, 14,8)	14,3 (33,3) 13,5 (6,32, 23,8)
MRT (h)	12,4 (25,0) 13,0 (6,05, 17,9)	12,3 (16,8) 12,8 (8,22, 16,0)	20,0 (32,2) 18,6 (9,17, 31,7)
CL (ml/h/kg)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52, 8,92)	4,63 (29,5) 4,48 (2,79, 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10, 7,32)
V _{ss} (ml/kg)	71,0 (11,8) 70,7 (57,3, 88,3)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3, 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9, 121)

IR (engl. *incremental recovery*)= prirast po jedinici doze zabilježen 30 minuta nakon injekcije za ispitanike dobi 12 do <18 godina i 60 minuta nakon injekcije za ispitanike dobi 1 do <12 godina; C_{max} = maksimalna koncentracija, AUC_{0-inf} = područje ispod krivulje aktivnosti faktora VIII u vremenu ekstrapolirano do beskonačnosti; t_{1/2} = poluvijek; MRT (engl. *mean residence time*) = srednje vrijeme zadržavanja; CL = klirens prilagođen tjelesnoj težini; V_{ss} = volumen distribucije prilagođen tjelesnoj težini u stanju dinamičke ravnoteže. Vrijednosti IR i C_{max} korigirane su za početne vrijednosti, dok ostali parametri nisu korigirani za početne vrijednosti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, ispitivanja toksičnosti jedne i ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti i procjena trombogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak

L-histidin
polisorbat 80
kalcijev klorid dihidrat
natrijev klorid
saharoza

Otapalo

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima osim onih navedenih u dijelovima 2 i 6.5.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije dokazana je kemijska i fizička stabilnost tijekom 48 sati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C). S mikrobiološkog stajališta lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

AFSTYLA se može čuvati na sobnoj temperaturi koja ne smije premašiti 25 °C u jednokratnom razdoblju od najviše 3 mjeseca, unutar roka valjanosti otisnutoga na kutiji i naljepnicama bočica. Jednom kad se lijek izvadi iz hladnjaka, ne smije se više vraćati u hladnjak. Na kutiji lijeka zabilježite datum kada ste počeli čuvati lijek na sobnoj temperaturi.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

AFSTYLA 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (250 IU) u bočici od 6 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), narančastim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijskim).

2,5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijskim).

AFSTYLA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (500 IU) u bočici od 6 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), plavim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijskim).

2,5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijskim).

AFSTYLA 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (1000 IU) u bočici od 6 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), zelenim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijskim).

2,5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijskim).

AFSTYLA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (1500 IU) u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), tirkiznim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijskim).

5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijskim).

AFSTYLA 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (2000 IU) u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), ljubičastim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijskim).

5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijskim).

AFSTYLA 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (2500 IU) u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), svijetlo sivim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijskim).

5 ml otopala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijским).

AFSTYLA 3000 IU prašak i otopalo za otopinu za injekciju

Prašak (3000 IU) u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), žutim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijским).

5 ml otopala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijским).

Pakiranja

Jedno pakiranje s 250, 500 ili 1000 IU sadrži:

- 1 bočicu s praškom
- 1 bočicu s 2,5 ml vode za injekcije
- 1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

Jedna unutarnja kutija sadrži:

- 1 jednokratnu štrcaljku od 5 ml
- 1 set za venepunkciju
- 2 blazinice natopljene alkoholom
- 1 nesterilni flaster

Jedno pakiranje s 1500, 2000, 2500 ili 3000 IU sadrži:

- 1 bočicu s praškom
- 1 bočicu s 5 ml vode za injekcije
- 1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

Jedna unutarnja kutija sadrži:

- 1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
- 1 set za venepunkciju
- 2 blazinice natopljene alkoholom
- 1 nesterilni flaster

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

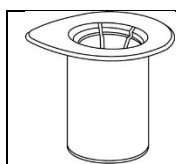
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće upute


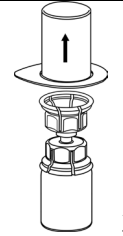
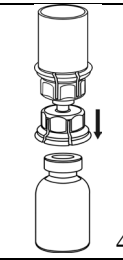
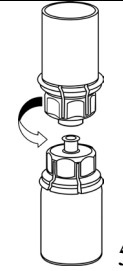

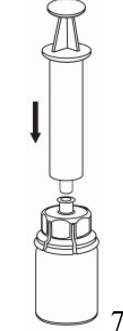
- Otopina treba biti gotovo bezbojna, bistra ili blago opalescentna. Nakon filtriranja/izvlačenja (vidjeti u nastavku) rekonstituirani lijek treba se vizualno pregledati i utvrditi ima li čestica ili promjene boje prije primjene.
- Nemojte upotrijebiti vidljivo mutne otopine ili otopine koje još sadrže pahuljice ili čestice.
- Rekonstitucija i izvlačenje moraju se izvesti u aseptičkim uvjetima.

Rekonstitucija i primjena

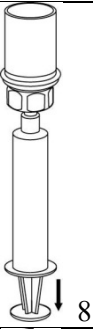

Otopalo treba postići sobnu temperaturu. Pobrinite se da uklonite poklopce s bočica praška i otopala i čepove obradite antiseptičkom otopinom i pustite da se osuše prije otvaranja pakiranja naprave Mix2Vial .



1. Odljepite pokrov i otvorite Mix2Vial. **Nemojte** vaditi Mix2Vial iz blister pakiranja!

 <p>2</p>	<p>2. Stavite bočicu otapala na ravnu, čistu površinu i čvrsto je uhvatite. Uzmite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem i gurnite šiljak plavog kraja nastavka ravno prema dolje kroz čep bočice s otapalom.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Pažljivo uklonite blister pakiranje s kompleta Mix2Vial držeći ga za rub i povlačeći ga okomito prema gore. Pazite da odvojite samo blister pakiranje, a ne i komplet Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Stavite bočicu s praškom na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom s pričvršćenim kompletom Mix2Vial i gurnite šiljak prozirnog kraja nastavka ravno prema dolje kroz čep bočice s praškom. Otapalo će automatski protjecati u bočicu s praškom.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Jednom rukom uhvatite dio kompleta Mix2Vial s lijekom, a drugom rukom dio s otapalom pa pažljivo odvijte komplet u smjeru suprotnom od kazaljke na satu tako da se komplet razdvoji u dva dijela. Bacite bočicu otapala s pričvršćenim plavim nastavkom Mix2Vial.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Lagano vrtite bočicu s lijekom s pričvršćenim prozirnim nastavkom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Uvucite zrak u praznu, sterilnu štrcaljku. Dok je bočica s lijekom u uspravnom položaju, spojite štrcaljku na navojni spoj ('Luer Lock') nastavka Mix2Vial navijanjem u smjeru kazaljke na satu. Istisnite zrak u bočicu s lijekom.</p>

Izvlačenje lijeka i primjena

	<p>8. Držeći klip štrcaljke pritisnutim, okrenite sustav naopako i izvucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa prema nazad.</p>
	<p>9. Kad se otopina prenese u štrcaljku, čvrsto uhvatite tijelo štrcaljke (dok je klip štrcaljke okrenut prema dolje) i odvojite prozirni nastavak Mix2Vial od štrcaljke odvijanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.</p>

Za injiciranje lijeka AFSTYLA preporučuje se upotreba priloženih kompleta za primjenu jer se može dogoditi neuspjeh u liječenju kao posljedica adsorpcije faktora VIII na unutarnje površine neke opreme za injiciranje.

Treba paziti da krv ne uđe u štrcaljku napunjenu lijekom jer postoji rizik od zgrušavanja krvi u štrcaljki, te bi se ugrušci fibrina stoga mogli primijeniti bolesniku.

Otopina lijeka AFSTYLA ne smije se razrijediti.

Rekonstituirana otopina treba se primijeniti zasebnom injekcijskom/infuzijskom linijom sporom intravenskom injekcijom, brzinom koja je ugodna za bolesnika, do najviše 10 ml/min.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1158/001
EU/1/16/1158/002
EU/1/16/1158/003
EU/1/16/1158/004
EU/1/16/1158/005
EU/1/16/1158/006
EU/1/16/1158/007

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. siječnja 2017.
Datum posljednje obnove odobrenja: 20. kolovoza 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija 250 IU

1. NAZIV LIJEKA

AFSTYLA 250 IU
prašak i otapalo za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

lonoktokog alfa 250 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 250 IU lonoktokoga alfa (100 IU/ml nakon rekonstitucije)
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije
1 naprava za prijenos s filtrom 20/20
Jedna unutarnja kutija sadrži:
1 jednokratnu štrcaljku od 5 ml
1 set za venepunkciju
2 blazinice natopljene alkoholom
1 nesterilni flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1158/001

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AFSTYLA 250 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s praškom 250 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AFSTYLA 250 IU prašak za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija 500 IU

1. NAZIV LIJEKA

AFSTYLA 500 IU
prašak i otapalo za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

lonoktokog alfa 500 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 500 IU lonoktokoga alfa (200 IU/ml nakon rekonstitucije)
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije
1 naprava za prijenos s filtrom 20/20
Jedna unutarnja kutija sadrži:
1 jednokratnu štrcaljku od 5 ml
1 set za venepunkciju
2 blazinice natopljene alkoholom
1 nesterilni flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1158/002

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 500 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s praškom 500 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AFSTYLA 500 IU prašak za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija 1000 IU****1. NAZIV LIJEKA**

AFSTYLA 1000 IU
prašak i otapalo za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

lonoktokog alfa 1000 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 1000 IU lonoktokoga alfa (400 IU/ml nakon rekonstitucije)
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije
1 naprava za prijenos s filtrom 20/20
Jedna unutarnja kutija sadrži:
1 jednokratnu štrcaljku od 5 ml
1 set za venepunkciju
2 blazinice natopljene alkoholom
1 nesterilni flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1158/003

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

AFSTYLA 1000 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s praškom 1000 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AFSTYLA 1000 IU prašak za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija 1500 IU****1. NAZIV LIJEKA**

AFSTYLA 1500 IU
prašak i otapalo za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

lonoktokog alfa 1500 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 1500 IU lonoktokoga alfa (300 IU/ml nakon rekonstitucije)
1 bočica s 5 ml vode za injekcije
1 naprava za prijenos s filtrom 20/20
Jedna unutarnja kutija sadrži:
1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
1 set za venepunkciju
2 blazinice natopljene alkoholom
1 nesterilni flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1158/004

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 1500 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s praškom 1500 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AFSTYLA 1500 IU prašak za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Seriya

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija 2000 IU

1. NAZIV LIJEKA

AFSTYLA 2000 IU
prašak i otapalo za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

lonoktokog alfa 2000 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 2000 IU lonoktokoga alfa (400 IU/ml nakon rekonstitucije)
1 bočica s 5 ml vode za injekcije
1 naprava za prijenos s filtrom 20/20
Jedna unutarnja kutija sadrži:
1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
1 set za venepunkciju
2 blazinice natopljene alkoholom
1 nesterilni flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1158/005

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 2000 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s praškom 2000 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AFSTYLA 2000 IU prašak za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija 2500 IU

1. NAZIV LIJEKA

AFSTYLA 2500 IU
prašak i otapalo za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

lonoktokog alfa 2500 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 2500 IU lonoktokog alfa (500 IU/ml nakon rekonstitucije)
1 bočica s 5 ml vode za injekcije
1 naprava za prijenos s filtrom 20/20
Jedna unutarnja kutija sadrži:
1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
1 set za venepunkciju
2 blazinice natopljene alkoholom
1 nesterilni flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1158/006

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 2500 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s praškom 2500 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AFSTYLA 2500 IU prašak za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijska

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**Kutija 3000 IU****1. NAZIV LIJEKA**

AFSTYLA 3000 IU
prašak i otapalo za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

lonoktokog alfa 3000 IU

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

prašak i otapalo za otopinu za injekciju
1 bočica s praškom: 3000 IU lonoktokoga alfa (600 IU/ml nakon rekonstitucije)
1 bočica s 5 ml vode za injekcije
1 naprava za prijenos s filtrom 20/20
Jedna unutarnja kutija sadrži:
1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
1 set za venepunkciju
2 blazinice natopljene alkoholom
1 nesterilni flaster

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1158/007

13. BROJ SERIJE

Serija

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 3000 IU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Bočica s praškom 3000 IU

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

AFSTYLA 3000 IU prašak za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

Naljepnica na bočici s otapalom 2,5 ml i 5 ml

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Voda za injekcije

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2,5 ml [za rekonstituciju lijeka jačine 250/500/1000 IU]

5 ml [za rekonstituciju lijeka jačine 1500/2000/2500/3000 IU]

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

Kutija sa setom za primjenu (unutarnja kutija)

1. NAZIV LIJEKA

Set za primjenu

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

13. BROJ SERIJE

Seriya

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

AFSTYLA 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
AFSTYLA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
AFSTYLA 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
AFSTYLA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
AFSTYLA 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
AFSTYLA 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
AFSTYLA 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
lonoktokog alfa (rekombinantni, jednolančani koagulacijski faktor VIII)

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama ili Vašem djetetu. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je AFSTYLA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primjenjivati lijek AFSTYLA
3. Kako primjenjivati lijek AFSTYLA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek AFSTYLA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je AFSTYLA i za što se koristi

AFSTYLA je lijek s ljudskim faktorom zgrušavanja (koagulacije) VIII koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNA. Djelatna tvar u lijeku AFSTYLA je lonoktokog alfa.

AFSTYLA se koristi za liječenje i sprječavanje epizoda krvarenja u bolesnika sa hemofilijom A (urođenim nedostatkom faktora VIII). Faktor VIII je protein potreban za zgrušavanje krvi. Bolesnicima s hemofilijom A nedostaje ovaj faktor što znači da se krv ne zgrušava onoliko brzo koliko bi trebala i oni imaju veće izgleda za krvarenje. AFSTYLA djeluje tako da zamjenjuje faktor VIII koji nedostaje u bolesnika s hemofilijom A omogućavajući normalno zgrušavanje njihove krvi.

AFSTYLA se može primjenjivati u svim dobnim skupinama.

2. Što morate znati prije nego Vi ili Vaše dijete počnete primjenjivati lijek AFSTYLA

Nemojte primjenjivati lijek AFSTYLA

- ako ste imali alergijsku reakciju na lijek AFSTYLA ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na proteine hrčka.

Upozorenja i mjere opreza

Sljedivost

Vrlo je važno bilježiti broj serije Vašeg lijeka AFSTYLA. Stoga, svaki put kada dobivate novo pakiranje lijeka AFSTYLA bilježite datum i broj serije (koji se nalazi na pakiranju iza riječi "Serija") te čuvajte ovu informaciju na sigurnom mjestu.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek AFSTYLA.

- Moguće su alergijske reakcije (preosjetljivost). Lijek sadrži proteine hrčka u tragovima (vidjeti „Nemojte primjenjivati lijek AFSTYLA”). **Ako se pojave simptomi alergijskih reakcija, odmah prestanite primjenjivati lijek i obratite se liječniku.** Vaš liječnik treba Vas obavijestiti o **ranim znakovima alergijskih reakcija.** Oni uključuju koprivnjaču, generalizirani kožni osip, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, pad krvnog tlaka i anafilaksiju (ozbiljnu alergijsku reakciju koja uzrokuje jako otežano disanje i omaglicu).
- Stvaranje **inhibitora** (antitijela) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja bilo kojim lijekom koji sadrži faktor VIII. Ti inhibitori, posebno kada su u visokim razinama, zaustavljaju ispravno djelovanje liječenja, te ćete Vi ili Vaše dijete biti pod pažljivim praćenjem zbog mogućeg razvoja inhibitora. Ako se Vaše krvarenje ili krvarenje Vašeg djeteta ne može kontrolirati pomoću lijeka AFSTYLA, odmah se obratite liječniku.
- Ako je Vama ili Vašem djetetu rečeno da imate bolest srca ili postoji rizik od bolesti srca, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.
- Ako je korišten centralni venski kateter (za ubrizgavanje lijeka AFSTYLA), Vaš liječnik treba uzeti u obzir rizik od komplikacija uključujući lokalne infekcije, bakterije u krvi (bakterijemiju) i stvaranje krvnih ugrušaka (tromboza) u krvnim žilama na mjestu uvođenja katetera te o tome razgovarati s Vama.

Drugi lijekovi i AFSTYLA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Tijekom trudnoće i dojenja lijek AFSTYLA treba davati samo ako je to prijeko potrebno.

Upravljanje vozilima i strojevima

AFSTYLA ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

AFSTYLA sadrži natrij

AFSTYLA sadrži do 35 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 1,8% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa natrija za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati lijek AFSTYLA

Liječenje treba nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja zgrušavanja krvi.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Doza

Količina lijeka AFSTYLA koju Vi ili Vaše dijete trebate uzeti i trajanje liječenja ovise o:

- težini Vaše bolesti
- mjestu i intenzitetu krvarenja
- Vašem kliničkom stanju i odgovoru

- Vašoj tjelesnoj težini

Pridržavajte se uputa koje Vam je dao liječnik.

Rekonstitucija i primjena

Opće upute



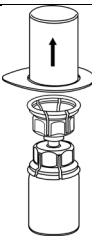
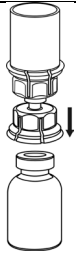
- Prašak se mora pomiješati s otapalom (tekućinom) te izvući iz bočice u aseptičkim uvjetima.
- AFSTYLA se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima osim onih navedenih u dijelu 6.
- Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna, žuta do bezbojna, tj. može se sjajiti kad se drži prema svjetlu, ali ne smije sadržavati nikakve vidljive čestice. Nakon filtriranja ili izvlačenja (vidjeti u nastavku), a prije same primjene, otopinu treba ponovno provjeriti. Nemojte primijeniti otopinu koja je vidno zamućena ili sadrži pahuljice ili čestice.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima te prema uputama liječnika.

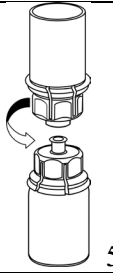

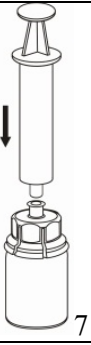
Rekonstitucija i primjena

Bez otvaranja bočica osigurajte da su prašak AFSTYLA i tekućina na sobnoj ili tjelesnoj temperaturi. To možete postići tako da bočice ostavite na sobnoj temperaturi otprilike jedan sat ili držeći ih u rukama nekoliko minuta.

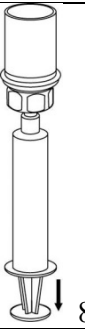

Nemojte izlagati bočice izravnom izvoru topline. Bočice se ne smiju zagrijati iznad tjelesne temperature (37 °C).

Pažljivo uklonite zaštitne poklopce s bočica i očistite izložene gumene čepove blazinicama natopljenima alkoholom. Pustite da se bočice osuše prije nego što otvorite Mix2Vial pakiranje (koje sadrži napravu za prijenos s filtrom), a potom se pridržavajte uputa u nastavku.

 <p>1</p>	<p>1. Odljepite pokrov i otvorite Mix2Vial. Nemojte vaditi Mix2Vial iz blister pakiranja!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Stavite bočicu otapala na ravnu, čistu površinu i čvrsto je uhvatite. Uzmite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem i gurnite šiljak plavog kraja nastavka ravno prema dolje kroz čep bočice s otapalom.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Pažljivo uklonite blister pakiranje s kompleta Mix2Vial držeći ga za rub i povlačeći ga okomito prema gore. Pazite da odvojite samo blister pakiranje, a ne i komplet Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Stavite bočicu s praškom na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom s pričvršćenim kompletom Mix2Vial i gurnite šiljak prozirnog kraja nastavka ravno prema dolje kroz čep bočice s praškom. Otapalo će automatski protjecati u bočicu s praškom.</p>

	<p>5. Jednom rukom uhvatite dio kompleta Mix2Vial s lijekom, a drugom rukom dio s otapalom pa pažljivo odvijte komplet u smjeru suprotnom od kazaljke na satu tako da se komplet razdvoji u dva dijela. Bacite bočicu otapala s pričvršćenim plavim nastavkom Mix2Vial.</p>
	<p>6. Lagano vrtite bočicu s lijekom s pričvršćenim prozirnim nastavkom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu.</p>
	<p>7. Uvucite zrak u praznu, sterilnu štrcaljku. Dok je bočica s lijekom u uspravnom položaju, spojite štrcaljku na navojni spoj ('Luer Lock') nastavka Mix2Vial navijanjem u smjeru kazaljke na satu. Istisnite zrak u bočicu s lijekom.</p>

Izvlačenje lijeka i primjena

	<p>8. Držeći klip štrcaljke pritisnutim, okrenite sustav naopako i izvucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa prema nazad.</p>
	<p>9. Kad se otopina prenese u štrcaljku, čvrsto uhvatite tijelo štrcaljke (dok je klip štrcaljke okrenut prema dolje) i odvojite prozirni nastavak Mix2Vial od štrcaljke odvijanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.</p>

Upotrijebite set za venepunkciju koji je priložen s ovim lijekom te stavite iglu u venu. Krv treba poteći prema kraju cjevčice. Pričvrstite štrcaljku na navojni, zaporni kraj seta za venepunkciju. **Polako ubrizgajte rekonstituiranu otopinu (brzinom koja Vam je ugodna, do najviše 10 ml/min intravenski slijedeći upute koje Vam da liječnik.** Pazite da ne uvučete krv u štrcaljku koja sadrži lijek.

Provjerite imate li nuspojave koje bi se mogle pojaviti odmah. Ako opazite neku nuspojavu koja bi mogla biti povezana s primjenom lijeka AFSTYLA, potrebno je prekinuti injekciju (vidjeti također dio 2).

Primjena u djece i adolescenata

AFSTYLA se može primjenjivati u djece i adolescenata svih dobi. U djece dobi manje od 12 godina mogu biti potrebne više doze ili češće injekcije. Djeca dobi iznad 12 godina mogu upotrebljavati doze jednake onima za odrasle.

Ako primijenite više lijeka AFSTYLA nego što ste trebali

Ako ste ubrizgali više lijeka AFSTYLA nego što ste trebali, obavijestite svog liječnika.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek AFSTYLA

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Odmah uzmite sljedeću dozu i nastavite kako Vas je savjetovao liječnik.

Ako prestanete primjenjivati lijek AFSTYLA

Ako prestanete primjenjivati lijek AFSTYLA, možda više nećete biti zaštićeni od krvarenja ili trenutno krvarenje možda neće prestati. Nemojte prestati primjenjivati lijek AFSTYLA bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, AFSTYLA može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Molimo odmah prestanite uzimati lijek te se obratite svom liječniku ako:

- **primijetite simptome alergijskih reakcija**
Alergijske reakcije mogu uključivati sljedeće simptome: koprivnjaču, generaliziranu urtikariju (osip koji svrbi), stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, nizak krvni tlak i anafilaksiju (ozbiljna reakcija koja uzrokuje teške poteškoće u disanju ili omaglicu). Ako se to dogodi, morate odmah prestati primjenjivati lijek i obratiti se liječniku.
- **ako primijetite da je lijek prestao odgovarajuće djelovati** (krvarenje ne prestaje)
Za djecu koja nisu ranije primala terapiju s faktorom VIII, inhibitorna antitijela (pogledajte dio 2) mogu se stvarati vrlo često (više od 1 na 10 bolesnika); međutim, u bolesnika koji su primali raniju terapiju s faktorom VIII (više od 150 dana liječenja) stvaraju se manje često (manje od 1 na 100 bolesnika). Ako uz terapiju ovim lijekom Vi ili Vaše dijete razvijete inhibitorna antitijela na njega, može se javiti krvarenje koje ne prestaje. Ako se to dogodi, odmah se obratite liječniku.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika)

- trnci ili utrnulost (parestezija)
- osip
- vrućica

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika)

- svrbež
- crvenilo kože
- bol na mjestu injekcije
- zimica
- osjećaj vrućine

Nuspojave u djece i adolescenata

Nisu primijećene razlike prema dobi u nuspojavama između djece, adolescenata i odraslih osoba.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek AFSTYLA

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).
- Prije nego što se prašak AFSTYLA rekonstituira, može se čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) tijekom jednokratnog razdoblja ne dužeg od 3 mjeseca, unutar roka valjanosti otisnutoga na kutijama i bočicama. Na kutiji lijeka zabilježite datum kada ste počeli čuvati lijek AFSTYLA na sobnoj temperaturi.
- Jednom kad se lijek izvadi iz hladnjaka, ne smije se više vraćati u hladnjak.
- Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Rekonstituirani lijek trebao bi se upotrijebiti odmah.
- Ako se rekonstituirani lijek ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što AFSTYLA sadrži

Djelatna tvar je:

250 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije otopina sadrži 100 IU/ml lonoktokoga alfa.

500 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije otopina sadrži 200 IU/ml lonoktokoga alfa.

1000 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije otopina sadrži 400 IU/ml lonoktokoga alfa.

1500 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije otopina sadrži 300 IU/ml lonoktokoga alfa.

2000 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije otopina sadrži 400 IU/ml lonoktokoga alfa.

2500 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije otopina sadrži 500 IU/ml lonoktokoga alfa.

3000 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije otopina sadrži 600 IU/ml lonoktokoga alfa.

Drugi sastojci su:

L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid (pogledajte posljednji odjeljak 2. dijela), saharoza.

Otapalo: Voda za injekcije.

Kako AFSTYLA izgleda i sadržaj pakiranja

AFSTYLA izgleda kao bijeli ili žućkasti prašak ili drobljiva masa i bistro, bezbojno otapalo za otopinu za injekciju.

Rekonstituirana otopina treba biti bistra do blago opalescentna, žuta do bezbojna, tj. može se sjajiti kad se drži prema svjetlu, ali ne smije sadržavati nikakve vidljive čestice.

Pakiranja

Jedno pakiranje s 250, 500 ili 1000 IU sadrži:

- 1 bočicu s praškom
- 1 bočicu s 2,5 ml vode za injekcije
- 1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

Jedna unutarnja kutija sadrži:

- 1 jednokratnu štrcaljku od 5 ml
- 1 set za venepunkciju
- 2 blazinice natopljene alkoholom
- 1 nesterilni flaster

Jedno pakiranje s 1500, 2000, 2500 ili 3000 IU sadrži:

- 1 bočicu s praškom
- 1 bočicu s 5 ml vode za injekcije
- 1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

Jedna unutarnja kutija sadrži:

- 1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml
- 1 set za venepunkciju
- 2 blazinice natopljene alkoholom
- 1 nesterilni flaster

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Unutarnji spremnici

250 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, narančastim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
500 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, plavim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
1000 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, zelenim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
1500 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, tirkiznim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
2000 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, ljubičasto plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
2500 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, svijetlo sivim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
3000 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, žutim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika

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

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

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

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland

CSL Behring BV
Tel: + 31 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 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)

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Nadzor liječenja

Tijekom liječenja savjetuje se odgovarajuće određivanje razine faktora VIII da bi se mogla odrediti doza koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja injekcija. Pojedini bolesnici mogu imati različite odgovore na faktor VIII, pri čemu se postižu različite vrijednosti poluvijekova i povrata. Doza koja se temelji na tjelesnoj težini možda će se trebati prilagoditi u pothranjenih ili pretelih bolesnika. Osobito u slučaju većih kirurških zahvata neizostavno je precizno praćenje nadomjesne terapije pomoću analize koagulacija (određivanja aktivnosti faktora VIII u plazmi).

Kada se upotrebljava *in vitro* jednostupanjski test koagulacije na temelju tromboplastinskog vremena (aPTT) za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu značajno utjecati vrsta aPTT reagensa i referentni standard koji se upotrebljava u testu. Također mogu postojati značajna odstupanja između rezultata testa koji se dobiju jednostupanjskim testom koagulacije na temelju aPPT-a i kromogenim testom prema Europskoj farmakopeji. Ovo je posebno važno kod promjene laboratorija i/ili reagensa koji se upotrebljavaju u testu.

U bolesnika koji primaju lijek AFSTYLA potrebno je nadzirati aktivnost faktora VIII u plazmi pomoću kromogenog testa ili jednostupanjskog testa koagulacije kako bi se odredila doza koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja injekcija. Rezultat kromogenog testa najtočnije odražava klinički hemostatski potencijal lijeka AFSTYLA i preferira se. Jednostupanjski test koagulacije podcjenjuje razinu aktivnosti faktora VIII u usporedbi s rezultatom kromogenog testa za oko 45 %. Ako se upotrijebi jednostupanjski test koagulacije, pomnožite rezultat faktorom konverzije 2 kako biste odredili razinu aktivnosti faktora VIII bolesnika.

Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu i opsegu krvarenja te kliničkom stanju bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom koncentrata Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili postotkom (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili radije u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednome ml normalne ljudske plazme.

Potentnost se određuje upotrebom testa s kromogenim supstratom.

Razine faktora VIII u plazmi mogu se nadzirati upotrebom testa s kromogenim supstratom ili jednostupanjskog testa koagulacije.

Liječenje prema potrebi

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom saznanju da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl. Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje faktora VIII (IU/dl ili % normalne vrijednosti) x 0,5 (IU/kg po IU/dl).

Količinu koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek treba uskladiti s kliničkom učinkovitosti u svakom pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izražene u % normalne vrijednosti ili u IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća se tablica može upotrijebiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata:

Stupanj krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost doziranja (sati) / trajanje terapije (dani)
Krvarenje		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiću ili krvarenje u usnoj šupljini	20 – 40	Ponavljati injekciju svakih 12 do 24 sata. Barem 1 dan, dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Intenzivnija hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom	30 – 60	Ponavljati injekciju svakih 12 do 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život	60 – 100	Ponavljati injekciju svakih 8 – 24 sata do otklanjanja opasnosti.
Kirurški zahvat		
Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba	30 – 60	Injekcija svaka 24 sata, barem 1 dan do zacjeljenja.
Veći kirurški zahvat	80 – 100 (prije i nakon zahvata)	Ponavljati injekciju svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zacjeljenja rane, a zatim nastaviti liječenje tijekom još najmanje 7 dana kako bi se aktivnost faktora VIII održala između 30 % i 60 % (IU/dl).

Profilaksa

Preporučeni je početni režim od 20 do 50 IU/kg lijeka AFSTYLA koji se primjenjuje od 2 do 3 puta tjedno. Režim se može prilagoditi na temelju odgovora bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Preporučeni početni režim u djece (od 0 do <12 godina) jest od 30 do 50 IU/kg lijeka AFSTYLA primijenjeno 2 do 3 puta tjedno. Češće ili više doze mogu biti potrebne u djece < 12 godina kako bi se uzeo u obzir viši klirens u ovoj dobnoj skupini.

Za adolescente u dobi od 12 godina ili starije preporuke za doziranje iste su kao i za odrasle osobe (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Klinička ispitivanja lijeka AFSTYLA nisu uključivala ispitanike starije od 65 godina.