

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AFSTYLA 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

AFSTYLA 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

AFSTYLA 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

AFSTYLA 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

AFSTYLA 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

AFSTYLA 2500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

AFSTYLA 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

AFSTYLA 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 250 IU rekombinanttia, yksiketjuista hyytymistekijää VIII (rVIII-SingleChain), (INN = lonoktokogi alfa). Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 2,5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 100 IU yksiketjuista hyytymistekijää VIII.

AFSTYLA 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 500 IU rekombinanttia, yksiketjuista hyytymistekijää VIII (rVIII-SingleChain), (INN = lonoktokogi alfa). Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 2,5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 200 IU yksiketjuista hyytymistekijää VIII.

AFSTYLA 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 1000 IU rekombinanttia, yksiketjuista hyytymistekijää VIII (rVIII-SingleChain), (INN = lonoktokogi alfa). Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 2,5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 400 IU yksiketjuista hyytymistekijää VIII.

AFSTYLA 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 1500 IU rekombinanttia, yksiketjuista hyytymistekijää VIII (rVIII-SingleChain), (INN = lonoktokogi alfa). Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 300 IU yksiketjuista hyytymistekijää VIII.

AFSTYLA 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 2000 IU rekombinanttia, yksiketjuista hyytymistekijää VIII (rVIII-SingleChain), (INN = lonoktokogi alfa). Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 400 IU yksiketjuista hyytymistekijää VIII.

AFSTYLA 2500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 2500 IU rekombinanttia, yksiketjuista hyytymistekijää VIII (rVIII-SingleChain), (INN = lonoktokogi alfa). Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 500 IU yksiketjuista hyytymistekijää VIII.

AFSTYLA 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Yksi injektiopullo sisältää nimellisesti 3000 IU rekombinanttia, yksiketjuista hyytymistekijää VIII (rVIII-SingleChain), (INN = lonoktokogi alfa). Kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, yksi millilitra liuosta sisältää 600 IU yksiketjuista hyytymistekijää VIII.

Teho (IU, kansainvälinen yksikkö) on määritetty käyttämällä Euroopan farmakopean kromogeenistä määritystä. AFSTYLA-valmisteen spesifinen aktiivisuus on 7 400–16 000 IU/mg proteiinia.

AFSTYLA on yksiketjuinen rekombinantti ihmisen hyytymistekijä VIII, joka tuotetaan kiinanhamsterin munasarjan (CHO) soluissa. Sen rakenteesta on poistettu suurin osa villityypin täysimittaisesta B-domeenista sekä 4 aminohappoa viereisestä happamasta a3-domeenista (täysimittaisen hyytymistekijä VIII:n aminohapot 765–1652).

Hyytymistekijä VIII:n vastamuodostunut raskas- ja kevytketjusidos tarjoaa uuden N-glykosylaatiokohdan. Kun villityypin hyytymistekijän VIII B-domeenin ja a3-domeenin välistä on poistettu furiinia pilkkova kohta, AFSTYLA ilmenee yksiketjuisena hyytymistekijä VIII -molekyylinä.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

AFSTYLA 250, 500 ja 1000 IU (2,5 ml liuotinta)
Yksi injektiopullo sisältää 17,5 mg (0,76 mmol) natriumia.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 ja 3000 IU (5 ml liuotinta)
Yksi injektiopullo sisältää 35 mg (1,52 mmol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen tai kellertävä injektiokuiva-aine tai mureneva massa ja kirkas, väritön liuotin liuosta varten.

pH: 6,6–7,3

Osmolaliteetti: 500–600 mosm/kg

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

A-hemofiliaa (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puutos) sairastavien potilaiden verenvuotojen hoito ja ennaltaehkäisy.

AFSTYLA-valmistetta voidaan käyttää kaikissa ikäryhmissä.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito pitää toteuttaa hemofilian hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Hoidon seuranta

Hoidon aikana suositellaan tekijä VIII:n asianmukaista määritystä, joka ohjaa käytettävää annosta ja toistuvien injektoiden antotiheyttä. Potilaskohtaiset vasteet tekijä VIII:lle saattavat vaihdella,

joten puoliintumisaika ja saanto voivat olla erilaiset. Kehon painoon perustuvaa annosta saatetaan joutua muuttamaan alipainoisille tai ylipainoisille potilaille. Erityisesti suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä korvaushoidon tarkka seuranta koagulaatioanalyysin (plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus) avulla on välttämätöntä.

Kun potilaiden verinäytteiden tekijä VIII:n aktiivisuusmäärittelyyn käytetään tromboplastiiniaikaan (aPTT) perustuvaa yksivaiheista *in vitro* hyytymismäärittelyä, sekä määrittelyssä käytettävä aPTT-reagenssi että viitestandardi voivat vaikuttaa merkittävästi plasman tekijä VIII:n aktiivisuustuloksiin. Myös määrittelytuloksissa voi olla huomattavia eroja sen mukaan, käytetäänkö tromboplastiiniaikaan (aPTT) perustuvaa yksivaiheista hyytymismäärittelyä vai Euroopan farmakopean mukaista kromogeenistä määrittelyä. Tämä on huomioitava erityisesti silloin, kun laboratoriota ja/tai määrittelyssä käytettäviä reagensseja vaihdetaan.

Plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta on seurattava AFSTYLA-hoidon aikana joko kromogeenisen määrittelyn tai yksivaiheisen hyytymistestin avulla, jotta saadaan opastusta käytettävästä annoksesta ja toistuvien injektoiden antotiheydestä. Kromogeenistä määrittelyä suositellaan, koska sen tulos kuvaa parhaiten AFSTYLA-valmisteen kliinistä hemostaattista potentiaalia. Yksivaiheisen hyytymistestin tulos aliarvioi hyytymistekijän VIII aktiivisuustason noin 45 % verrattuna kromogeenisen määrittelyn tulokseen. Jos käytetään yksivaiheista hyytymistestiä, potilaan hyytymistekijän VIII aktiivisuustaso määritetään kertomalla tulos muuntokertoimella 2.

Annostus

Annos ja korvaushoidon kesto riippuvat tekijä VIII:n puutteen vaikeusasteesta, vuotokohdasta ja verenvuodon laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annettavan tekijä VIII:n yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka ovat WHO:n voimassa olevan tekijä VIII -valmisteiden konsentraattistandardin mukaisia. Tekijä VIII:n aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisplasmaan) tai mieluiten kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman hyytymistekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Tekijä VIII:n yksi kansainvälinen yksikkö (IU) vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Teho on määritetty kromogeenisellä substraattitestillä.

Plasman hyytymistekijä VIII:n pitoisuuksia voidaan seurata joko käyttäen kromogeenistä substraattimäärittelyä tai yksivaiheista hyytymistestiä.

Tarvittaessa toteutettava hoito

Hyytymistekijä VIII:n tarvittavan annoksen laskeminen perustuu empiiriseen havaintoon, jonka mukaan 1 kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijää VIII painokiloa kohti lisää plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta keskimäärin 2 IU:lla/dl.

Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Annos (IU) = paino (kg) x haluttu tekijä VIII:n pitoisuuden nousu (IU/dl tai % normaalista) x 0,5 (IU/kg per IU/dl)

Annos ja antotiheys pitää aina määrittää potilaskohtaisesti kliinisen tehon perusteella.

Seuraavissa verenvuototapahtumissa hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus ei saa laskea ilmoitetun plasman aktiivisuustason alapuolelle (prosentteina normaalista tai IU/dl) vastaavalla ajanjaksolla. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annostelun apuna verenvuodoissa ja leikkauksissa:

Vuodon voimakkuus / Kirurginen toimenpide	Tarvittava hyytymistekijä VIII:n taso (%) (IU/dl)	Antotiheys (tuntia) / Hoidon kesto (vrk)
<u>Verenvuoto</u>		
Alkava nivelvuoto, lihasverenvuoto tai suun limakalvon verenvuoto	20–40	Toistetaan 12–24 tunnin välein. Vähintään 1 vrk, kunnes vuotoon liittyvä kipu on ohi tai vuoto on parantunut.
Laajempi nivelvuoto, lihasverenvuoto tai hematooma	30–60	Toistetaan 12–24 tunnin välein 3–4 vrk:n ajan tai kauemmin, kunnes kipu ja akuutti toimintakyvyttömyys poissa.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60–100	Toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes uhka on väistynyt.
<u>Leikkaus</u>		
Pieni leikkaus, mukaan lukien hampaanpoisto	30–60	24 tunnin välein, vähintään 1 vrk:n ajan, kunnes haava parantunut.
<u>Suuri leikkaus</u>	80–100 (pre- ja postoperatiivinen)	Toistetaan 8–24 tunnin välein, kunnes haava on parantunut riittävästi, sen jälkeen vielä vähintään 7 vrk:n ajan pitäen tekijä VIII:n aktiivisuus 30–60 %:ssa (IU/dl).

Estohoito

Suositusannos hoitoa aloitettaessa on 20–50 IU/kg AFSTYLA-valmistetta 2–3 kertaa viikossa. Hoito-ohjelmaa voidaan säätää potilaan vasteen mukaan.

Pediatriset potilaat

Lapsille (0 – < 12-vuotiaat) suositusannos hoitoa aloitettaessa on 30–50 IU/kg AFSTYLA-valmistetta 2–3 kertaa viikossa. Lyhemmät annosvälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen alle 12-vuotiaille lapsille, koska puhdistuma on tässä ikäryhmässä suurempi.

Vähintään 12-vuotiaille nuorille suositellaan samoja annoksia kuin aikuisille (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

AFSTYLA-valmistetta koskeissa kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana yli 65-vuotiaita.

Antotapa

Laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Käyttökuntoon saatettu valmiste on annettava hitaana injektiona potilaalle mukavalla nopeudella, enintään 10 ml/min.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aiempi allerginen reaktio hamsterin proteiineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi annetun lääkevalmisteiden nimi ja eränumero pitää kirjata selkeästi potilastietoihin.

Yliherkkyys

Allergistityypiset yliherkkyysreaktiot ovat mahdollisia AFSTYLA-valmisteiden käytön yhteydessä. Valmiste sisältää jäämiä hamsterin proteiineista. Potilasta on neuvottava lopettamaan valmisteiden käyttö heti ja ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos yliherkkyysoireita ilmaantuu. Potilaalle on kerrottava yliherkkyysreaktioiden varhaisista oireista, kuten nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, hypotensio ja anafylaksia.

Potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt yliherkkyysreaktioita, voidaan harkita asianmukaista esilääkitystä.

Sokkitapauksissa potilasta on hoidettava yleisten sokinhoito-ohjeiden mukaisesti.

Inhibiittorit

Tekijä VIII:aa neutraloivien vasta-aineiden (inhibiittoreiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio hemofilia A -potilaiden hoidossa. Inhibiittorit ovat yleensä IgG-immunoglobuliineja, jotka estävät tekijä VIII hyytymistoiminnan aktivoitumisen ja joiden määrä ilmaistaan Bethesda yksikköinä (Bethesda Units, BU) millilitrassa plasmaa käyttämällä muunneltua määrittystä. Inhibiittoreiden muodostumisen riski riippuu taudin vaikeusasteesta ja altistumisesta tekijä VIII:lle. Riski on suurin 50 ensimmäisen altistuspäivän aikana, mutta säilyy koko elämän ajan, vaikka onkin melko harvinainen.

Inhibiittorien muodostumisen kliininen merkitys riippuu inhibiittorititteristä; riittämättömän kliinisen vasteen riski on pienempi, jos inhibiittorititteri on alhainen kuin jos se on korkea.

Hyytymistekijä VIII -valmisteilla hoidettavien potilaiden inhibiittoreiden esiintyvyyttä on seurattava tarkkaan asianmukaisin kliinisin havainnoin ja laboratoriotestein. Jos odotettuja tekijä VIII:n aktiivisuuden plasmapitoisuuksia ei saavuteta tai jos verenvuotoa ei saada hallintaan asianmukaisella annoksella, on potilaalta testattava tekijä VIII:n inhibiittorin esiintyminen. Jos potilaalla on korkea inhibiittoripitoisuus, tekijä VIII -hoito ei ehkä ole tehokasta ja on harkittava muita terapeuttisia vaihtoehtoja. Näiden potilaiden hoidon on tapahduttava sellaisten lääkäreiden valvonnassa, joilla on kokemusta hemofiasta ja tekijä VIII:n inhibiittoreista.

Laboratoriotestien seuranta

Jos käytetään yksivaiheista hyytymismäärittystä, tulos on kerrottava konversiokertoimella 2 potilaan hyytymistekijä VIII:n aktiivisuustason määrittämiseksi (ks. kohta 4.2).

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitapahtumien riskitekijöitä, tekijä VIII-korvaushoito voi suurentaa sydän- ja verisuonitapahtumien riskiä.

Katetreihin liittyvät komplikaatiot

Jos toimenpide edellyttää keskuslaskimokatetria, on huomioitava keskuslaskimokatetriin liittyvät komplikaatiot, mukaan lukien paikalliset infektiot, bakteremia ja katetrikohdan tromboosi.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 35,0 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 1,8 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Pediatriset potilaat

Luettellut varoitukset ja varotoimet koskevat sekä aikuisia että lapsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen hyytymistekijä VIII -valmisteilla ei ole raportoitu olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Lisääntymistä koskevia eläinkokeita ei ole suoritettu tekijä VIII:lla. Koska A-hemofiliaa esiintyy naisilla vain harvoin, kokemuksia tekijä VIII:n vaikutuksista raskauteen ja imetykseen ei ole. Tämän vuoksi tekijä VIII:aa saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on selvästi tarpeellista.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

AFSTYLA-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yliherkkyyssreaktioita tai allergisia reaktioita (joita voivat olla angioedeema, infuusiokohdan polttelu ja kirvely, vilunväreet, punoitus, yleistynyt nokkosihottuma, päänsärky, nokkosihottuma, matala verenpaine, uneliaisuus, pahoinvointi, levottomuus, sydämen tiheälyöntisyys, puristava tunne rinnassa, kihelmöinti, oksentelu, vinkuva hengitys) on havaittu harvoin tekijä VIII:aa sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä. Nämä oireet voivat joissain tapauksissa edetä vaikeaksi anafylaksiaksi (mukaan lukien sokki).

Neutraloivia vasta-aineita (inhibiittoreita) voi kehittyä hemofilia A -potilaille, jotka saavat tekijä VIII hoitoa, kuten AFSTYLA-hoito. Mikäli tällaisia inhibiittoreita ilmaantuu, se saattaa näkyä riittämättömänä kliinisenä vasteena hoidolle. Tällaisissa tapauksissa on suositeltavaa ottaa yhteyttä erikoistuneeseen hemofiliakeskukseen.

Haittavaikutustaulukko

Alla oleva taulukko on luokiteltu MedDRAn elinjärjestelmäluokituksen mukaan (elinjärjestelmäluokitus ja suositeltu termi). Taulukossa mainitut esiintyvyydet on havaittu päättäneissä kliinisissä tutkimuksissa aiemmin hoidetuilla vaikeaa A-hemofiliaa sairastavilla potilailla.

Esiintyvyydet on arvioitu potilaskohtaisesti seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MedDRA elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymis-tiheys
Veri ja imukudos	Tekijä VIII:n inhibitio	melko harvinainen (PTP)* hyvin yleinen (PUP)
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	yleinen
Hermosto	Heitehuimaus	yleinen
	Parestesiat	yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	yleinen
	Eryteema	melko harvinainen
	Kutina	melko harvinainen
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	yleinen
	Pistoskohdan kipu	melko harvinainen
	Vilunväreet	melko harvinainen
	Kuumotus	melko harvinainen

* Yleisyys perustuu kaikilla tekijä VIII -valmisteilla tehtyihin tutkimuksiin, joihin osallistui vaikeaa hemofilia A:ta sairastavia potilaita. PTP = aiemmin hoidetut potilaat, PUP = potilaat, jotka eivät aiemmin ole saaneet hoitoa.

Pediatriset potilaat

Pediatrisilla potilailla havaitut haittavaikutukset ovat samoja kuin, mitä on havaittu aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Potilaalla, joka jo päättäneessä kliinisessä tutkimuksessa sai yli kaksi kertaa määrättyä suuremman annoksen AFSTYLA-valmistetta, esiintyi huimausta, kuumotusta ja kutinaa. Niiden ei katsottu johtuvan AFSTYLA-valmisteesta, vaan todennäköisemmin analgeetin samanaikaisesta antamisesta.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hemostaatit, veren hyytymistekijä VIII, ATC-koodi: B02BD02

Vaikutusmekanismi

AFSTYLA (INN: lonoktokogi alfa) on rekombinantti ihmisen proteiini, joka korvaa tehokkaaseen hemostaasiin tarvittavan puuttuvan hyytymistekijä VIII:n. AFSTYLA on yksittäinen polypeptidiketju, jonka B-domeeni on lyhennetty, minkä ansiosta hyytymistekijä VIII:n raskas- ja kevyetketjut ovat liittyneet toisiinsa kovalenttisisidoksella. AFSTYLA-valmisteella on suurempi sitoutumisaffiniteetti Von Willebrandin tekijään kuin täysimittaisella rekombinanttitekijä VIII:lla. Von Willebrandin tekijä stabiloi hyytymistekijä VIII:aa ja suojaa sitä pilkkoutumiselta.

Aktivoituneen AFSTYLA-valmisteen aminohappojärjestys on sama kuin endogeenisen aktivoituneen hyytymistekijä VIII:n.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Hyytymistekijä VIII / von Willebrandin tekijä -kompleksi koostuu kahdesta molekyylistä (hyytymistekijä VIII ja von Willebrandin tekijä), joilla on erilaiset fysiologiset toiminnot. Kun hyytymistekijä VIII:aa annetaan infuusiona hemofiliapotilaalle, se sitoutuu potilaan verenkierrossa olevaan von Willebrandin tekijään. Aktivoitunut hyytymistekijä VIII toimii aktivoituneen tekijä IX:n kofaktorina ja nopeuttaa tekijä X:n muuttumista aktivoituneeksi tekijä X:ksi. Aktivoitunut tekijä X muuttaa protrombiinin trombiiniksi. Sen jälkeen trombiini muuttaa fibrinogeenin fibriiniksi, jolloin hyytymä pääsee muodostumaan.

A-hemofilia on X-kromosomissa periytyvä veren hyytymishäiriö, joka johtuu normaalia pienemmästä hyytymistekijä VIII:n pitoisuudesta. Se aiheuttaa voimakkaita verenvuotoja niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin joko itsestään tai vamman tai kirurgisen toimenpiteen seurauksena.

Korvaushoidolla lisätään hyytymistekijä VIII:n pitoisuutta plasmassa, jolloin hyytymistekijä VIII:n puutos ja verenvuotoalttius pystytään väliaikaisesti korjaamaan.

Kliininen teho ja turvallisuus

Aikuiset ja nuoret (12–65-vuotiaat)

Tutkimuksessa 1001 selvitettiin estohoidon tehoa ja turvallisuutta verenvuototapahtumien estossa, hemostaattista tehoa verenvuototapahtumien hallinnassa pysymisessä sekä leikkauksen yhteydessä annettavassa hoidossa. Tutkimukseen otettiin mukaan 175 aiemmin hoitoa saanutta vaikeaa A-hemofiliaa sairastavaa potilasta (ikä 12–65 vuotta) (yksi tutkimushenkilö oli > 60 vuotta). Potilaiden altistukseksi yksiketjuiselle hyytymistekijälle VIII kertyi yhteensä 14 306 altistuspäivää. Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt inhibiittoreiden kehittymistä tai anafylaktisia reaktioita.

Estohoito: Estohoitoa sai 146 tutkittavaa (vuotuisen verenvuototapahtumien määrän mediaani 1,14 [kvartiiliväli: 0,0, 4,2]). Näistä 79 (54 %) ohjattiin hoitoa kolmesti viikossa saavaan ryhmään ja 47 (32 %) ohjattiin hoitoa kahdesti viikossa saavaan ryhmään. Kolmesti viikossa estohoitoa saaneen ryhmän potilaat saivat injektiona mediaaniannoksen 30 IU/kg. Kahdesti viikossa hoitoa saaneen ryhmän potilaat saivat mediaaniannoksen 35 IU/kg. Potilaiden kaikissa estohoitoryhmissä vuoden aikana käyttämä mediaanimäärä oli 4283 IU/kg.

Verenvuodon hoito: Tutkimuksessa 1001 havaituista 848 verenvuototapahtumasta 93,5 % saatiin hallintaan enintään kahdella injektioilla. Mediaaniannos verenvuotoepisodin hoitoon oli 34,7 IU/kg.

Perioperatiivinen hoito (kirurginen profylaksi): 13 tutkittavalle tutkimuksessa 1001 tehtiin ja arvioitiin yhteensä 16 suurta kirurgista toimenpidettä. Yksiketjuisen hyytymistekijän VIII hemostaattinen teho estohoitona kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä oli erinomainen tai hyvä kaikissa leikkauksissa. Alle 18 vuoden ikäisiä pediatria potilaita ei ollut mukana kirurgisia toimenpiteitä koskevassa populaatiossa.

Pediatriset potilaat < 12-vuotiaat

Tutkimukseen 3002 otettiin mukaan yhteensä 84 aiemmin hoitoa saanutta alle 12-vuotiaasta potilasta (35 oli < 6-vuotiaita ja 49 oli 6 – < 12-vuotiaita). Tutkimukseen osallistuneiden altistukseksi yksiketjuiselle hyytymistekijälle VIII kertyi yhteensä 5239 altistuspäivää. Yhdelläkään potilaalla ei ilmennyt inhibiittoreiden kehittymistä tai anafylaktisia reaktioita.

Yksilöity estohoito: Estohoitoa saaneista 81 potilaasta (vuotuisen verenvuototapahtumien määrän mediaani 3,69 [kvartiiliväli: 0,00, 7,20]) 43 (53 %) ohjattiin saamaan hoitoa kahdesti viikossa ja 25 (31 %) kolmesti viikossa. Kolmesti viikossa estohoitoa saaneen ryhmän potilaat saivat injektiona mediaaniannoksen 32 IU/kg. Kahdesti viikossa hoitoa saaneen ryhmän potilaat saivat mediaaniannoksen 35 IU/kg. Potilaiden kaikissa estohoitoryhmissä vuoden aikana käyttämä mediaanimäärä oli 4109 IU/kg.

Verenvuodon hoito: Tutkimuksen 3002 aikana havaituista 347 verenvuototapahtumasta 95,7 % saatiin hallintaan enintään kahdella injektiolla. Verenvuototapahtuman hoitoon käytetty mediaaniannos oli 27,6 IU/kg.

Jatkotutkimukseen 3001 osallistui 222 aiemmin hoitoa saanutta potilasta (67 oli < 12-vuotiaita). Tässä tutkimuksessa aiemmin hoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen (SD) altistuspäivien lukumäärä oli 341,9 (135,48). Kaikkiaan 212 tutkittavalla (95,5 %) altistuspäivien lukumäärä oli > 100. Jatkotutkimuksessa ei tunnistettu uusia turvallisuussignaaleja eikä huolenaiheita.

Tehoa koskevat tulokset vastasivat aiemmissa tutkimuksissa raportoituja tuloksia.

Aiemmin hoitamattomat potilaat

Tutkimukseen 3001 osallistui yhteensä 24 aiemmin hoitamattomaa potilasta, joiden mediaani-ikä oli 1,0 vuotta (vaihteluväli: 0–5 vuotta). Tutkimukseen osallistuneiden altistukseksi yksiketjuiselle hyytymistekijälle VIII kertyi yhteensä 5 909 altistuspäivää (keskimääräinen (SD) altistuspäivien lukumäärä: 245,5 (161,56)).

Yksilöity estohoito: Yhteensä 23 aiemmin hoitamattomaa potilasta sai estohoitoa tutkimuksen aikana (11 vaihtoi tarvittaessa käytettävästä hoidosta estohoitoon). Estohoidon aikana vuotuisen verenvuototapahtumien määrän (annualized bleeding rate, ABR) mediaani oli 1,84 (vaihteluväli: 0,0–23,6) ja vuotuisen spontaanien verenvuototapahtumien määrän (annualized spontaneous bleeding rate, AsBR) mediaani oli 0,88 (vaihteluväli: 0,0–19,7).

Verenvuodon hoito: Havaituista 315 verenvuototapahtumasta (joista yksi oli vakava) 88,9 % saatiin hallintaan enintään kahdella injektiolla.

Immunologisen toleranssin induktiosta (ITI) on kerätty tietoa A-hemofiliaa sairastavilta potilailta, joille on kehittynyt hyytymistekijä VIII:n inhibiittoreita.

Huomattakoon, että vuotuinen verenvuototapahtumien määrä (annualized bleeding rate, ABR) ei ole vertailukelpoinen eri hyytymistekijäkonsentraattien ja eri kliinisten tutkimusten välillä.

5.2 Farmakokinetiikka

Aikuispotilaat

AFSTYLA-valmisteen farmakokineettisia muuttujia arvioitiin laskimoon annetun injektion (50 IU/kg) jälkeen 81:llä aiemmin hoitoa saaneella 18–60-vuotiaalla aikuisella, joilla oli diagnosoitu vaikea A-hemofilia sekä FVIII <1 %.

Farmakokineettiset muuttujat perustuivat hyytymistekijän VIII aktiivisuuteen plasmassa, joka mitattiin kromogeenisellä substraattimäärityksellä (ero yksivaiheisella hyytymistestillä tehtyyn hyytymistekijän VIII aktiivisuusmääritykseen, ks. kohta 4.2). 3–6 kuukautta alkuvaiheen farmakokineettisen arvion jälkeen saatu farmakokineettinen profiili oli verrannollinen ensimmäisen annoksen jälkeen saadun farmakokineettisen profiilin kanssa.

Farmakokineettiset muuttujat kerta-annoksena annetun 50 IU/kg AFSTYLA-injektion jälkeen - Kromogeeninen substraattimääritys:

Farmakokineettiset muuttujat	rVIII-SingleChain 50 IU/kg (N=81) Keskiarvo (CV%) Mediaani (Min,Max)
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 = inkrementaalinen saanto 30 minuuttia injektion jälkeen; C_{max} = maksimipitoisuus, AUC_{0-inf} = äärettömyyteen ekstrapoloitu hyytymistekijän VIII aktiivisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala; t_{1/2} = puoliintumisaika; MRT = keskimääräinen viipymisaika; CL = painon mukaan suhteutettu puhdistuma (N=80); V_{ss} = painon mukaan suhteutettu vakaan tilan jakautumistilavuus. IR ja C_{max} korjattiin suhteessa lähtötilanteeseen, mutta muita parametreja ei korjattu suhteessa lähtötilanteeseen (N=81).

Pediatriset potilaat

AFSTYLA-valmisteeseen farmakokinetiikkaa tutkittiin 10:llä aiemmin hoitoa saaneella nuorella (12 – < 18-vuotiaalla) ja 39:llä aiemmin hoitoa saaneella lapsella (0 – < 12-vuotiaalla) laskimoon injektiona annetun kerta-annoksen 50 IU/kg jälkeen. Kaikilla potilailla oli todettu vaikea A-hemofilia sekä < 1 % hyytymistekijää VIII.

Farmakokineettiset muuttujat perustuivat hyytymistekijän VIII aktiivisuuteen plasmassa, joka mitattiin kromogeenisellä substraattimäärityksellä (ero yksivaiheisella hyytymistestillä tehtyyn hyytymistekijän VIII aktiivisuusmääritykseen, ks. kohta 4.2).

Farmakokineettisten muuttujien vertailu ikäluokittain kerta-annoksena annetun 50 IU/kg AFSTYLA-injektion jälkeen - Kromogeeninen määrittäminen:

Farmakokineettiset muuttujat	0 – < 6 vuotta (N = 20) Keskiarvo (CV%) Mediaani (Min, Max)	6 – < 12 vuotta (N = 19) Keskiarvo (CV%) Mediaani (Min, Max)	12 – < 18 vuotta (N = 10) Keskiarvo (CV%) Mediaani (Min, Max)
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 = inkrementaalinen saanto 30 minuuttia injektion jälkeen 12 – < 18-vuotiailla ja 60 minuuttia injektion jälkeen 1 – < 12-vuotiailla; C_{max} = maksimipitoisuus, AUC = äärettömyyteen ekstrapoloitu hyötymistekijän VIII aktiivisuus-aikakäyrän alla oleva pinta-ala; t_{1/2} = puoliintumisaika; MRT = keskimääräinen viipymisaika; CL = painon mukaan suhteutettu puhdistuma; V_{ss} = painon mukaan suhteutettu vakaa tilan jakautumistilavuus. IR ja C_{max} korjattiin suhteessa lähtötilanteeseen, mutta muita parametreja ei korjattu suhteessa lähtötilanteeseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, paikallista siedettävyyttä ja trombogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine

L-histidiini

Polysorbaatti 80

Kalsiumklorididihydraatti

Natriumkloridi

Sakkaroosi

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai liuottimien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdissa 2 ja 6.5.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Valmisteen käytönaikaisen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan käyttökuntoon saattamisen jälkeen 48 tuntia huoneenlämmössä (alle 25 °C). Mikrobiologisista syistä valmiste on käytettävä heti. Jos sitä ei käytetä heti, käytönaikainen säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

AFSTYLA voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C yhden kolmen kuukauden mittaisen jakson ajan kotelossa ja injektiopulloissa mainitun kestoajan puitteissa. Kun valmiste on otettu jääkaapista, sitä ei saa laittaa enää takaisin jääkaappiin. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin valmiste on siirretty huoneenlämpöön.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

AFSTYLA 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine (250 IU) 6 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), oranssi levy (muovia) ja vihreäraitainen korkki (alumiinia).

2,5 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), levy (muovia) ja korkki (alumiinia).

AFSTYLA 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine (500 IU) 6 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), sininen levy (muovia) ja vihreäraitainen korkki (alumiinia).

2,5 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), levy (muovia) ja korkki (alumiinia).

AFSTYLA 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine (1000 IU) 6 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), vihreä levy (muovia) ja vihreäraitainen korkki (alumiinia).

2,5 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), levy (muovia) ja korkki (alumiinia).

AFSTYLA 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine (1500 IU) 10 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), turkoosi levy (muovia) ja vihreäraitainen korkki (alumiinia).

5 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), levy (muovia) ja korkki (alumiinia).

AFSTYLA 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine (2000 IU) 10 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), purppuranvärinen levy (muovia) ja vihreäraitainen korkki (alumiinia).

5 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), levy (muovia) ja korkki (alumiinia).

AFSTYLA 2500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine (2500 IU) 10 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), vaaleanharmaa levy (muovia) ja vihreäraitainen korkki (alumiinia).

5 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), levy (muovia) ja korkki (alumiinia).

AFSTYLA 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

Kuiva-aine (3000 IU) 10 ml:n injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), keltainen levy (muovia) ja vihreäraitainen korkki (alumiinia).

5 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (kumia), levy (muovia) ja korkki (alumiinia).

Pakkauskoot

Yksi 250, 500 tai 1000 IU pakkaus sisältää:

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta

1 injektiopullo, joka sisältää 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Sisäpakkaus, joka sisältää:

1 kertakäyttöinen 5 ml:n ruisku

1 laskimopunktiosetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

Yksi 1500, 2000, 2500 tai 3000 IU pakkaus sisältää:

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta

1 injektiopullo, joka sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Sisäpakkaus, joka sisältää:

1 kertakäyttöinen 10 ml:n ruisku

1 laskimopunktiosetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

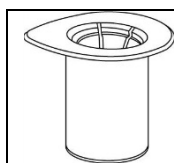
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset ohjeet

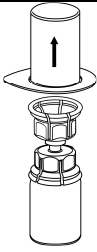
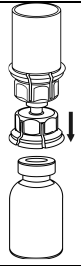
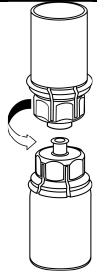
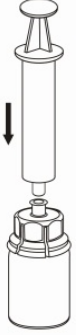
- Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen on oltava lähes väritöntä, kirkasta tai hieman opaalinhoitoista. Kun käyttövalmiiksi saatettu valmiste on suodatettu/vedetty ruiskuun (ks. seuraavassa), valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia eikä värinmuutoksia.
- Älä käytä liuosta, jos se näyttää samealta tai jos siinä on hiutaleita tai hiukkasia.
- Valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja vetäminen ruiskuun on tehtävä aseptisissa olosuhteissa.

Käyttökuntoon saattaminen ja anto

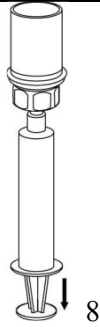
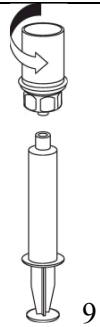
Anna liuottimen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Varmista, että kuiva-aineen ja liuottimen sisältävien injektiopullojen irti napsautettavat flip-off-sulkimet on poistettu ja tulpat on käsitelty antiseptisellä liuoksella. Tulpan on sen jälkeen annettava kuivua ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista.



1. Avaa Mix2Vial-laitepakkaus vetämällä suojakansi pois. **Älä** poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta!

 2	2. Aseta liuottimen sisältävä injektiopullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja ota injektiopullosta tukeva ote. Ota Mix2Vial sekä pakkaus ja paina sinisen sovittimen piikki kohtisuoraan liuotinpullon tulpan läpi.
 3	3. Poista pakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta siten, että pidät pakkauksen reunasta kiinni ja vedät kohtisuoraan ylöspäin. Varmista, että vedät pois vain pakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.
 4	4. Aseta kuiva-aineen sisältävä injektiopullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Kun liuottimen sisältävä injektiopullo on kiinnitetty Mix2Vial-laitteeseen, käännä ne ylösalaisin ja paina läpinäkyvän sovittimen piikki suoraan kuiva-aineen sisältävän injektiopullon kumitulpan läpi. Liuotin siirtyy automaattisesti kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.
 5	5. Ota toisella kädellä kiinni Mix2Vial-laitteen kuiva-aineen sisältävän injektiopullon puolelta ja toisella kädellä liuottimen sisältävän injektiopullon puolelta ja kierrä vastapäivään laite kahteen osaan varovasti. Hävitä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty sininen Mix2Vial-sovitin.
 6	6. Pyörittele kuiva-aineen sisältävää injektiopulloa ja siihen kiinnitettyä läpinäkyvää sovitinta, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Älä ravista.
 7	7. Vedä tyhjään, steriiliin ruiskuun ilmaa. Kun kuiva-aineen sisältävä injektiopullo on oikeinpäin, kiinnitä ruisku Mix2Vial-sovittimen Luer Lock -liittimeen kiertämällä myötäpäivään. Ruiskuta ilma kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.

Valmisteen vetäminen ruiskuun ja anto

	8. Kun ruiskun mäntä on sisään painettuna, käännä laite ja injektio- pullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.
	9. Kun liuos on nyt siirretty ruiskuun, ota tukeva ote ruiskun kammiosta (pitäen ruiskun mäntää samalla alaspäin) ja irrota läpinäkyvä Mix2Vial-sovitin ruiskusta kiertämällä vastapäivään.

AFSTYLA-injektio suositellaan antamaan vain pakkauksen sisältämällä antolaitteilla, koska hoito voi epäonnistua, jos hyytymistekijä VIII adsorptoituu muun injektio-laitteen sisäpintaan.

Varovaisuutta on noudatettava, jotta valmistetta sisältävään ruiskuun ei pääse verta, koska vaarana on, että veri hyytyy ruiskussa ja fibriinihiyytymät päätyvät potilaan verenkiertoon.

AFSTYLA-valmistetta ei saa laimentaa.

Käyttökuntoon saatettu liuos on annettava hitaana injektiona laskimoon erillistä injektio-/infuusiolinjaa käyttäen potilaalle mukavalla nopeudella, enintään 10 ml/min.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4 tammikuu 2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20 elokuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelly Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 250 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AFSTYLA 250 IU
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
lonoktokogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

lonoktokogi alfa 250 IU

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: L-histidiini, polysorbaatti 80, kalsiumklorididihydraatti, natriumkloridi, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta: lonoktokogi alfa 250 IU (käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 100 IU/ml)

1 injektiopullo, joka sisältää 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Sisäpakkaus, joka sisältää:

1 kertakäyttöinen 5 ml:n ruisku

1 laskimopunktioposetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C yhden kolmen kuukauden mittaisen jakson ajan.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1158/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AFSTYLA 250 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo 250 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

AFSTYLA 250 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
lonoktokogi alfa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo 500 IU****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AFSTYLA 500 IU
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
lonoktokogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

lonoktokogi alfa 500 IU

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: L-histidiini, polysorbaatti 80, kalsiumklorididihydraatti, natriumkloridi, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta: lonoktokogi alfa 500 IU (käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 200 IU/ml)

1 injektiopullo, joka sisältää 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Sisäpakkaus, joka sisältää:

1 kertakäyttöinen 5 ml:n ruisku

1 laskimopunktioposetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C yhden kolmen kuukauden mittaisen jakson ajan.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1158/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AFSTYLA 500 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo 500 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

AFSTYLA 500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
lonoktokogi alfa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Kotelo 1000 IU****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

AFSTYLA 1000 IU
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
lonoktokogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

lonoktokogi alfa 1000 IU

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: L-histidiini, polysorbaatti 80, kalsiumklorididihydraatti, natriumkloridi, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta: lonoktokogi alfa 1000 IU (käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 400 IU/ml)

1 injektiopullo, joka sisältää 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Sisäpakkaus, joka sisältää:

1 kertakäyttöinen 5 ml:n ruisku

1 laskimopunktioposetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C yhden kolmen kuukauden mittaisen jakson ajan.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1158/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AFSTYLA 1000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo 1000 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

AFSTYLA 1000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
lonoktokogi alfa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 1500 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AFSTYLA 1500 IU
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
lonoktokogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

lonoktokogi alfa 1500 IU

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: L-histidiini, polysorbaatti 80, kalsiumklorididihydraatti, natriumkloridi, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta: lonoktokogi alfa 1500 IU (käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 300 IU/ml)

1 injektiopullo, joka sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Sisäpakkaus, joka sisältää:

1 kertakäyttöinen 10 ml:n ruisku

1 laskimopunktioposetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C yhden kolmen kuukauden mittaisen jakson ajan.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1158/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AFSTYLA 1500 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo 1500 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

AFSTYLA 1500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
lonoktokogi alfa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 2000 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AFSTYLA 2000 IU
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
lonoktokogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

lonoktokogi alfa 2000 IU

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: L-histidiini, polysorbaatti 80, kalsiumklorididihydraatti, natriumkloridi, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta: lonoktokogi alfa 2000 IU (käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 400 IU/ml)

1 injektiopullo, joka sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Sisäpakkaus, joka sisältää:

1 kertakäyttöinen 10 ml:n ruisku

1 laskimopunktioposetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C yhden kolmen kuukauden mittaisen jakson ajan.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1158/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AFSTYLA 2000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo 2000 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

AFSTYLA 2000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
lonoktokogi alfa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 2500 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AFSTYLA 2500 IU
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
lonoktokogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

lonoktokogi alfa 2500 IU

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: L-histidiini, polysorbaatti 80, kalsiumklorididihydraatti, natriumkloridi, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta: lonoktokogi alfa 2500 IU (käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 500 IU/ml)

1 injektiopullo, joka sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Sisäpakkaus, joka sisältää:

1 kertakäyttöinen 10 ml:n ruisku

1 laskimopunktioposetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C yhden kolmen kuukauden mittaisen jakson ajan.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1158/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AFSTYLA 2500 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo 2500 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

AFSTYLA 2500 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
lonoktokogi alfa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Kotelo 3000 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AFSTYLA 3000 IU
injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
lonoktokogi alfa (rekombinantti hyytymistekijä VIII)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

lonoktokogi alfa 3000 IU

3. LUETTELO APUAINEISTA

Muut aineet: L-histidiini, polysorbaatti 80, kalsiumklorididihydraatti, natriumkloridi, sakkaroosi

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta: lonoktokogi alfa 3000 IU (käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen 600 IU/ml)

1 injektiopullo, joka sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Sisäpakkaus, joka sisältää:

1 kertakäyttöinen 10 ml:n ruisku

1 laskimopunktioposetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C yhden kolmen kuukauden mittaisen jakson ajan.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/16/1158/007

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

AFSTYLA 3000 IU

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo 3000 IU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

AFSTYLA 3000 IU injektiokuiva-aine, liuosta varten
lonoktokogi alfa
Laskimoon

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

Liuottimen sisältävän injektiopullon (2,5 ml ja 5 ml) etiketti

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

2,5 ml [vahvuuksille 250/500/1000 IU käyttökuntoon saattamista varten]

5 ml [vahvuuksille 1500/2000/2500/3000 IU käyttökuntoon saattamista varten]

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Antolaitesarjan kotelo (sisäpakkaus)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Annostelutarvikkeet

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

CSL Behring

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

AFSTYLA 250 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
AFSTYLA 500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
AFSTYLA 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
AFSTYLA 1500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
AFSTYLA 2000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
AFSTYLA 2500 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
AFSTYLA 3000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
lonoktokogi alfa (rekombinantti, yksiketjuinen hyytymistekijä VIII)

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tai lapsesi aloittaa lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle tai lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä AFSTYLA on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää AFSTYLA-valmistetta
3. Miten AFSTYLA-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. AFSTYLA-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä AFSTYLA on ja mihin sitä käytetään

AFSTYLA on ihmisen hyytymistekijä VIII -valmiste, joka on valmistettu rekombinantti-DNA-tekniikalla. AFSTYLA-valmisteen vaikuttava aine on lonoktokogi alfa.

AFSTYLA-valmistetta käytetään verenvuotojen hallintaan ja ehkäisyyn A-hemofiliaa (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n puutos) sairastaville potilaille. Hyytymistekijä VIII on proteiini, jota tarvitaan veren hyytymiseen. A-hemofiliaa sairastavilta potilailta puuttuu tämä hyytymistekijä, joten veri hyytyy tavallista hitaammin ja heillä on suurentunut verenvuototaipumus. AFSTYLA toimii korvaamalla puuttuvan hyytymistekijä VIII:n A-hemofiliaa sairastavilla potilailla, jolloin veri voi hyytyä normaalisti.

AFSTYLA-valmistetta voidaan käyttää kaikissa ikäryhmissä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät tai lapsesi käyttää AFSTYLA-valmistetta

Älä käytä AFSTYLA-valmistetta

- jos AFSTYLA-potilas on aiemmin saanut allergisen reaktion AFSTYLA-valmisteesta tai jostakin sen sisältämästä aineesta (lueteltu kohdassa 6).
- jos AFSTYLA-potilas on allerginen hamsterin proteiineille.

Varoitukset ja varotoimet

Jäljitettävyys

On tärkeää pitää kirjaa AFSTYLA-valmisteen eränumeroista.

Aina kun saat uuden AFSTYLA-pakkauksen, kirjaa ylös päivämäärä ja eränumero (pakkauksessa ”Lot”-merkinnän jälkeen), ja säilytä tiedot varmassa paikassa.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät AFSTYLA-valmistetta.

- Allergiset (yliherkkyys-) reaktiot ovat mahdollisia. Valmiste sisältää hamsterin proteiinien jäämiä (ks. myös ”Älä käytä AFSTYLA-valmistetta”). **Jos allergisen reaktion oireita ilmaantuu, lopeta heti lääkkeen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin.** Lääkäri kertoo sinulle **allergisten reaktioiden varhaiset merkit.** Näitä ovat nokkosihottuma, yleistynyt ihottuma, puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku ja anafylaksia (vakava allerginen reaktio, josta aiheutuu vaikea-asteisia hengitysvaikeuksia ja huimausta).
- **Inhibiittorien** (vasta-aineiden) muodostuminen on tunnettu komplikaatio, joka voi kehittyä minkä tahansa tekijä VIII -lääkkeen käytön aikana. Etenkin suurina pitoisuuksina esiintyessään nämä inhibiittorit estävät hoitoa vaikuttamasta oikein. Sinua tai lastasi seurataan huolellisesti inhibiittorien kehittymisen varalta. Kerro lääkärille heti, jos verenvuotosi tai lapsesi verenvuoto ei ole hallittavissa AFSTYLA-valmisteella.
- Jos sinulla tai lapsellasi on todettu sydänsairaus tai kuulut sydänsairauksien riskiryhmään, kerro asiasta lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.
- Jos AFSTYLA-valmisteen injektointiin käytetään keskuslaskimokatetria, lääkärin on huomioitava riski komplikaatioihin, kuten paikallisiin infektioihin, bakteerien esiintymiseen veressä (bakteremiaan) ja veritulpan (tromboosin) muodostumiseen verisuoneen, jossa se on, ja keskusteltava siitä kanssasi.

Muut lääkevalmisteet ja AFSTYLA

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- AFSTYLA-valmistetta pitäisi käyttää raskauden ja imetyksen aikana vain, jos se on selvästi tarpeellista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

AFSTYLA-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

AFSTYLA sisältää natriumia

AFSTYLA sisältää enintään 35,0 mg natriumia (ruokasuolan pääaineosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 1,8 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

3. Miten AFSTYLA-valmistetta käytetään

Veren hyytymishäiriöihin perehtynyt lääkäri seuraa hoitoasi.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Annos

Sinun tai lapsesi tarvitsema AFSTYLA-valmisteen määrä ja hoidon kesto riippuvat:

- sairautesi vaikeusasteesta
- verenvuodon sijainnista ja voimakkuudesta
- voinnistasi ja vasteestasi
- painostasi.

Noudata lääkärin antamia ohjeita.

Valmisteen käyttökuntoon saattaminen ja anto

Yleiset ohjeet

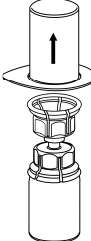
- Kuiva-aine on sekoitettava liuottimen (nesteen) kanssa ja vedettävä injektiopullosta ruiskuun aseptisissa olosuhteissa.
- AFSTYLA-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden tai liuottimien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.
- Liuoksen on oltava kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, keltaista tai väritöntä eli se saattaa välkehtiä hieman valoa vasten katsottuna, mutta siinä ei saa olla silmämääräisesti havaittavia hiukkasia. Liuos on tarkistettava uudelleen suodattamisen tai ruiskuun vetämisen (ks. seuraavassa) jälkeen, ennen kuin se käytetään. Älä käytä liuosta, jos havaitset sen olevan sameaa tai jos siinä on hiukkasia tai hiutaleita havaittavissa.
- Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten ja lääkärin antamien ohjeiden mukaisesti.

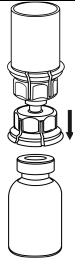
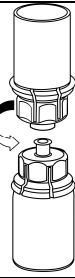
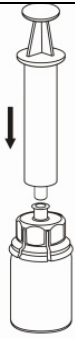
Käyttökuntoon saattaminen ja anto

Ennen kuin avaat injektiopulloja, varmista, että AFSTYLA-kuiva-aine ja neste ovat huoneen- tai ruumiinlämpöisiä. Tämä voidaan tehdä joko antamalla injektiopullojen olla huoneenlämmössä noin tunnin ajan tai pitämällä niitä kädessä muutaman minuutin ajan.

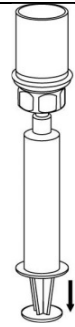
Älä altista injektiopulloja suoralle lämmölle. Injektiopulloja ei saa lämmittää ruumiinlämpötilaa (37 °C) lämpimämmäksi.

Poista injektiopulloista varovasti suojakorkki ja puhdista paljastuneet kumitulpat desinfiointipyyhkeellä. Anna injektiopullojen kuivua ennen kuin avaat Mix2Vial-pakkauksen (joka sisältää suodattimella varustetun siirtolaitteen). Noudata sitten seuraavia ohjeita.

	1. Avaa Mix2Vial-laitepakkaus vetämällä suojakansi pois. Älä poista Mix2Vial-laitetta läpipainopakkauksesta!
	2. Aseta liuottimen sisältävä injektiopullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja ota injektiopullosta tukeva ote. Ota Mix2Vial sekä pakkaus ja paina sinisen sovittimen piikki kohtisuoraan liuotinpullon tulpan läpi.
	3. Poista pakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta siten, että pidät pakkauksen reunasta kiinni ja vedät kohtisuoraan ylöspäin. Varmista, että vedät pois vain pakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.

	4. Aseta kuiva-aineen sisältävä injektiopullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Kun liuottimen sisältävä injektiopullo on kiinnitettynä Mix2Vial-laitteeseen, käännä ne ylösalaisin ja paina läpinäkyvän sovittimen piikki suoraan kuiva-aineen sisältävän injektiopullon kumitulpan läpi. Liuotin siirtyy automaattisesti kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.
	5. Ota toisella kädellä kiinni Mix2Vial-laitteen kuiva-aineen sisältävän injektiopullon puolelta ja toisella kädellä liuottimen sisältävän injektiopullon puolelta ja kierrä vastapäivään laite kahteen osaan varovasti. Hävitä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty sininen Mix2Vial-sovitin.
	6. Pyörittele kuiva-aineen sisältävää injektiopulloa ja siihen kiinnitettyä läpinäkyvää sovitinta varovasti, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Älä ravista.
	7. Vedä tyhjään, steriiliin ruiskuun ilmaa. Kun kuiva-aineen sisältävä injektiopullo on oikeinpäin, kiinnitä ruisku Mix2Vial-sovittimen Luer Lock -liitimeen kiertämällä myötäpäivään. Ruiskuta ilma kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.

Valmisteen vetäminen ruiskuun ja anto

	8. Kun ruiskun mäntä on sisään painettuna, käännä laite ja injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.
	9. Kun liuos on nyt siirretty ruiskuun, ota tukeva ote ruiskun kammiosta (pitäen ruiskun mäntää samalla alaspäin) ja irrota läpinäkyvä Mix2Vial-sovitin ruiskusta kiertämällä vastapäivään.

Ota pakkauksen sisältämä laskimopunktiopakkaus ja työnnä neula laskimoon. Anna veren virrata putken takaosaan saakka. Kiinnitä ruisku laskimopunktiopakkauksen kierteillä varustettuun

lukituspäähän. **Injisoi käyttökontoon saatettu liuos hitaasti (sinulle sopivalla tahdilla, enintään 10 ml/min)** lääkärin antaminen ohjeiden mukaisesti. Varmista, että lääkevalmisteen sisältävään ruiskuun ei pääse verta.

Tarkkaile välittömien haittavaikutusten ilmaantumista. Jos sinulle ilmaantuu AFSTYLA-valmisteen antoon mahdollisesti liittyviä haittavaikutuksia, injektion anto on lopetettava (ks. myös kohta 2).

Käyttö lapsille ja nuorille

AFSTYLA-valmistetta voidaan käyttää kaiken ikäisille lapsille ja nuorille. Alle 12-vuotiaille lapsille voidaan tarvita suurempia annoksia tai useampia injektioita. Yli 12-vuotiaille lapsille voidaan käyttää aikuisten annoksia.

Jos käytät enemmän AFSTYLA-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos käytät enemmän AFSTYLA-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteys lääkäriisi.

Jos unohdat käyttää AFSTYLA-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen. Ota seuraava annos heti ja jatka lääkärin antamien ohjeiden mukaan.

Jos lopetat AFSTYLA-valmisteen käytön

Jos lopetat AFSTYLA-valmisteen käytön, verenvuodoilta suojaava vaikutus voi lakata tai meneillään oleva verenvuoto jatkua. Älä lopeta AFSTYLA-valmisteen käyttöä keskustelematta lääkärisi kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkien henkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, AFSTYLA-valmistekin voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Lopeta tämän lääkkeen käyttö ja ota yhteyttä lääkäriin, jos:

- **huomaat allergisen reaktion oireita**
Allergisen reaktion oireita voivat olla: nokkosihottuma, yleistynyt nokkosihottuma (kutiava ihottuma), puristava tunne rinnassa, hengityksen vinkuminen, verenpaineen lasku, ja anafylaksia (vakava reaktio, joka aiheuttaa hengitysvaikeuksia tai heitehuimausta). Jos tällaista ilmaantuu, lopeta lääkkeen käyttö heti ja ota yhteyttä lääkäriin.
- **huomaat, ettei lääke enää vaikuta riittävästi** (verenvuoto ei lakkaa)
Lapsille, jotka eivät ole aiemmin saaneet tekijä VIII -lääkkeitä, voi kehittyä hyvin yleisesti (yli yhdellä potilaalla 10:stä) inhibiittoreita eli vasta-aineita (ks. kohta 2). Tämä on kuitenkin melko harvinaista (alle yhdellä potilaalla 100:sta) potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin tekijä VIII -hoitoa (yli 150 hoitopäivää). Jos sinulle tai lapsellesi on kehittynyt inhibiittoreita, sinulla tai lapsellasi voi esiintyä jatkuvaa verenvuotoa. Jos näin tapahtuu, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- pistely tai puutuminen (tuntoharhat)
- ihottuma
- kuume.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- kutina
- ihon punoitus
- pistoskohdan kipu
- vilunväreet
- kuumotus.

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla

Lapsilla ja nuorilla havaitut haittavaikutukset ovat samoja kuin mitä on havaittu aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. AFSTYLA-valmisteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).
- Ennen käyttökuntoon saattamista AFSTYLA voidaan säilyttää huoneenlämmössä alle 25 °C yhden kolmen kuukauden mittaisen jakson ajan kotelossa ja injektiopulloissa mainitun kestoajan puitteissa. Merkitse pakkaukseen päivämäärä, jolloin AFSTYLA on siirretty huoneenlämpöön.
- Kun valmiste on otettu jääkaapista, sitä ei saa laittaa enää takaisin jääkaappiin.
- Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Käyttökuntoon saatettu valmiste on käytettävä mieluiten heti.
- Jos käyttökuntoon saatettua valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä AFSTYLA sisältää

Vaikuttava aine on:

250 IU injektiopullo; kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 2,5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, liuos sisältää 100 IU/ml lonoktokogi alfaa.

500 IU injektiopullo; kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 2,5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, liuos sisältää 200 IU/ml lonoktokogi alfaa.

1000 IU injektiopullo; kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 2,5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, liuos sisältää 400 IU/ml lonoktokogi alfaa.

1500 IU injektiopullo; kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, liuos sisältää 300 IU/ml lonoktokogi alfaa.

2000 IU injektiopullo; kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, liuos sisältää 400 IU/ml lonoktokogi alfaa.

2500 IU injektiopullo; kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, liuos sisältää 500 IU/ml lonoktokogi alfaa.

3000 IU injektiopullo; kun valmiste on saatettu käyttökuntoon 5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, liuos sisältää 600 IU/ml lonoktokogi alfaa.

Muut aineet ovat:

L-histidiini, polysorbaatti 80, kalsiumklorididihydraatti, natriumkloridi (katso viimeinen kappale kohdassa 2), sakkaroosi.

Liuotin: Injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

AFSTYLA on valkoinen tai kellertävä injektiokuiva-aine tai mureneva massa ja kirkas, väritön liuotin liuosta varten.

Käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, keltaista tai väritöntä eli se saattaa välkehtiä hieman valoa vasten katsottuna, mutta siinä ei saa olla silmämääräisesti havaittavia hiukkasia.

Pakkauskoot

Yksi 250, 500 tai 1000 IU pakkaus sisältää:

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta

1 injektiopullo, joka sisältää 2,5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Sisäpakkaus, joka sisältää:

1 kertakäyttöinen 5 ml:n ruisku

1 laskimopunktioposetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

Yksi 1500, 2000, 2500 tai 3000 IU pakkaus sisältää:

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta

1 injektiopullo, joka sisältää 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Sisäpakkaus, joka sisältää:

1 kertakäyttöinen 10 ml:n ruisku

1 laskimopunktioposetti

2 desinfektiopyyhettä

1 ei-steriili laastari

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Sisäpakkaukset

250 IU	Lasinen injektiopullo, jossa kumisuljin, oranssi muovilevy ja vihreäraitainen alumiinikorkki
500 IU	Lasinen injektiopullo, jossa kumisuljin, sininen muovilevy ja vihreäraitainen alumiinikorkki
1000 IU	Lasinen injektiopullo, jossa kumisuljin, vihreä muovilevy ja vihreäraitainen alumiinikorkki
1500 IU	Lasinen injektiopullo, jossa kumisuljin, turkoosi muovilevy ja vihreäraitainen alumiinikorkki
2000 IU	Lasinen injektiopullo, jossa kumisuljin, purppuranvärinen muovilevy ja vihreäraitainen alumiinikorkki
2500 IU	Lasinen injektiopullo, jossa kumisuljin, vaaleanharmaa muovilevy ja vihreäraitainen alumiinikorkki
3000 IU	Lasinen injektiopullo, jossa kumisuljin, keltainen muovilevy ja vihreäraitainen alumiinikorkki

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

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
Tlf: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

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 6190 75 84700

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Lietuva

CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

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 1040

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

Emmes Biopharma Global s.r.o.-podružnica v Sloveniji
Tel: + 386 41 42 0002

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Sverige
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {MM/YYYY}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Hoidon seuranta

Hoidon aikana suositellaan tekijä VIII:n asianmukaista määritystä, joka ohjaa käytettävää annosta ja toistuvien injektoiden antotiheyttä. Potilaskohtaiset vasteet tekijä VIII:lle saattavat vaihdella, joten puoliintumisaika ja saanto voivat olla erilaiset. Kehon painoon perustuvaa annosta saatetaan joutua muuttamaan alipainoisille tai ylipainoisille potilaille. Erityisesti suurten kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä korvaushoidon tarkka seuranta koagulaatioanalyysin (plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus) avulla on välttämätöntä.

Kun potilaiden verinäytteiden tekijä VIII:n aktiivisuusmääritykseen käytetään tromboplastiiniaikaan (aPTT) perustuvaa yksivaiheista *in vitro* hyytymismääritystä, sekä määrityksessä käytettävä aPTT-reagenssi että viitestandardi voivat vaikuttaa merkittävästi plasman tekijä VIII:n aktiivisuustuloksiin. Myös määritystuloksissa voi olla huomattavia eroja sen mukaan, käytetäänkö tromboplastiiniaikaan (aPTT) perustuvaa yksivaiheista hyytymismääritystä vai Euroopan farmakopean mukaista kromogeenistä määritystä. Tämä on huomioitava erityisesti silloin, kun laboratoriota ja/tai määrityksessä käytettäviä reagensseja vaihdetaan.

Plasman hyytymistekijän VIII aktiivisuutta on seurattava AFSTYLA-hoidon aikana joko kromogeenisen määrityksen tai yksivaiheisen hyytymistestin avulla, jotta saadaan opastusta käytettävästä annoksesta ja toistuvien injektoiden antotiheydestä. Kromogeenistä määritystä suositellaan, koska sen tulos kuvaa parhaiten AFSTYLA-valmisteen kliinistä hemostaattista potentiaalia. Yksivaiheisen hyytymistestin tulos aliarvioi hyytymistekijän VIII aktiivisuustason noin 45 % verrattuna kromogeenisen määrityksen tulokseen. Jos käytetään yksivaiheista hyytymistestiä, potilaan hyytymistekijän VIII aktiivisuustaso määritetään kertomalla tulos muuntokertoimella 2.

Annostus

Annos ja korvaushoidon kesto riippuvat tekijä VIII:n puutteen vaikeusasteesta, vuotokohdasta ja verenvuodon laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

Annettavan tekijä VIII:n yksikköjen määrä ilmoitetaan kansainvälisinä yksikköinä (IU), jotka ovat WHO:n voimassa olevan tekijä VIII -valmisteiden konsentraattistandardin mukaisia. Tekijä VIII:n aktiivisuus plasmassa ilmaistaan joko prosentteina (suhteessa normaaliin ihmisplasmaan) tai mieluiten kansainvälisinä yksikköinä (suhteessa plasman hyytymistekijä VIII:n kansainväliseen standardiin).

Tekijä VIII:n yksi kansainvälinen yksikkö (IU) vastaa tekijä VIII:n määrää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.

Teho on määritetty kromogeenisellä substraattitestillä. Plasman hyytymistekijä VIII:n pitoisuuksia voidaan seurata joko käyttäen kromogeenistä substraattimäärittystä tai yksivaiheista hyytymistestiä.

Tarvittaessa toteutettava hoito

Hyytymistekijä VIII:n tarvittavan annoksen laskeminen perustuu empiiriseen havaintoon, jonka mukaan 1 kansainvälinen yksikkö (IU) hyytymistekijää VIII painokiloa kohti lisää plasman hyytymistekijä VIII:n aktiivisuutta keskimäärin 2 IU:lla/dl. Tarvittava annos määritetään seuraavan kaavan avulla:

Annos (IU) = paino (kg) x haluttu tekijä VIII:n pitoisuuden nousu (IU/dl tai % normaalista) x 0.5 (IU/kg per IU/dl)

Annos ja antotiheys pitää aina määrittää potilaskohtaisesti kliinisen tehon perusteella.

Seuraavissa verenvuototapahtumissa hyytymistekijä VIII:n aktiivisuus ei saa laskea ilmoitetun plasman aktiivisuustason alapuolelle (prosentteina normaalista tai IU/dl) vastaavalla ajanjaksolla. Seuraavaa taulukkoa voidaan käyttää annostelun apuna verenvuodoissa ja leikkauksissa:

Vuodon voimakkuus / Kirurginen toimenpide	Tarvittava hyytymistekijä VIII:n taso (%) (IU/dl)	Antotiheys (tuntia) / Hoidon kesto (vrk)
<u>Verenvuoto</u>		
Alkava nivelvuoto, lihasverenvuoto tai suun limakalvon verenvuoto	20–40	Toistetaan 12–24 tunnin välein. Vähintään 1 vrk, kunnes vuotoon liittyvä kipu on ohi tai vuoto on parantunut.
Laajempi nivelvuoto, lihasverenvuoto tai hematooma	30–60	Toistetaan 12–24 tunnin välein 3–4 vrk:n ajan tai kauemmin kunnes kipu ja akuutti toimintakyvyttömyys poissa.
Hengenvaaralliset verenvuodot	60–100	Toistetaan 8–24 tunnin välein kunnes uhka on väistynyt.
<u>Leikkaus</u>		
Pieni leikkaus mukaan lukien hampaanpoisto	30–60	24 tunnin välein, vähintään 1 vrk:n ajan, kunnes haava parantunut.
<u>Suuri leikkaus</u>	80–100 (pre- ja postoperatiivinen)	Toistetaan 8–24 tunnin välein kunnes haava on parantunut riittävästi, sen jälkeen vielä vähintään 7 vrk:n ajan pitäen tekijä VIII:n aktiivisuus 30–60 %:ssa (IU/dl).

Estohoito

Suositusannos hoitoa aloitettaessa on 20–50 IU/kg AFSTYLA-valmistetta 2–3 kertaa viikossa. Hoito-ohjelmaa voidaan säätää potilaan vasteen mukaan.

Pediatriset potilaat

Lapsille (0 – < 12-vuotiaat) suositusannos hoitoa aloitettaessa on 30–50 IU/kg AFSTYLA-valmistetta 2–3 kertaa viikossa. Lyhemmät annosvälit tai suuremmat annokset voivat olla tarpeen alle 12-vuotiaille lapsille, koska puhdistuma on tässä ikäryhmässä suurempi. Vähintään 12-vuotiaille nuorille suositellaan samoja annoksia kuin aikuisille.

Läkkäät

AFSTYLA-valmistetta koskeissa kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana yli 65-vuotiaita.