

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AFSTYLA 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

AFSTYLA 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

AFSTYLA 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

AFSTYLA 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

AFSTYLA 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

AFSTYLA 2500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

AFSTYLA 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

AFSTYLA 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Ett hetteglass inneholder nominelt 250 IE rekombinant, enkeltkjedet koagulasjonsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Etter rekonstituering med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 100 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Ett hetteglass inneholder nominelt 500 IE rekombinant, enkeltkjedet koagulasjonsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Etter rekonstituering med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 200 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Ett hetteglass inneholder nominelt 1000 IE rekombinant, enkeltkjedet koagulasjonsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Etter rekonstituering med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 400 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Ett hetteglass inneholder nominelt 1500 IE rekombinant, enkeltkjedet koagulasjonsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Etter rekonstituering med 5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 300 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Ett hetteglass inneholder nominelt 2000 IE rekombinant, enkeltkjedet koagulasjonsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Etter rekonstituering med 5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 400 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Ett hetteglass inneholder nominelt 2500 IE rekombinant, enkeltkjedet koagulasjonsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Etter rekonstituering med 5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 500 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Ett hetteglass inneholder nominelt 3000 IE rekombinant, enkeltkjedet koagulasjonsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Etter rekonstituering med 5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 600 IE/ml rVIII-SingleChain.

Styrken (IE – internasjonale enheter) bestemmes ved bruk av den kromogene analysen beskrevet i Den europeiske farmakopé. Den spesifikke aktiviteten til AFSTYLA er 7400-16000 IE/mg protein.

AFSTYLA er en enkeltkjedet, rekombinant human faktor VIII, produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO). Det er et preparat der mesteparten av B-domenet som forekommer i villtype, full lengde faktor VIII og 4 aminosyrer til det nærliggende sure a3-domenet er fjernet (aminosyrene 765 til 1652 av full lengde faktor VIII).

Den nye bindingen av tunge og lette kjeder i faktor VIII introduserer et nytt N-glykosyleringssted. Siden furin-spaltingsstedet som finnes i villtype faktor VIII mellom B-domenet og a3-domenet er fjernet, blir AFSTYLA uttrykt som et enkeltkjedet faktor VIII-molekyl.

Hjelpestoff med kjent effekt:

AFSTYLA 250, 500 og 1000 IE (2,5 ml oppløsningsvæske)
Hvert hetteglass inneholder 17,5 mg (0,76 mmol) natrium.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 og 3000 IE (5 ml oppløsningsvæske)
Hvert hetteglass inneholder 35 mg (1,52 mmol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt eller svakt gult pulver eller lettsmuldrende masse og klar, fargeløs væske til injeksjonsvæske, oppløsning

pH: 6,6-7,3

Osmolalitet: 500-600 mOsm/kg

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og profylakse av blødning hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel).

AFSTYLA kan brukes hos alle aldersgrupper.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør skje under oppsyn av en lege med erfaring med behandling av hemofili.

Overvåking av behandlingen

Under behandlingen anbefales målinger av faktor VIII-nivåer som veiledning for dosen som skal administreres og hyppigheten av gjentatte injeksjoner. Den enkelte pasient kan respondere forskjellig på faktor VIII, og ha ulike halveringstider og in vivo recovery. Dosering basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige eller overvektige pasienter. Spesielt ved større kirurgiske inngrep er det nødvendig å følge substitusjonsbehandlingen nøye ved hjelp av koagulasjonsanalyse (plasmafaktor VIII-aktivitet).

Ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse basert på in vitro tromboplastintid (aPTT) til bestemmelse av faktor VIII-aktivitet i blodprøver fra pasienter, kan faktor VIII-aktivitetsresultater

for plasma bli signifikant påvirket av typen aPTT-reagens og referansestandarder som brukes i analysen. Det kan også foreligge signifikante avvik mellom analyseresultater fra en aPTT-basert ett-trinns koagulasjonsanalyse og en kromogen analyse i henhold til Ph. Eur. Dette er særlig viktig ved bytte av laboratorium og/eller reagenser som brukes i analysen.

Faktor VIII-aktivitet i plasma hos pasienter som får AFSTYLA ved hjelp av en kromogen analyse eller en ett-trinns koagulasjonsanalyse skal overvåkes for å tilpasse dosen som skal administreres og for å bestemme hyppigheten av gjentatte injeksjoner. Resultatene fra den kromogene analysen gir en mer nøyaktig fremstilling av det kliniske hemostatiske potensialet til AFSTYLA og er å foretrekke. Måling med ett-trinns koagulasjonsanalyse underestimerer faktor VIII-aktivitetsnivået med omtrent 45 %, sammenlignet med kromogen analyse. Hvis ett-trinns koagulasjonsanalyse benyttes, multipliser resultatet med en konverteringsfaktor på 2 for å fastslå pasientens faktor VIII-aktivitetsnivå.

Dosering

Dose og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av faktor VIII-mangelen, blødningsstedet og graden av blødning, samt den kliniske tilstanden til pasienten.

Antall enheter faktor VIII som administreres uttrykkes i internasjonale enheter (IE), som er relatert til gjeldende WHO-konsentratstandard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktivitet i plasma uttrykkes enten som en prosentandel (relativt til normalt humant plasma) eller fortrinnsvis i internasjonale enheter (relativt til en internasjonal standard for faktor VIII i plasma).

Én internasjonal enhet (IE) faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Styrken bestemmes ved bruk av kromogen substratanalyse.

Faktor VIII-nivåer for plasma kan overvåkes enten ved bruk av en kromogen substratanalyse eller en ett-trinns koagulasjonsanalyse.

Behandling ved behov

Beregning av nødvendig dose av faktor VIII er basert på empiriske funn som viser at 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten i plasma med 2 IE/dl.

Den nødvendige dosen bestemmes ved bruk av følgende formel:

Dose (IE) = kroppsvekt (kg) x ønsket faktor VIII-økning (IE/dl eller % av normalverdien) x 0,5 (IE/kg per IE/dl)

Mengden som skal administreres og hyppigheten av administrering skal alltid innrettes mot klinisk effekt i det enkelte tilfellet.

I følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke synke under de oppgitte aktivitetsnivåene i plasma (i % av normalverdien eller i IE/dl) i den tilsvarende perioden. Tabellen nedenfor kan brukes som retningslinje for doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Blødningsgrad / Type kirurgisk prosedyre	Nødvendig faktor VIII- nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / Varighet av behandlingen (dager)
<u>Blødning</u>		
Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning	20-40	Gjenta injeksjonen hver 12. til 24. time. Minst 1 dag til blødningsepisoden, indikert ved smerte, er stoppet eller tilheling er oppnådd.
Mer utstrakt hemartrose, muskelblødning eller hematom	30-60	Gjenta injeksjonen hver 12. til 24. time i 3-4 dager eller mer til smerten og den akutte funksjonsnedsettelsen opphører.
Livstruende blødninger	60-100	Gjenta injeksjonen hver 8. til 24. time til blødningen stopper.
<u>Kirurgi</u>		
Mindre omfattende kirurgi inkludert tanntrekking.	30-60	Injiser hver 24. time, i minst 1 dag, til tilheling er oppnådd.
<u>Omfattende kirurgi</u>	80-100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonen hver 8. til 24. time til adekvat sårtilheling er oppnådd, behandle deretter i minst ytterligere 7 dager for å opprettholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse

Anbefalt startdose er 20 til 50 IE/kg AFSTYLA administrert 2 til 3 ganger ukentlig. Doseringen kan justeres avhengig av pasientens respons.

Pediatrik populasjon

Anbefalt startdose hos barn (0 til <12 år) er 30 til 50 IE per kg AFSTYLA administrert 2 til 3 ganger ukentlig. Det kan være nødvendig med hyppigere eller høyere doser hos barn <12 år for å ta høyde for høyere clearance i denne aldersgruppen.

For ungdom fra 12 år og eldre er det anbefalte doseringsregimet det samme som for voksne (se pkt. 5.2).

Eldre

Kliniske studier med AFSTYLA inkluderte ikke personer på over 65 år.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

For instruksjoner vedrørende fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Det rekonstituerte legemidlet skal injiseres sakte med en hastighet som er behagelig for pasienten, maksimalt 10 ml/minutt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kjent allergi mot hamsterprotein.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte produktet tydelig noteres.

Overfølsomhet

Allergiske overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme med AFSTYLA. Legemidlet inneholder spor av hamsterprotein. Hvis symptomer på overfølsomhet oppstår, skal pasienten rådes til å avbryte behandlingen umiddelbart og kontakte lege. Pasienter skal informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner inkludert elveblest, generell urtikaria, tetthet i brystet, hvesende pust, hypotensjon og anafylaksi.

For pasienter som tidligere har opplevd overfølsomhetsreaksjoner bør egnet forhåndsmedisinering vurderes.

Dersom sjokk skulle forekomme, skal medisinsk standardbehandling av sjokk følges.

Inhibitorer

Dannelsen av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) mot faktor VIII er en kjent komplikasjon i behandlingen av individer med hemofili A. Disse inhibitorene er vanligvis IgG-immunglobuliner rettet mot faktor VIIIs prokoagulerende aktivitet, som er kvantifisert i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma ved bruk av den modifiserte analysen. Risikoen for å utvikle inhibitorer er korrelert til alvorligheten av sykdommen samt eksponeringen for faktor VIII, med den største risikoen innen de første 50 eksponeringsdagene, men den fortsetter gjennom hele livet selv om risikoen er mindre vanlig.

Den kliniske relevansen av inhibitorutvikling avhenger av inhibitorens titer, med lav titer utgjør en mindre risiko for utilstrekkelig klinisk respons enn inhibitorer med høy titer.

Generelt bør alle pasienter som behandles med koagulasjonsfaktor VIII-legemidler, overvåkes nøye for utviklingen av inhibitorer ved hjelp av hensiktsmessige kliniske observasjoner og laboratorietester. Hvis den forventede faktor VIII-aktiviteten i plasma ikke oppnås, eller dersom blødningen ikke kan kontrolleres med en passende dose, skal det testes for tilstedeværelse av faktor VIII-inhibitor. Hos pasienter med høye inhibitornivåer er det mulig at behandling med faktor VIII ikke har effekt, og andre terapeutiske muligheter må vurderes. Behandlingen av slike pasienter skal ledes av leger med erfaring i behandling av hemofili og faktor VIII- inhibitorer.

Overvåkning av laboratorietester

Hvis ett-trinns koagulasjonsanalyse benyttes, multipliser resultatet med en konverteringsfaktor på 2 for å fastslå pasientens faktor VIII-aktivitetsnivå (se pkt. 4.2).

Kardiovaskulære hendelser

Hos pasienter med eksisterende kardiovaskulære risikofaktorer kan substitusjonsbehandling med faktor VIII øke den kardiovaskulære risikoen.

Kateterrelaterte komplikasjoner

Hvis det er nødvendig med en enhet for sentral venetilgang (CVAD), skal risiko for CVAD-relaterte komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakteriemi og trombose på kateterstedet tas i betraktning.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder opptil 35,0 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,8 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Pediatrik populasjon

De oppgitte advarsler og forsiktighetsregler gjelder både voksne og barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom preparater med human koagulasjonsfaktor VIII og andre legemidler er rapportert.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Reproduksjonsstudier i dyr er ikke utført med faktor VIII. Basert på den sjeldne forekomsten av hemofili A hos kvinner er erfaring med bruk av faktor VIII under graviditet og amming ikke tilgjengelig. Faktor VIII bør derfor brukes under graviditet og amming bare hvis det er klart indisert.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

AFSTYLA har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner (som kan inkludere angioødem, brennende og stikkende følelse på injeksjonsstedet, frysninger, hetetokter, generell urtikaria, hodepine, elveblest, hypotensjon, letargi, kvalme, rastløshet, takykardi, tetthet i brystet, kribling, oppkast, hvesende pust) er blitt observert i sjeldne tilfeller ved bruk av faktor VIII og kan i noen tilfeller utvikle seg til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk).

Utvikling av nøytraliserende antistoffer (inhibitorer) kan forekomme hos pasienter med hemofili A som behandles med faktor VIII, inkludert med AFSTYLA. Hvis slike inhibitorer dannes, kan tilstanden vises som en utilstrekkelig klinisk respons. I slike tilfeller anbefales det å kontakte en sykehusavdeling som er spesialisert innen hemofili.

Bivirkningstabell:

Tabellen er satt opp i henhold til MedDRA-organklasser (SOC og foretrukket terminologi).

Frekvensene i tabellen under ble observert i fullførte kliniske studier med tidligere behandlede pasienter med alvorlig hemofili A.

Frekvensene er vurdert per pasient i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	FVIII inhibering	Mindre vanlige (PTPs)* Svært vanlige (PUPs)*
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet	Vanlig
Neurologiske sykdommer	Svimmelhet	Vanlig
	Parestesi	Vanlig
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlig
	Erytem	Mindre vanlig
	Pruritus	Mindre vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:	Pyreksi	Vanlig
	Smerte på injeksjonsstedet	Mindre vanlig
	Frysninger	Mindre vanlig
	Varmefølelse	Mindre vanlig

* Frekvensen er basert på studier med alle FVIII-legemidler som inkluderte pasienter med alvorlig hemofili A. PTPs = tidligere behandlede pasienter (previously treated patients), PUPs = tidligere ubehandlede pasienter (previously untreated patients).

Pediatrik populasjon

Det er ikke observert noen aldersspesifikke forskjeller når det gjelder bivirkninger hos barn sammenlignet med voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

I en fullført klinisk studie opplevde en pasient som fikk mer enn dobbelt så stor dose AFSTYLA som forskrevet svimmelhet, varmfølelse og kløe som ikke vurderes som relatert til AFSTYLA, men som antas å kunne tilskrives samtidig administrasjon av et analgetikum.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika: blodkoagulasjonsfaktor VIII.
ATC-kode: B02B D02

Virkningsmekanisme

AFSTYLA (INN: lonoktokog alfa) er et rekombinant humant protein som erstatter manglende koagulasjonsfaktor VIII som er nødvendig for effektiv hemostase. AFSTYLA er et enkeltkjedet polypeptid med trunkert B-domene som muliggjør kovalent binding mellom tunge og lette kjeder i faktor VIII. AFSTYLA har demonstrert høyere VWF-affinitet i forhold til rFVIII (full lengde).

WVF stabiliserer faktor VIII og beskytter mot nedbrytning. Aktivert AFSTYLA har en aminosyresekvens som er identisk med endogen FVIIIa.

Farmakodynamiske effekter

Faktor VIII/von Willebrand-faktorkomplekset består av to molekyler (faktor VIII og von Willebrand-faktor) med ulike fysiologiske funksjoner. Når det injiseres i en pasient med hemofili, binder faktor VIII seg til von Willebrand faktor i pasientens blodsirkulasjon. Aktivert faktor VIII virker som en kofaktor for aktivert faktor IX, og akselererer konverteringen av faktor X til aktivert faktor X. Aktivert faktor X konverterer protrombin til trombin. Trombin konverterer så fibrinogen til fibrin og koagulering kan forekomme.

Hemofili A er en kjønnsbundet arvelig sykdom i blodkoagulasjonen som skyldes reduserte nivåer av faktor VIII, og fører til større blødninger i ledd, muskler eller indre organer, enten spontant eller som følge av tilfeldig eller kirurgisk traume. Ved substitusjonsbehandling øker plasmanivået av faktor VIII. Det muliggjør en midlertidig korrigerende av faktormangelen og korrigerende av blødningstendensene.

Klinisk effekt og sikkerhet

Voksne og ungdom fra 12 til 65 år

Studie 1001 vurderte effekten og sikkerheten ved forebygging av blødningstilfeller ved profylakse, hemostatisk effekt ved kontroll av blødningstilfeller og under perioperativ behandling. Studien inkluderte 175 tidligere behandlede pasienter (12 til 65 år) med alvorlig hemofili A (1 pasient over 60 år var inkludert i studien) som akkumulerte totalt 14 306 eksponeringsdager med rVIII-SingleChain. Ingen av pasientene utviklet inhibitorer eller opplevde anafylaktiske reaksjoner.

Profylakse: 146 personer fikk profylaktisk behandling (median årlig blødningsfrekvens, 1,14 (kvartilavstand: 0,0, 4,2)), 79 (54 %) fikk behandling 3 ganger ukentlig og 47 (32 %) fikk 2 ganger ukentlig. Pasienter som fikk profylaktisk behandling 2 og 3 ganger ukentlig fikk median doser på henholdsvis 35 og 30 IE/kg per injeksjon med et median årlig inntak på tvers av alle de profylaktiske behandlingsregimene på 4283 IE/kg per år.

Behandling av blødning: Av de 848 blødningstilfellene som ble observert under studie 1001 ble 93,5 % behandlet med 2 eller færre injeksjoner. Median dose for behandling av en blødningsepisode var 34,7 IE/kg.

Perioperativ behandling (kirurgisk profylakse): Det ble utført og evaluert totalt 16 omfattende kirurgiske inngrep på 13 personer i studie 1001. Hemostatisk effekt av rVIII-SingleChain ved kirurgisk profylakse ble vurdert som utmerket eller god i alle inngrepene. Ingen pediatriske pasienter under 18 år var inkludert i populasjonen som ble behandlet kirurgisk.

Pediatrisk populasjon <12 år

Studie 3002 inkluderte totalt 84 tidligere behandlede pasienter <12 år (35 <6 år og 49 fra 6 til <12 år). Studiedeltakerne akkumulerte totalt 5 239 eksponeringsdager med rVIII-SingleChain Ingen av pasientene utviklet inhibitorer eller opplevde anafylaktiske reaksjoner.

Individuell profylakse: Av de 81 pasientene som fikk profylaktisk behandling (median årlig blødningsfrekvens (ABR) var 3,69 (kvartilavstand: 0,00, 7,20)) fikk 43 (53 %) behandling 2 ganger ukentlig og 25 (31 %) fikk behandling 3 ganger ukentlig. Pasienter som fikk profylaktisk behandling 2 og 3 ganger ukentlig fikk median doser på henholdsvis 35 og 32 IE/kg per injeksjon med et median årlig inntak på tvers av alle de profylaktiske behandlingsregimene på 4109 IE/kg per år.

Behandling av blødning: Av de 347 blødningstilfellene som ble observert under studie 3002 ble 95,7 % behandlet med 2 eller færre injeksjoner. Median dose for behandling av et blødningstilfelle var 27,6 IE/kg.

Forlengelsesstudie 3001 inkluderte 222 tidligere behandlede pasienter (67 pasienter <12 år). Gjennomsnittlig (SD) antall eksponeringsdager for tidligere behandlede pasienter i denne studien var 341,9 (135,48). Totalt 212 pasienter (95,5 %) nådde >100 eksponeringsdager. Ingen nye sikkerhetssignaler eller sikkerhetsbetyrninger ble identifisert i denne forlengelsesstudien.

Effektresultater var sammenlignbare med det som er rapportert i tidligere studier.

Tidligere ubehandlede pasienter

Studie 3001 inkluderte totalt 24 tidligere ubehandlede pasienter med en median alder på 1,0 år (område: 0 til 5 år). Studiedeltakerne akkumulerte totalt 5909 eksponeringsdager med rVIII-SingleChain (gjennomsnitt (SD): 245,5 (161,56) eksponeringsdager).

Individuell profylakse: Totalt 23 tidligere ubehandlede pasienter fikk profylaktisk behandling i løpet av studien (11 byttet fra «behandling ved behov»). Under profylaktisk behandling var median årlig blødningsfrekvens (ABR) 1,84 (område: 0,0 til 23,6), og median årlig spontan blødningsfrekvens (AsBR) var 0,88 (område: 0,0 til 19,7).

Behandling av blødning: Av de 315 behandlede blødningstilfellene som ble observert (én alvorlig blødning) ble 88,9 % behandlet med 2 eller færre injeksjoner.

Data på immuntoleranseinduksjon (ITI) er samlet inn for pasienter med hemofili A som har utviklet FVIII-inhibitorer.

Merk at den årlige blødningsfrekvensen (ABR) ikke er sammenlignbar mellom ulike faktorkonsentrater og mellom ulike kliniske studier.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Voksne

Farmakokinetiske egenskaper for AFSTYLA ble evaluert hos 81 tidligere behandlede voksne personer som hadde fått diagnosen alvorlig hemofili A med <1 % faktor VIII og i alderen 18-60 år, etter intravenøs injeksjon med 50 IE/kg.

De farmakokinetiske parametrene ble basert på faktor VIII-aktivitet i plasma målt ved kromogen substratanalyse (for avvik i faktor VIII-aktivitet vurdert ved ett-trinns koagulasjonsanalyse, se pkt. 4.2). Den farmakokinetiske profilen ved 3 til 6 måneder etter initiell farmakokinetisk vurdering var sammenlignbar med profilen man fikk etter den første dosen.

Farmakokinetiske parametre etter en enkelt injeksjon med 50 IE/kg av AFSTYLA – Kromogen substratanalyse:

Farmakokinetiske parametre	rVIII-SingleChain 50 IE/kg (N=81) Gjennomsnitt (CV %) Median (Min., Maks.)
IR (IE/dl)/(IE/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868, 2,90)
C _{max} (IE/dl)	106 (18,1) 106 (62,4, 151)
AUC _{0-inf} (IE*time/dl)	1960 (33,1) 1910 (932, 4090)
t _{1/2} (time)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54, 23,9)
MRT (time)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8, 35,1)

CL (ml/time/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26, 5,79)
V _{ss} (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4, 99,6)

IR = inkrementell recovery registrert 30 minutter etter injeksjon; C_{max} = maksimal konsentrasjon, AUC_{0-inf} = arealet under kurven, faktor VIII-aktivitet over tid, ekstrapolert til uendelig; t_{1/2} = halveringstid; MRT = gjennomsnittlig residenstid; CL = clearance justert for kroppsvekt med N = 80; V_{ss} = distribusjonsvolum ved steady-state justert for kroppsvekt. IR og C_{max} ble korrigeret ved baseline mens de gjenværende parametrene ikke ble korrigeret med N = 81.

Pediatriisk populasjon

Farmakokinetiske egenskaper for AFSTYLA ble evaluert hos 10 tidligere behandlede ungdommer (12 til <18 år) og 39 tidligere behandlede barn (0 til <12 år) etter en intravenøs injeksjon med en enkelt dose på 50 IE/kg. Alle pasientene hadde fått diagnosen alvorlig hemofili A med <1 % faktor VIII.

De farmakokinetiske parametrene ble basert på faktor VIII-aktivitet i plasma målt ved kromogen substratanalyse (for avvik i faktor VIII-aktivitet vurdert med ett-trinns koagulasjonsanalyse, se pkt. 4.2).

Sammenligning av farmakokinetiske parametre i henhold til alder etter en enkelt injeksjon med 50 IE/kg av AFSTYLA – Kromogen analyse:

Farmakokinetiske parametre	0 til <6 år (N=20) Gjennomsnitt (CV %) Median (Min.,Maks.)	6 til <12 år (N=19) Gjennomsnitt (CV %) Median (Min.,Maks.)	12 til <18 år (N=10) Gjennomsnitt (CV %) Median (Min.,Maks.)
IR (IE/dl)/(IE/kg)	1,60 (21,1) 1,55 (1,18, 2,76)	1,66 (19,7) 1,69 (0,92, 2,35)	1,69 (24,8) 1,76 (0,88, 2,44)
C _{max} (IE/dl)	80,2 (20,6) 78,6 (59,3, 138)	83,5 (19,5) 84,5 (46,4, 117)	89,7 (24,8) 92,4 (45,5, 131)
AUC _{0-inf} (IE*time/dl)	1080 (31,0) 985 (561, 2010)	1170 (26,3) 1120 (641, 1810)	1540 (36,5) 1520 (683, 2380)
t _{1/2} (time)	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 (time)	12,4 (25,0) 13,0 (6,05, 17,9)	12,3 (16,8) 12,8 (8,22, 16,0)	20,0 (32,2) 18,6 (9,17, 31,7)
CL (ml/time/kg)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52, 8,92)	4,63 (29,5) 4,48 (2,79, 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10, 7,32)
V _{ss} (ml/kg)	71,0 (11,8) 70,7 (57,3, 88,3)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3, 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9, 121)

IR = inkrementell recovery registrert 30 minutter etter injeksjon for personer i alderen 12 til < 18 år og 60 minutter etter injeksjon for personer i alderen 1 til < 12 år; C_{max} = maksimal konsentrasjon, AUC = arealet under kurven, faktor VIII-aktivitet over tid, ekstrapolert til uendelig; t_{1/2} = halveringstid; MRT = gjennomsnittlig residenstid; CL = clearance justert for kroppsvekt; V_{ss} = distribusjonsvolum ved steady-state justert for kroppsvekt. IR og C_{max} ble korrigeret ved baseline mens de gjenværende parametrene ikke ble korrigeret.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel og gjentatt dosering, lokal toleranse og trombogenesisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver

L-histidin

Polysorbat 80

Kalsiumkloriddihydrat

Natriumklorid

Sukrose

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller oppløsningsvæsker enn de som er angitt under pkt. 2 og 6.5.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter rekonstituering er kjemisk og fysisk holdbarhet under bruk vist i 48 timer ved romtemperatur (under 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Hvis preparatet ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstiden under bruk og -forholdene før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

AFSTYLA kan lagres ved romtemperatur, ved høyst 25 °C, i én enkelt periode på opptil 3 måneder, innenfor utløpsdatoen som er trykt på esken og på etiketten på hetteglasset. Når produktet først er tatt ut av kjøleskapet, skal det ikke settes tilbake igjen i kjøleskapet. Sørg for å notere datoen for når du starter å lagre AFSTYLA i romtemperatur på esken.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

AFSTYLA 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver (250 IE) i et 6 ml hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et orange lokk (plast) og en grønn, stripete hette (aluminium).

2,5 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et lokk (plast) og en hette (aluminium).

AFSTYLA 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver (500 IE) i et 6 ml hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et blått lokk (plast) og en grønn, stripete hette (aluminium).

2,5 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et lokk (plast) og en hette (aluminium).

AFSTYLA 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver (1000 IE) i et 6 ml hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et grønt lokk (plast) og en grønn, stripete hette (aluminium).

2,5 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et lokk (plast) og en hette (aluminium).

AFSTYLA 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver (1500 IE) i et 10 ml hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et turkis lokk (plast) og en grønn, stripete hette (aluminium).

5 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et lokk (plast) og en hette (aluminium).

AFSTYLA 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver (2000 IE) i et 10 ml hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et lilla lokk (plast) og en grønn, stripete hette (aluminium).

5 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et lokk (plast) og en hette (aluminium).

AFSTYLA 2500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver (2500 IE) i et 10 ml hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et lys grått lokk (plast) og en grønn, hette (aluminium).

5 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et lokk (plast) og en hette (aluminium).

AFSTYLA 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

Pulver (3000 IE) i et 10 ml hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et gult lokk (plast) og en grønn, stripete hette (aluminium).

5 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med en propp (gummi), et lokk (plast) og en hette (aluminium).

Pakninger

Én pakning med 250, 500 eller 1000 IE inneholder:

1 hetteglass med pulver

1 hetteglass med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker

1 overføringssett med filter 20/20

Indre eske inneholder:

1 engangssprøyte 5 ml

1 venepunksjonssett

2 spritservietter

1 ikke-sterilt plaster

Én pakning med 1500, 2000, 2500 eller 3000 IE inneholder:

1 hetteglass med pulver

1 hetteglass med 5 ml vann til injeksjonsvæsker

1 overføringssett med filter 20/20

Indre eske inneholder:

1 engangssprøyte 10 ml

1 venepunksjonssett

2 spritservietter

1 ikke-sterilt plaster

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.


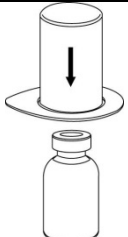




6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

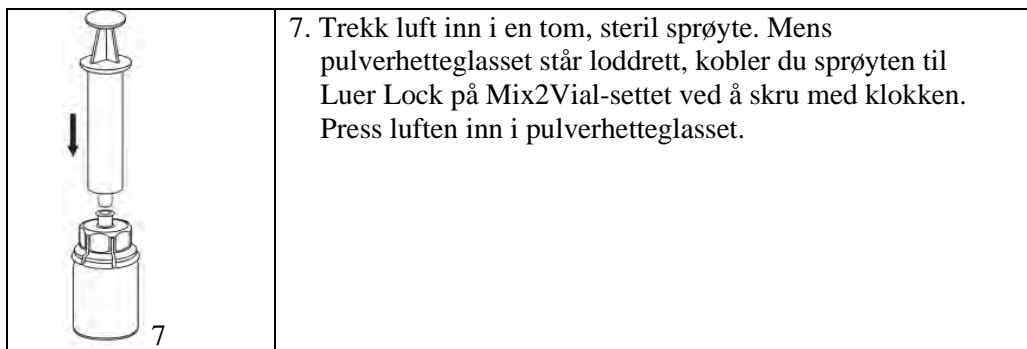
Bruksanvisning

- Oppløsningen skal være nesten fargeløs, klar eller svakt opaliserende. Etter filtrering eller opptrekk (se under) skal oppløsningen inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering.
- Ikke benytt oppløsninger som er uklare eller som fortsatt inneholder flak eller partikler.
- Rekonstituering og opptrekk skal skje under aseptiske forhold.

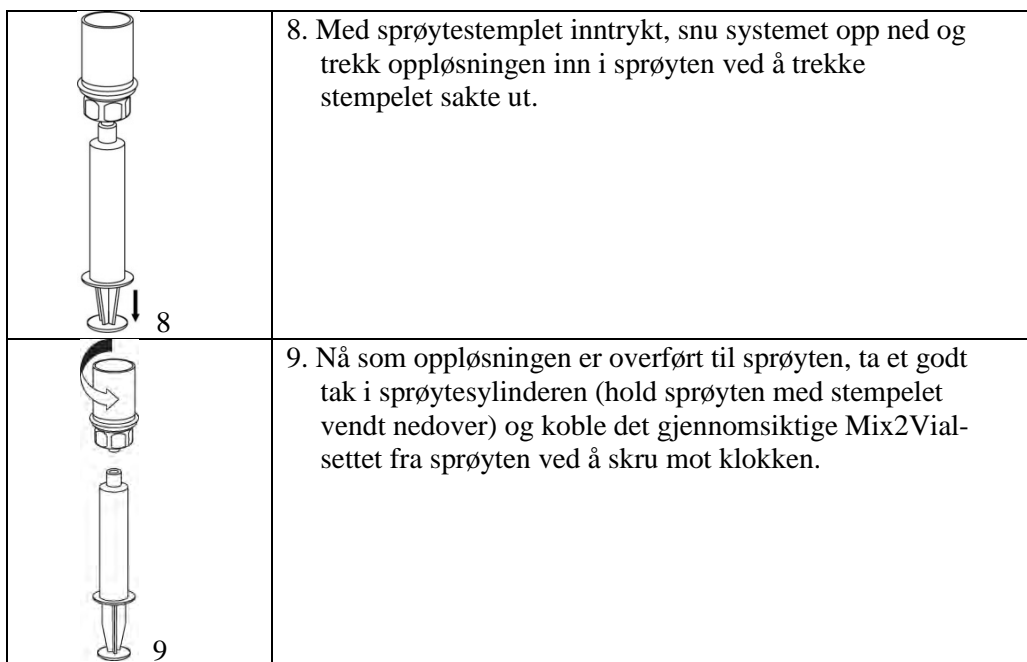
Rekonstituering og administrering

Væsken skal romtempereres. Påse at forseglingen til pulver og væske er fjernet og at proppene er vasket med en antiseptisk oppløsning og gitt anledning til å tørke før Mix2Vial-pakningen åpnes.

 <p>1</p>	<p>1. Åpne Mix2Vial ved å fjerne lokket. Ikke ta Mix2Vial ut av blisterpakningen!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Plasser hetteglasset med oppløsningsvæsken på en jevn og ren overflate og hold det godt fast. Ta tak i Mix2Vial sammen med blisterpakningen og press spissen på den blå adapterenden rett ned i proppen på hetteglasset med væske.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Fjern blisterpakningen forsiktig fra Mix2Vial-settet ved å holde i kanten og trekke loddrett opp. Sørg for at du kun trekker i blisterpakningen og ikke Mix2Vial-settet.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Plasser hetteglasset med pulver på en jevn og fast overflate. Snu hetteglasset og Mix2Vial-settet opp ned, og press spissen på den blå gjennomsiktige adapterenden rett ned gjennom proppen på pulverhetteglasset. Oppløsningsvæsken vil automatisk overføres til pulverhetteglasset med pulver.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Ta tak med en hånd rundt delen av Mix2Vial-settet som inneholder legemiddel og den andre hånden rundt hetteglasset det har vært oppløsningsvæske i, og skru (mot klokken) settet forsiktig fra hverandre i to deler. Kast hetteglasset til oppløsningsvæsken med den blå Mix2Vial-adapteren tilkoblet.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Roter forsiktig pulverhetteglasset med den gjennomsiktige adapteren tilkople, inntil pulveret er fullstendig oppløst. Må ikke ristes.</p>



Opptrekk og administrering



Til injeksjon av AFSTYLA bør vedlagte administrasjonssett benyttes fordi behandlingssvikt kan forekomme som en konsekvens av at faktor VIII adsorberes til indre overflater i visse typer injeksjonsutstyr.

Det skal påses at blod ikke kommer inn i sprøyten som inneholder legemidlet. Det er en risiko for at blod koagulerer i sprøyten, og fibrinkoagulat kan dermed administreres til pasienten.

AFSTYLA oppløsning må ikke fortynnes.

Den rekonstituerte oppløsningen gis som langsom intravenøs injeksjon via en egen injeksjons-/infusjonsslange, med en hastighet som er behagelig for pasienten, opptil maksimalt 10 ml/minutt. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 04 januar 2017

Dato for siste fornyelse: 20 august 2021

10. OPPDATERINGSTEKST

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG
TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER
VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER
VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK
AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong 250 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AFSTYLA 250 IE
pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

lonococog alfa 250 IE

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, kalsiumkloriddihydrat, natriumklorid, sukrose

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver: 250 IE lonococog alfa (100 IE/ml etter rekonstituering)
1 hetteglass med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker
1 overføringssett med filter 20/20
Indre eske inneholder:
1 engangssprøyte 5 ml
1 venepunksjonsett
2 spritservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkelt periode på 3 måneder.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1158/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AFSTYLA 250 IE

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Pulverhetteglass 250 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

AFSTYLA 250 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa
Til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong 500 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AFSTYLA 500 IE
pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

lonococog alfa 500 IE

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, kalsiumkloriddihydrat, natriumklorid, sukrose

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver: 500 IE lonococog alfa (200 IE/ml etter rekonstituering)
1 hetteglass med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker
1 overføringssett med filter 20/20
Indre eske inneholder:
1 engangssprøyte 5 ml
1 venepunksjonsett
2 spritservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkelt periode på 3 måneder.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1158/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AFSTYLA 500 IE

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Pulverhetteglass 500 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

AFSTYLA 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa
Til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong 1000 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AFSTYLA 1000 IE
pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

lonococog alfa 1000 IE

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, kalsiumkloriddihydrat, natriumklorid, sukrose

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver: 1000 IE lonococog alfa (400 IE/ml etter rekonstituering)
1 hetteglass med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker
1 overføringssett med filter 20/20
Indre eske inneholder:
1 engangssprøyte 5 ml
1 venepunksjonsett
2 spritservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkelt periode på 3 måneder.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1158/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AFSTYLA 1000 IE

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Pulverhetteglass 1000 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

AFSTYLA 1000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa
Til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong 1500 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AFSTYLA 1500 IE
pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

lonococog alfa 1500 IE

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, kalsiumkloriddihydrat, natriumklorid, sukrose

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver: 1500 IE lonococog alfa (300 IE/ml etter rekonstituering)
1 hetteglass med 5 ml vann til injeksjonsvæsker
1 overføringssett med filter 20/20
Indre eske inneholder:
1 engangssprøyte 10 ml
1 venepunksjonsett
2 spritservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkelt periode på 3 måneder.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1158/004

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AFSTYLA 1500 IE

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Pulverhetteglass 1500 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

AFSTYLA 1500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa
Til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong 2000 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AFSTYLA 2000 IE
pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
lonoctocog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

lonoctocog alfa 2000 IE

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, kalsiumkloriddihydrat, natriumklorid, sukrose

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver: 2000 IE lonoctocog alfa (400 IE/ml etter rekonstituering)
1 hetteglass med 5 ml vann til injeksjonsvæsker
1 overføringssett med filter 20/20
Indre eske inneholder:
1 engangssprøyte 10 ml
1 venepunksjonsett
2 spritservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkelt periode på 3 måneder.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEILLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1158/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

AFSTYLA 2000 IE

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Pulverhetteglass 2000 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

AFSTYLA 2000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa
Til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong 2500 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AFSTYLA 2500 IE
pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

lonococog alfa 2500 IE

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, kalsiumkloriddihydrat, natriumklorid, sukrose

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver: 2500 IE lonococog alfa (500 IE/ml etter rekonstituering)
1 hetteglass med 5 ml vann til injeksjonsvæsker
1 overføringssett med filter 20/20
Indre eske inneholder:
1 engangssprøyte 10 ml
1 venepunksjonsett
2 spritservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkelt periode på 3 måneder.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1158/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AFSTYLA 2500 IE

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Pulverhetteglass 2500 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

AFSTYLA 2500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa
Til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Kartong 3000 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN

AFSTYLA 3000 IE
pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa (rekombinant koagulasjonsfaktor VIII)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

lonococog alfa 3000 IE

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Andre innholdsstoffer: L-histidin, polysorbat 80, kalsiumkloriddihydrat, natriumklorid, sukrose

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass med pulver: 3000 IE lonococog alfa (600 IE/ml etter rekonstituering)
1 hetteglass med 5 ml vann til injeksjonsvæsker
1 overføringssett med filter 20/20
Indre eske inneholder:
1 engangssprøyte 10 ml
1 venepunksjonsett
2 spritservietter
1 ikke-sterilt plaster

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.

Kan oppbevares i romtemperatur ved høyst 25 °C i en enkelt periode på 3 måneder.

Oppbevar hetteglassene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/16/1158/007

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

AFSTYLA 3000 IE

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

Pulverhetteglass 3000 IE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

AFSTYLA 3000 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
lonococog alfa
Til intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

Hetteglass med oppløsning med 2,5 ml og 5 ml

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

2,5 ml [til rekonstituering av styrkene 250/500/1000 IE]

5 ml [til rekonstituering av styrkene 1500/2000/2500/3000 IE]

6. ANNET

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE
Indre eske

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tilbehør for administrering

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CSL Behring

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

AFSTYLA 250 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
AFSTYLA 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
AFSTYLA 1000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
AFSTYLA 1500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
AFSTYLA 2000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
AFSTYLA 2500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
AFSTYLA 3000 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
lonoktokog alfa (rekombinant, enkeltkjedet koagulasjonsfaktor VIII)

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du eller barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva AFSTYLA er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker AFSTYLA
3. Hvordan du bruker AFSTYLA
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer AFSTYLA
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva AFSTYLA er og hva det brukes mot

AFSTYLA er et humant blodlevringspreparat med koagulasjonsfaktor VIII som produseres med rekombinant DNA-teknologi. Virkestoffet i AFSTYLA er lonoktokog alfa.

AFSTYLA brukes til å behandle og forhindre blødninger hos pasienter med hemofili A (medfødt faktor VIII-mangel). Faktor VIII er et protein som er nødvendig for at blodet skal levre seg. Pasienter med hemofili A mangler denne faktoren, slik at blodet ikke levrer seg så raskt som det burde og de har en økt tendens til blødning. AFSTYLA virker ved å erstatte manglende faktor VIII hos hemofili A-pasienter, slik at blodet deres skal kunne levre seg normalt.

AFSTYLA kan brukes i alle aldersgrupper.

2. Hva du må vite før du eller barnet ditt bruker AFSTYLA

Bruk ikke AFSTYLA:

- dersom AFSTYLA-pasienten har hatt en allergisk reaksjon mot AFSTYLA eller mot noen av innholdsstoffene (listet opp i avsnitt 6)
- dersom AFSTYLA-pasienten er allergisk mot hamsterprotein

Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Det er viktig å lage en oversikt over batchnummeret til AFSTYLA.

Så hver gang du får en ny pakning med AFSTYLA, skriver du ned datoen og batchnummeret (som står på pakningen etter «Lot»), og oppbevarer denne informasjonen på et trygt sted.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du bruker AFSTYLA.

- Allergiske reaksjoner (overfølsomhet) kan forekomme. Preparatet inneholder spor av hamsterprotein (se også «Bruk ikke AFSTYLA»). **Hvis symptomer på allergiske reaksjoner oppstår, skal du slutte å bruke legemidlet umiddelbart og kontakte legen.** Legen skal informere deg om **tidlige tegn på allergiske reaksjoner.** Disse inkluderer elveblest, generalisert hudutslett, tetthet i brystet, hvesende pust, blodtrykksfall og anafylaksi (en alvorlig allergisk reaksjon som forårsaker alvorlige vanskeligheter med å puste og som gir svimmelhet).
- Utvikling av **inhibitorer** (antistoffer) er en kjent komplikasjon som kan oppstå ved behandling med alle faktor VIII-legemidler. Disse inhibitorene, spesielt ved høye nivåer, hindrer at behandlingen virker som den skal. Du eller barnet ditt vil overvåkes nøye for utvikling av inhibitorer. Kontakt legen din umiddelbart dersom blødningen din eller blødningen til barnet ditt ikke kan kontrolleres med AFSTYLA.
- Hvis du eller barnet ditt har en hjertesykdom eller risiko for å utvikle hjertesykdom, må du ta kontakt med lege eller apotek.
- Hvis det brukes utstyr for sentral venetilgang (CVAD) til administreringen av AFSTYLA, skal risikoen for komplikasjoner inkludert lokale infeksjoner, bakterier i blodet (bakteriemi) og dannelse av blodpropp (trombose) i blodkar der det settes inn, vurderes av lege og diskuteres med deg.

Andre legemidler og AFSTYLA

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

- Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- AFSTYLA skal kun brukes under graviditet og amming hvis det er et klart behov.

Kjøring og bruk av maskiner

AFSTYLA påvirker ikke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

AFSTYLA inneholder natrium

AFSTYLA inneholder opptil 35,0 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 1,8 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan du bruker AFSTYLA

Behandlingen din bør startes opp og overvåkes av en lege som har erfaring med behandling av blodlevringssykdommer.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker.

Dose

Mengden AFSTYLA du eller barnet ditt trenger å ta og varigheten av behandlingen er avhengig av:

- alvorlighetsgraden av sykdommen din
- stedet for blødning og intensiteten
- din kliniske tilstand og hvor godt behandlingen virker
- kroppsvekten din

Følg anvisningene som legen har gitt deg.

Rekonstituering og administrering

Bruksanvisning

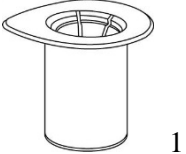
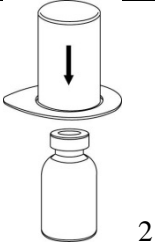
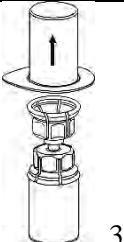

- Pulveret skal blandes med oppløsningsvæsken og trekkes opp under aseptiske forhold.
- AFSTYLA må ikke blandes med andre legemidler eller væsker bortsett fra de som er beskrevet i avsnitt 6.
- Oppløsningen skal være klar eller svakt opaliserende, gul til fargeløs. Det vil si at den kan glitre når den holdes opp mot lyset men den skal ikke inneholde synlige partikler. Etter filtrering eller optrekk (se under) skal oppløsningen inspiseres igjen før bruk. Ikke bruk oppløsningen hvis den er tåkete eller hvis den inneholder flak eller partikler.
- Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav og i henhold til instruksjon gitt av legen.




Rekonstituering og administrering

Uten å åpne hetteglassene sørger du for at AFSTYLA pulver og væske har romtemperatur eller kroppstemperatur. Dette kan gjøres enten ved å la hetteglassene stå i romtemperatur i ca. 1 time, eller ved å holde dem i hånden din i noen minutter.

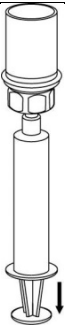

Ikke utsett hetteglassene for direkte varme. Hetteglassene må ikke varmes til mer enn kroppstemperaturer (37 °C).

Fjern forsiktig beskyttelseshettene fra hetteglassene og vask toppen av gummiproppene med en spritserviett. La hetteglassene tørke før du åpner Mix2Vial-pakningen (som inneholder filteroverføringssettet), og følg deretter instruksjonene gitt under.

 1	1. Åpne Mix2Vial ved å fjerne lokket. Ikke ta Mix2Vial ut av blisterpakningen!
 2	2. Plasser hetteglasset med oppløsningsvæsken på en jevn og ren overflate og hold det godt fast. Ta tak i Mix2Vial sammen med blisterpakningen og press spissen på den blå adapterenden rett ned i proppen på hetteglasset med væske.
 3	3. Fjern blisterpakningen forsiktig fra Mix2Vial-settet ved å holde i kanten og trekke loddrett opp. Sørg for at du kun trekker i blisterpakningen og ikke Mix2Vial-settet.
 4	4. Plasser hetteglasset med pulver på en jevn og fast overflate. Snu hetteglasset og Mix2Vial-settet opp ned, og press spissen på den gjennomsiktige adapterenden rett ned gjennom proppen på pulverhetteglasset. Oppløsningsvæsken vil automatisk overføres til hetteglasset med pulver.

 <p>5</p>	<p>5. Ta tak med en hånd rundt delen av Mix2Vial-settet som inneholder legemiddel og den andre hånden rundt hetteglasset det har vært oppløsningsvæske i, og skru (mot klokken) settet forsiktig fra hverandre i to deler. Kast hetteglasset til oppløsningsvæsken med den blå Mix2Vial-adapteren tilkoblet.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Roter forsiktig pulverhetteglasset med den gjennomsiktige adapteren tilkøpelt inntil pulveret er fullstendig oppløst. Må ikke ristes.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Trekk luft inn i en tom, steril sprøyte. Mens pulverhetteglasset står loddrett, kobler du sprøyten til Luer Lock på Mix2Vial-settet ved å skru med klokken. Press luften inn i pulverhetteglasset.</p>

Opttrekk og administrering

 <p>8</p>	<p>8. Med sprøytstemplet inntrykt, snu systemet opp ned og trekk oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stempelet sakte ut.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Nå som oppløsningen er overført til sprøyten, ta et godt tak i sprøytesylinderen (hold sprøyten med stempelet vendt nedover) og koble det gjennomsiktige Mix2Vial-settet fra sprøyten ved å skru mot klokken.</p>

Bruk venepunksjonsettet som følger med preparatet. Sett nålen inn i en vene. La blodet flyte tilbake til enden av slangen. Fest sprøyten til den enden av venepunksjonsettet som har gjenget låsemekanisme. **Injisér den rekonstituerte oppløsningen sakte (sånn at det føles behagelig for deg, opptil maksimalt 10 ml/minutt), inn i venen** slik legen har lært deg. Vær forsiktig så det ikke kommer blod inn i sprøyten som inneholder legemidlet.

Sjekk deg selv for bivirkninger som kan opptre umiddelbart. Hvis du har en bivirkning som kan være relatert til administrering av AFSTYLA, skal injeksjonen avbrytes (se også avsnitt 2).

Bruk hos barn og ungdom

AFSTYLA kan brukes til barn og ungdom i alle aldre. Hos barn under 12 år kan det være nødvendig med høyere doser eller hyppigere injeksjoner. Barn over 12 år kan bruke samme dose som voksne.

Dersom du tar for mye av AFSTYLA

Kontakt legen din dersom du har tatt for mye AFSTYLA.

Dersom du har glemt å ta AFSTYLA

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Gå videre til neste dose umiddelbart og fortsett slik legen din har anvist.

Dersom du avbryter behandling med AFSTYLA

Dersom du avbryter behandlingen med AFSTYLA, er du kanskje ikke lenger beskyttet mot blødninger, eller en pågående blødning vil kanskje ikke stanse. Du må ikke avbryte behandlingen med AFSTYLA uten å ha informert legen først.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan AFSTYLA forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Avbryt behandling umiddelbart og kontakt lege hvis:

- **du merker symptomer på allergisk reaksjon**
Allergiske reaksjoner kan inkludere følgende symptomer: elveblest, generalisert urtikaria (kløende utslett), tetthet i brystet, hvesende pust, lavt blodtrykk og anafylaksi (en alvorlig bivirkning som forårsaker store pustevansker eller svimmelhet). Hvis dette oppstår, skal du avbryte behandlingen umiddelbart og kontakte legen.
- **du merker at legemidlet har sluttet å virke som det skal** (blødningen stanser ikke)
Hos barn som ikke tidligere har fått behandling med faktor VIII er utvikling av inhibitorantistoffer (se avsnitt 2) svært vanlig (flere enn 1 av 10 pasienter). Hos pasienter som tidligere har fått behandling med faktor VIII (behandling i mer enn 150 dager), er dette derimot mindre vanlig (mindre enn 1 av 100 pasienter). Hvis du eller barnet ditt har utviklet en hemmer med legemidlet, kan du få vedvarende blødning. Kontakt legen din umiddelbart dersom dette skjer.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere)

- prikking eller nummenhet (parestesi)
- utslett
- feber

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere)

- kløe
- rødhet i huden
- smerter på injeksjonsstedet
- frysninger
- varmfølelse

Bivirkninger hos barn og ungdom

Det er ikke observert noen aldersspesifikke forskjeller når det gjelder bivirkninger mellom barn, ungdom og voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det**

nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer AFSTYLA

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
- Før rekonstituering av AFSTYLA pulver skal det oppbevares ved romtemperatur (under 25 °C) i en periode som ikke overskrider 3 måneder, innenfor utløpsdatoen som er trykt på eskene og hetteglassene. Sørg for å notere datoen for når du starter å lagre AFSTYLA i romtemperatur på esken.
- Når produktet først er tatt ut av kjøleskapet, skal det ikke settes tilbake igjen i kjøleskapet.
- Skal ikke fryses.
- Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.
- Det rekonstituerte legemidlet bør helst brukes umiddelbart.
- Dersom det rekonstituerte legemidlet ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid og -forhold før bruk.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av AFSTYLA

Virkestoffer:

250 IE per hetteglass; etter rekonstituering med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 100 IE/ml lonoktokog alfa.

500 IE per hetteglass; etter rekonstituering med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 200 IE/ml lonoktokog alfa.

1000 IE per hetteglass; etter rekonstituering med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 400 IE/ml lonoktokog alfa.

1500 IE per hetteglass; etter rekonstituering med 5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 300 IE/ml lonoktokog alfa.

2000 IE per hetteglass; etter rekonstituering med 5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 400 IE/ml lonoktokog alfa.

2500 IE per hetteglass; etter rekonstituering med 5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 500 IE/ml lonoktokog alfa.

3000 IE per hetteglass; etter rekonstituering med 5 ml vann til injeksjonsvæsker, inneholder oppløsningen 600 IE/ml lonoktokog alfa.

Andre innholdsstoffer:

L-histidin, polysorbat 80, kalsiumkloriddihydrat, natriumklorid (se siste del i avsnitt 2), sukrose.

Oppløsningsvæske: Vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan AFSTYLA ser ut og innholdet i pakningen

AFSTYLA er et hvitt eller svakt gult pulver eller en lettsmuldrende masse og leveres med en klar, fargeløs væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til svakt opaliserende, gul til fargeløs. Det vil si at den kan glitre når den holdes opp mot lyset, men den må ikke inneholde synlige partikler.

Pakninger

Én pakning med 250, 500 eller 1000 IE inneholder:

1 hetteglass med pulver
1 hetteglass med 2,5 ml vann til injeksjonsvæsker:
1 overføringssett med filter 20/20
Indre eske inneholder:
1 engangssprøyte 5 ml
1 venepunksjonssett
2 spritservietter
1 ikke-sterilt plaster

Én pakning med 1500, 2000, 2500 eller 3000 IE inneholder:
1 hetteglass med pulver
1 hetteglass med 5 ml vann til injeksjonsvæsker:
1 overføringssett med filter 20/20
Indre eske inneholder:
1 engangssprøyte 10 ml
1 venepunksjonssett
2 spritservietter
1 ikke-sterilt plaster

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Indre emballasje

250 IE	Hetteglass av glass med gummipropp, et orange plastlokk og en grønn, stripete aluminiumshette.
500 IE	Hetteglass av glass med gummipropp, et blått plastlokk og en grønn, stripete aluminiumshette.
1000 IE	Hetteglass av glass med gummipropp, et grønt plastlokk og en grønn, stripete aluminiumshette.
1500 IE	Hetteglass av glass med gummipropp, et turkis plastlokk og en grønn, stripete aluminiumshette.
2000 IE	Hetteglass av glass med gummipropp, et lilla plastlokk og en grønn, stripete aluminiumshette.
2500 IE	Hetteglass av glass med gummipropp, et lys grått plastlokk og en grønn, stripete aluminiumshette.
3000 IE	Hetteglass av glass med gummipropp, et gult plastlokk og en grønn, stripete aluminiumshette.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

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)
CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Overvåkning av behandling

Under behandlingen anbefales målinger av faktor VIII-nivåer som veiledning for dosen som skal administreres og hyppigheten av gjentatte injeksjoner. Den enkelte pasient kan respondere forskjellig på faktor VIII, og ha ulike halveringstider og in vivo recovery. Dosering basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige eller overvektige pasienter. Spesielt ved større kirurgiske inngrep er det nødvendig å følge substitusjonsbehandlingen nøye ved hjelp av koagulasjonsanalyse (plasmafaktor VIII-aktivitet).

Ved bruk av ett-trinns koagulasjonsanalyse basert på in vitro tromboplastintid (aPTT) til bestemmelse av faktor VIII-aktivitet i blodprøver fra pasienter, kan faktor VIII-aktivitetsresultater for plasma bli signifikant påvirket av typen aPTT-reagens og referansestandard som brukes i analysen. Det kan også foreligge signifikante avvik mellom analyseresultater fra en aPTT-basert ett-trinns koagulasjonsanalyse og en kromogen analyse i henhold til Ph. Eur. Dette er særlig viktig ved bytte av laboratorium og/eller reagenser som brukes i analysen.

Faktor VIII-aktivitet i plasma hos pasienter som får AFSTYLA ved hjelp av en kromogen analyse eller en ett-trinns koagulasjonsanalyse skal overvåkes for å tilpasse dosen som skal administreres og for å bestemme hyppigheten av gjentatte injeksjoner. Resultatene fra den kromogene analysen gir en mer nøyaktig fremstilling av det kliniske hemostatiske potensialet til AFSTYLA og er å foretrekke. Måling med ett-trinns koagulasjonsanalyse underestimerer faktor VIII-aktivitetsnivået med omtrent 45 %, sammenlignet med kromogen analyse. Hvis ett-trinns koagulasjonsanalyse benyttes, multipliser resultatet med en konverteringsfaktor på 2 for å fastslå pasientens faktor VIII-aktivitetsnivå.

Dosering

Dose og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av alvorlighetsgraden av faktor VIII-mangelen, blødningsstedet og graden av blødning, samt den kliniske tilstanden til pasienten.

Antall enheter faktor VIII som administreres uttrykkes i internasjonale enheter (IE), som er relatert til gjeldende WHO-konsentratstandard for faktor VIII-preparater. Faktor VIII-aktivitet i plasma uttrykkes enten som en prosentandel (relativt til normalt humant plasma) eller fortrinnsvis i internasjonale enheter (relativt til en internasjonal standard for faktor VIII i plasma).

Én internasjonal enhet (IE) faktor VIII-aktivitet er ekvivalent med mengden faktor VIII i én ml normalt humant plasma.

Styrken bestemmes ved bruk av kromogen substratanalyse.

Faktor VIII-nivåer for plasma kan overvåkes enten ved bruk av en kromogen substratanalyse eller en ett-trinns koagulasjonsanalyse.

Behandling ved behov

Beregning av nødvendig dose av faktor VIII er basert på empiriske funn som viser at 1 internasjonal enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvekt øker faktor VIII-aktiviteten i plasma med 2 IE/dl.

Den nødvendige dosen bestemmes ved bruk av følgende formel:

Dose (IE) = kroppsvekt (kg) x ønsket faktor VIII-økning (IE/dl eller % av normalverdien) x 0,5 (IE/kg per IE/dl)

Mengden som skal administreres og hyppigheten av administrering skal alltid innrettes mot klinisk effekt i det enkelte tilfellet.

I følgende blødningstilfeller skal faktor VIII-aktiviteten ikke synke under de oppgitte aktivitetsnivåene i plasma (i % av normalverdien eller i IE/dl) i den tilsvarende perioden. Tabellen nedenfor kan brukes som retningslinje for doseringen ved blødningsepisoder og kirurgi:

Blødningsgrad / Type kirurgisk prosedyre	Nødvendig faktor VIII- nivå (%) (IE/dl)	Doseringsfrekvens (timer) / Varighet av behandlingen (dager)
Blødning		
Tidlig hemartrose, muskelblødning eller oral blødning	20-40	Gjenta injeksjonen hver 12. til 24. time. Minst 1 dag til blødningsepisoden, indikert ved smerte, er stoppet eller tilheling er oppnådd.
Mer omfattende hemartrose, muskelblødning eller hematom	30-60	Gjenta injeksjonen hver 12. til 24. time i 3-4 dager eller mer til smerten og den akutte funksjonsnedsettelsen opphører.
Livstruende blødninger	60-100	Gjenta injeksjonen hver 8. til 24. time til blødningen stopper.
Kirurgi		
Mindre omfattende kirurgi inkludert tanntrekking.	30-60	Injiser hver 24. time, i minst 1 dag, til tilheling er oppnådd.
Omfattende kirurgi	80-100 (pre- og postoperativt)	Gjenta injeksjonen hver 8. til 24. time til adekvat sårtilheling er oppnådd, behandle deretter i minst ytterligere 7 dager for å opprettholde en faktor VIII-aktivitet på 30 % til 60 % (IE/dl).

Profylakse

Anbefalt startdose er 20 til 50 IE/kg AFSTYLA administrert 2 til 3 ganger ukentlig. Doseringen kan justeres avhengig av pasientens respons.

Pediatrik populasjon

Anbefalt startdose hos barn (0 til <12 år) er 30 til 50 IE per kg AFSTYLA administrert 2 til 3 ganger ukentlig. Det kan være nødvendig med hyppigere eller høyere doser hos barn <12 år for å ta høyde for høyere clearance i denne aldersgruppen.

For ungdom fra 12 år og eldre er det anbefalte doseringsregimet det samme som for voksne.

Eldre

Kliniske studier med AFSTYLA inkluderte ikke personer på over 65 år.