

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

AFSTYLA 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

AFSTYLA 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

AFSTYLA 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

AFSTYLA 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

AFSTYLA 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

AFSTYLA 2500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

AFSTYLA 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### AFSTYLA 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka nominálne obsahuje 250 IU rekombinantného jednoreťazcového koagulačného faktora VIII (jednoreťazcový rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonštitúcii s 2,5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 100 IU/ml jednoreťazcového rVIII.

### AFSTYLA 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka nominálne obsahuje 500 IU rekombinantného jednoreťazcového koagulačného faktora VIII (jednoreťazcový rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonštitúcii s 2,5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 200 IU/ml jednoreťazcového rVIII.

### AFSTYLA 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka nominálne obsahuje 1000 IU rekombinantného jednoreťazcového koagulačného faktora VIII (jednoreťazcový rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonštitúcii s 2,5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 400 IU/ml jednoreťazcového rVIII.

### AFSTYLA 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka nominálne obsahuje 1500 IU rekombinantného jednoreťazcového koagulačného faktora VIII (jednoreťazcový rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 300 IU/ml jednoreťazcového rVIII.

### AFSTYLA 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka nominálne obsahuje 2000 IU rekombinantného jednoreťazcového koagulačného faktora VIII (jednoreťazcový rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 400 IU/ml jednoreťazcového rVIII.

### AFSTYLA 2500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka nominálne obsahuje 2500 IU rekombinantného jednoreťazcového koagulačného faktora VIII (jednoreťazcový rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 500 IU/ml jednoreťazcového rVIII.

### AFSTYLA 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Každá injekčná liekovka nominálne obsahuje 3000 IU rekombinantného jednoreťazcového koagulačného faktora VIII (jednoreťazcový rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 600 IU/ml jednoreťazcového rVIII.

Účinnosť (medzinárodné jednotky, IU) sa stanovuje chromogénnym testom podľa Európskeho liekopisu. Špecifická aktivita lieku AFSTYLA je 7 400 – 16 000 IU/mg proteínu.

AFSTYLA je rekombinantný jednoreťazcový ľudský faktor VIII produkovaný v bunkách vaječníkov čínskych škrečkov (Chinese hamster ovaries, CHO). Ide o stavbu, z ktorej podstatná časť B-domény, vyskytujúcej sa v prirodzenom faktore VIII s úplnou dĺžkou, a 4 aminokyseliny susediacej kyslej domény a3 (aminokyseliny 765 až 1 652 faktora VIII s úplnou dĺžkou) boli odstránené.

Novo vytvorené spojenie ťažkého a ľahkého reťazca faktora VIII predstavuje nové N-glykozylačné miesto. Keďže miesto štiepenia furínu prítomné v prirodzenom faktore VIII medzi B-doménou a a3 doménou bolo odstránené, AFSTYLA sa prezentuje ako molekula jednoreťazcového faktora VIII.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

AFSTYLA 250, 500 a 1000 IU (2,5 ml rozpúšťadla)  
Každá injekčná liekovka obsahuje 17,5 mg (0,76 mmol) sodíka.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 a 3000 IU (5 ml rozpúšťadla)  
Každá injekčná liekovka obsahuje 35 mg (1,52 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### **3. LIEKOVÁ FORMA**

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Biely alebo slabožltý prášok alebo drobná hmota a číre bezfarebné rozpúšťadlo na injekčný roztok.

pH: 6,6 – 7,3

Osmolalita: 500 – 600 mOsm/kg

### **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

#### **4.1 Terapeutické indikácie**

Liečba a profylaxia krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII).

AFSTYLA je indikovaná na liečbu všetkých vekových skupín.

#### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba musí byť pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hemofilie.

##### Monitorovanie liečby

V priebehu liečby sa odporúča robiť príslušné stanovenie hladín faktora VIII, aby sa určila veľkosť dávky, ktorá sa má podať, a frekvencia podávania opakovaných injekcií. Odpoveď jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môže líšiť, čím sa prejavia rôzne biologické polčasy a zlepšenia. Dávku odvodenú od telesnej hmotnosti môže byť potrebné upraviť u pacientov s nízkou hmotnosťou alebo u pacientov s nadváhou. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné starostlivo sledovať substitučnú liečbu pomocou koagulačnej analýzy (aktivita faktora VIII v plazme).

Pri použití jednostupňového testu zrážania založeného na tromboplastínovom čase (aPTT) in vitro na stanovenie aktivity faktora VIII z krvných vzoriek pacientov môžu byť výsledky aktivity faktora VIII v plazme významne ovplyvnené typom činidla aPTT, aj referenčným štandardom použitým v teste. Okrem toho sa môžu vyskytnúť významné rozdiely medzi výsledkami získanými pomocou jednostupňového testu zrážania (aPTT) a chromogénneho testu podľa Európskeho liekopisu (European Pharmacopoeia, Ph. Eur). Táto skutočnosť je dôležitá najmä vtedy, ak sa zmení laboratórium, ktoré test vykonáva, alebo sa zmenia činidlá použité v teste.

Aktivita faktora VIII v plazme sa má sledovať u pacientov liečených AFSTYLOU pomocou chromogénneho testu alebo jednostupňového testu zrážania na určovanie podávaných dávok a frekvencie opakovaných injekcií. Výsledok chromogénneho testu najpresnejšie odráža klinický hemostatický potenciál AFSTYLY a je uprednostňovaný. Výsledok jednostupňového testu zrážania podhodnocuje hladinu aktivity faktora VIII v porovnaní s výsledkom chromogénneho testu o približne 45 %. Pri použití jednostupňového testu zrážania na určenie hladiny aktivity faktora VIII u pacienta vynásobte výsledok konverzným faktorom 2.

### Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej liečby závisia od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek podávaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré zodpovedajú aktuálnemu štandardu Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization, WHO) pre lieky s obsahom koncentráту faktora VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje v percentách (v pomere k normálnej ľudskej plazme) alebo prednostne v medzinárodných jednotkách (v pomere k medzinárodnému štandardu pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Účinnosť sa stanovuje chromogénnym substrátovým testom.

Hladiny faktora VIII v plazme možno sledovať pomocou chromogénneho substrátového testu alebo jednostupňového testu zrážania.

### *Liečba podľa potreby*

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII vychádza z empirického zistenia, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu faktora VIII v plazme o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

Dávka (IU) = telesná hmotnosť (kg) x požadované zvýšenie faktora VIII (IU/dl alebo % normálu) x 0,5 (IU/kg na IU/dl)

Množstvo lieku, ktoré sa má podať, a frekvencia podávania sa majú vždy riadiť podľa klinickej účinnosti v jednotlivých prípadoch.

V prípade nasledovných hemoragických príhod by aktivita faktora VIII nemala v danom období klesnúť pod určenú hladinu plazmatickej aktivity (v % normálu alebo IU/dl). Nasledujúcu tabuľku možno použiť ako návod na dávkovanie pri epizódach krvácania alebo pri chirurgickom zákroku:

Stupeň krvácania/typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/trvanie liečby (dni)
<u>Krvácanie</u>		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalov alebo ústnej dutiny	20 – 40	Injekciu opakujte každých 12 až 24 hodín. Aspoň 1 deň, kým sa krvácanie indikované bolesťou nezastaví, alebo do zahojenia.
Rozsiahlejšie hemartrózy, krvácanie do svalov alebo hematóm	30 – 60	Injekciu opakujte každých 12 – 24 hodín počas 3 – 4 dní alebo dlhšie, kým bolesť a akútna slabosť nevymiznú.
Život ohrozujúce krvácanie	60 – 100	Opakujte injekciu každých 8 až 24 hodín, až kým ohrozenie nevymizne.
<u>Chirurgický zákrok</u>		
Menší chirurgický zákrok vrátane extrakcie zuba	30 – 60	Injekciu podávajte každých 24 hodín, najmenej 1 deň až do zahojenia.
<u>Veľký chirurgický zákrok</u>	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekciu každých 8 až 24 hodín až do primeraného zahojenia rany, potom pokračujte v liečbe najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

#### *Profylaxia*

Odporúčaný počiatočný režim dávkovania je 20 až 50 IU/kg AFSTYLY podávanej dvakrát až trikrát týždenne. Dávkovanie sa môže upraviť na základe odpovede pacienta.

#### *Pediatrická populácia*

Odporúčaný počiatočný režim dávkovania u detí (vo veku 0 až < 12 rokov) je 30 až 50 IU/kg AFSTYLY podávanej dvakrát až trikrát týždenne. U detí mladších ako 12 rokov sa môžu požadovať častejšie alebo vyššie dávky zohľadňujúce vyšší klírens v tejto vekovej skupine.

Pre dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších sú odporúčania dávkovania rovnaké ako pre dospelých (pozri časť 5.2).

#### *Starší pacienti*

Klinické skúšania AFSTYLY nezahŕňajú pacientov starších ako 65 rokov.

#### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Rekonštituovaný liek sa má podávať pomalou injekčnou rýchlou, ktorá vyhovuje pacientovi, ale maximálne 10 ml/min.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Známa alergická reakcia na proteíny škrečka.

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologických liekov, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

##### Precitlivosť

U AFSTYLY sa môže vyskytnúť precitlivosť alergického typu. Liek obsahuje stopy proteínov škrečka. Pacienti musia byť poučení, aby v prípade výskytu príznakov precitlivosti okamžite prestali používať tento liek a kontaktovali svojho lekára. Pacienti majú byť informovaní o počiatočných prejavoch reakcií z precitlivosti vrátane vyrážky, generalizovanej žihľavky, pocitu tiesne na hrudníku, sipotu, hypotenzie a anafylaxie.

U pacientov s predchádzajúcimi reakciami z precitlivosti treba zväžiť vhodnú premedikáciu.

V prípade šoku sa má použiť štandardná lekárska liečba šoku.

##### Inhibítory

Známou komplikáciou liečby u jedincov s hemofiliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, pričom toto riziko býva najvyššie počas prvých 50 dní expozície, ale pretrváva počas celého života, hoci riziko je menej časté.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom inhibítory nízkeho titra predstavujú menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede, ako inhibítory vysokého titra.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítora faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zväžiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie a s inhibítormi faktora VIII.

##### Monitoring laboratórnych testov

Pri použití jednostupňového testu zrážania na určenie hladiny aktivity faktora VIII u pacienta vynásobte výsledok konverzným faktorom 2 (pozri časť 4.2).

##### Kardiovaskulárne príhody

U pacientov s existujúcimi kardiovaskulárnymi rizikovými faktormi môže substitučná liečba faktorom VIII zvyšovať kardiovaskulárne riziko.

##### Komplikácie súvisiace s katétrom

Ak sa vyžaduje zariadenie na centrálny venózný prístup (Central Venous Access Device, CVAD), má sa zväžiť riziko komplikácií súvisiacich s CVAD vrátane lokálnych infekcií, bakteriémie a trombózy v mieste zavedenia katétra.

##### Obsah sodíka

Tento liek obsahuje až 35,0 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,8% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

## Pediatrická populácia

Uvedené upozornenia a opatrenia sa vzťahujú na dospelých aj deti.

### 4.5 Liekové a iné interakcie

Neboli hlásené žiadne interakcie liekov obsahujúcich ľudský koagulačný faktor VIII s inými liekmi.

### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie s faktorom VIII na zvieratách. Vzhľadom k zriedkavému výskytu hemofílie A u žien nie sú k dispozícii skúsenosti týkajúce sa použitia faktora VIII počas gravidity a dojčenia. Z toho dôvodu sa má faktor VIII používať počas gravidity a dojčenia iba ak je jasne indikovaný.

### 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

AFSTYLA nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### 4.8 Nežiaduce účinky

#### Súhrn bezpečnostného profilu

Pri používaní liekov s obsahom faktora VIII boli zriedkavo pozorované reakcie z precitlivosti alebo alergické reakcie (ktoré môžu zahŕňať angioedém, pálenie a pichanie v mieste vpichu, zimnicu, návaly horúčavy, generalizovanú žihľavku, bolesť hlavy, vyrážku, hypotenziu, letargiu, nevoľnosť, nepokoj, tachykardiu, pocit tiesne na hrudníku, mravenčenie, vracanie, sipot), ktoré v niektorých prípadoch môžu viesť k závažnej anafylaxii (vrátane šoku).

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane AFSTYLY, môže dôjsť k rozvoju neutralizačných protilátok (inhibítorov). Ak sa takéto inhibitory vyskytnú, stav sa môže prejavovať ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

#### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka nižšie uvedená je podľa klasifikácie orgánových systémov MedDRA (SOC a úroveň preferovaných termínov). Frekvencie v nižšie uvedenej tabuľke boli zaznamenané v ukončených klinických štúdiách u predtým liečených pacientov s ťažkou hemofiliou A.

Frekvencie boli vyhodnotené na základe jednotlivých pacientov podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP)* Veľmi časté (PUPs)*
Poruchy imunitného systému	Precitlivenosť	Časté
Poruchy nervového systému	Závrat	Časté
	Parestézia	Časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážky	Časté
	Erytém	Menej časté

	Pruritus	Menej časté
<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Pyrexia	Časté
	Bolesť v mieste vpichu	Menej časté
	Zimnica	Menej časté
	Návaly tepla	Menej časté

\*Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUPs = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients).

#### Pediatrická populácia

Neboli pozorované žiadne rozdiely v nežiaducich reakciách súvisiace s vekom medzi pediatrickými a dospelými pacientmi.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

### **4.9 Predávkovanie**

Pacient v dokončenej klinickej štúdií, ktorý dostal viac ako dvojnásobok predpísanej dávky AFSTYLY, pociťoval závrat, návaly tepla a svrbenie, ktoré neboli považované za súvisiace s AFSTYLOU, ale boli s väčšou pravdepodobnosťou prisudzované súčasnému podaniu analgetika.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká: Krvný koagulačný faktor VIII  
ATC kód: B02BD02

#### Mechanizmus účinku

AFSTYLA (INN: lonoktokog alfa) je rekombinantný ľudský proteín, ktorý nahrádza chýbajúci koagulačný faktor VIII potrebný na efektívnu hemostázu. AFSTYLA je jeden polypeptidový reťazec so skrátenou B-doménou, ktorá umožňuje kovalentným mostíkom spojiť ťažké a ľahké reťazce faktora VIII. AFSTYLA prejavuje vyššiu VWF afinitu vo vzťahu k celej dĺžke rFVIII. VWF stabilizuje faktor VIII a chráni ho pred degradáciou. Aktivovaná AFSTYLA má aminokyselinovú sekvenciu identickú s endogénnym FVIIIa.

#### Farmakodynamické účinky

Komplex faktora VIII/ faktora von Willebrand sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a faktor von Willebrand) s rôznymi fyziologickými funkciami. Pri podávaní infúziou hemofilickému pacientovi sa faktor VIII viaže na faktor von Willebrand v pacientovom krvnom obeh. Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor pre aktivovaný faktor IX, urýchľujúci konverziu faktora X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín. Trombín potom premieňa fibrinogén na fibrín a môže sa vytvoriť krvná zrazenina. Hemofília A je dedičná porucha zrážania krvi viazaná na chromozóm X, spôsobená zníženými hladinami faktora VIII a má za následok profúzne krvácanie do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, ktoré vzniká buď spontánne, alebo ako dôsledok úrazu alebo chirurgickej traumy. Substitučnou liečbou sa zvýšia hladiny faktora VIII v plazme, čím sa dočasne upraví deficit faktora a náchylnosť na krvácanie.



## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### *Dospelí a dospievajúci vo veku 12 – 65 rokov*

Štúdia 1001 určovala účinnosť a bezpečnosť v prevencii krvácania, v profylaxii, hemostatickej účinnosti pri kontrole krvácania a počas perioperatívneho riadenia. Do štúdie bolo zaradených 175 predtým liečených pacientov (vo veku 12 až 65 rokov) s ťažkou hemofiliou A (bol zaradený 1 pacient vo veku >60 rokov), ktorí boli exponovaní jednoreťazcovému rVIII celkovo 14 306 dní. U žiadneho pacienta sa nevytvoril inhibítor ani sa nevyskytla anafylaktická reakcia.

*Profylaxia:* 146 pacientov bolo zaradených do skupiny podstupujúcej profylaktické liečebné režimy (medián ABR, 1,14 (medzikvartilový rozsah: 0,0; 4,2)), 79 (54 %) bolo zaradených do skupiny s liečebným režimom trikrát týždenne a 47 (32 %) do skupiny s liečebným režimom dvakrát týždenne. Pacienti v skupine s profylaxiou dvakrát a trikrát týždenne mali určenú strednú dávku 35 a 30 IU/kg na injekciu, respektíve s mediánom ročnej spotreby pre všetky režimy profylaxie 4 283 IU/kg za rok.

*Liečba krvácania:* V štúdiu 1001 bolo pozorovaných 848 udalostí krvácania, z nich 93,5 % bolo liečených podaním 2 alebo menej injekcií. Stredná hodnota dávky na liečbu epizódy krvácania bola 34,7 IU/kg.

*Perioperačná liečba (chirurgická profylaxia):* V štúdiu 1001 sa celkovo vykonalo a vyhodnotilo 16 veľkých chirurgických zákrokov u 13 osôb. Hemostatická účinnosť jednoreťazcového rVIII v chirurgickej profylaxii bola hodnotená ako vynikajúca alebo dobrá u všetkých chirurgických zákrokov. Žiadni pediatrickí pacienti vo veku <18 rokov neboli zahrnutí do chirurgickej profylaxie.

### *Pediatrická populácia vo veku < 12 rokov*

Do štúdie 3002 bolo zaradených celkovo 84 predtým liečených pacientov vo veku < 12 rokov (35 vo veku < 6 rokov a 49 vo veku 6 až < 12 rokov). Účastníci štúdie boli jednoreťazcovému rVIII exponovaní celkovo 5 239 dní. U žiadneho z pacientov sa nepozorovala tvorba inhibítorov ani sa nevyskytla anafylaktická reakcia.

*Individualizovaná profylaxia:* Z 81 pacientov v skupine s profylaxiou (medián ABR 3,69 (medzikvartilový rozsah: 0,00; 7,20)), malo 43 pacientov (53 %) určený liečebný režim dvakrát týždenne a 25 pacientov (31 %) liečebný režim trikrát týždenne. Pacientom s profylaxiou dvakrát a trikrát týždenne boli stanovené dávky s mediánom 35 a 32 IU/kg v jednej injekcii, respektíve s priemernou ročnou spotrebou v rámci všetkých režimov profylaxie 4 109 IU/kg za rok.

*Liečba krvácania:* V štúdiu 3002 bolo pozorovaných 347 udalostí krvácania, z nich 95,7 % bolo liečených podaním dvoch alebo menej injekcií. Stredná hodnota dávky na liečbu udalosti krvácania bola 27,6 IU/kg.

Do rozširujúcej štúdie 3001 bolo zaradených 222 predtým liečených pacientov (67 pacientov vo veku <12 rokov). Priemerný (SD – standard deviation – smerodajná odchýlka) počet dní expozície u predtým liečených pacientov v tejto štúdiu bol 341,9 (135,48). Celkovo 212 pacientov (95,5%) dosiahlo > 100 dní expozície. Z tejto rozširujúcej štúdie neboli identifikované žiadne nové bezpečnostné signály alebo znepokojenia.

Výsledky účinnosti boli porovnateľné s tým, čo bolo hlásené v predchádzajúcich štúdiách.

### *Predtým neliečení pacienti (PUPs)*

Do štúdie 3001 bolo zaradených celkovo 24 predtým neliečených pacientov s priemerným vekom 1,0 rok (rozsah: 0 až 5 rokov). Účastníci štúdie boli jednoreťazcovému rVIII exponovaní celkovo 5 909 dní (s priemerným počtom (SD) dní expozície: 245,5 (161,56)).

*Individualizovaná profylaxia:* Celkovo 23 predtým neliečených pacientov malo počas štúdie určený profylaktický režim (11 prešlo z režimu užívania podľa potreby). Pri profylaxii bol medián ABR 1,84

(rozsah: 0,0 až 23,6), medián AsBR (ročnej spontánnej miery krvácania – annualized spontaneous bleeding rate) bol 0,88 (rozsah: 0,0 až 19,7).

*Liečba krvácania:* Z 315 pozorovaných liečených udalostí krvácania (jedno veľké krvácanie) bolo 88,9 % kontrolovaných podaním dvoch alebo menej injekcií.

Údaje o indukcii imunitnej tolerancie (ITI – Immune Tolerance Induction) boli zozbierané od pacientov s hemofiliou A, u ktorých sa vyvinuli inhibítory faktora VIII.

Je potrebné poznamenať, že ročná miera krvácania (ABR, annualized bleeding rate) nie je porovnateľná medzi rôznymi koncentrátmi faktorov a medzi rôznymi klinickými štúdiami.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Dospelí

Farmakokinetika (PK) AFSTYLY bola hodnotená u 81 predtým liečených dospelých pacientov vo veku 18 – 60 rokov s diagnostikovanou ťažkou hemofiliou A s <1 % faktora VIII po intravenózne injekcii 50 IU/kg.

Farmakokinetické parametre boli založené na aktivite faktora VIII v plazme meranej chromogénnym substrátovým testom (rozdiel v aktivite faktora VIII určenej jedноступňovým testom zrážania, pozri časť 4.2). Farmakokinetický profil získaný 3 až 6 mesiacov po počiatocnom hodnotení farmakokinetiky bol porovnateľný s farmakokinetickým profilom získaným po prvej dávke.

Farmakokinetické parametre po jednej injekcii 50 IU/kg AFSTYLY – Chromogénny substrátový test:

<b>PK parametre</b>	<b>Jednoret'azcový rVIII 50 IU/kg (N = 81) Priemer (CV %) Stredná hodnota (Min, Max)</b>
IR (IU/dl)/(IU/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C <sub>max</sub> (IU/dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC <sub>0-inf</sub> (IU*h/dl)	1 960 (33,1) 1 910 (932; 4 090)
t <sub>1/2</sub> (h)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54; 23,9)
MRT (h)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8; 35,1)
CL (ml/h/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26; 5,79)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4; 99,6)

IR = prírastková obnova zaznamenaná 30 minút po injekcii; C<sub>max</sub> = maximálna koncentrácia, AUC<sub>0-inf</sub> = plocha pod krivkou časového priebehu aktivity FVIII extrapolovaná na nekonečno; t<sub>1/2</sub> = terminálny polčas; MRT = priemerná doba zdržania; CL = klirens upravený na základe telesnej hmotnosti s N = 80; V<sub>ss</sub> = distribučný objem v ustálenom stave upravený na základe telesnej hmotnosti. Hodnoty IR a C<sub>max</sub> boli korigované úvodnou hodnotou, kým ostatné parametre neboli korigované úvodnou hodnotou s N = 81.

### Pediatrická populácia

Farmakokinetika AFSTYLY bola hodnotená u 10 predtým liečených dospelých pacientov (vo veku 12 až < 18 rokov) a 39 predtým liečených detí (vo veku 0 až < 12 rokov) po intravenózne injekcii jednej dávky 50 IU/kg. Všetci pacienti mali diagnostikovanú ťažkú hemofiliu A s < 1 % faktora VIII.

Farmakokinetické parametre boli založené na aktivite faktora VIII v plazme meranej chromogénnym substrátovým testom (rozdiel v aktivite faktora VIII určenej jednodupňovým testom zrážania, pozri časť 4.2).

Porovnanie farmakokinetických parametrov podľa vekovej kategórie po jednej injekcii 50 IU/kg AFSTYLY – Chromogénny test:

<b>PK parametre</b>	<b>0 až &lt; 6 rokov (N = 20) Priemer (CV %) Stredná hodnota (Min, Max)</b>	<b>6 až &lt; 12 rokov (N = 19) Priemer (CV %) Stredná hodnota (Min, Max)</b>	<b>12 až &lt; 18 rokov (N = 10) Priemer (CV %) Stredná hodnota (Min, Max)</b>
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 <sub>max</sub> (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 <sub>0-inf</sub> (IU*h/dl)	1 080 (31,0) 985 (561; 2 010)	1 170 (26,3) 1 120 (641; 1 810)	1 540 (36,5) 1 520 (683; 2 380)
t <sub>1/2</sub> (h)	10,4 (28,7) 10,1 (5,19; 17,8)	10,2 (19,4) 10,0 (6,92; 14,8)	14,3 (33,3) 13,5 (6,32; 23,8)
MRT (h)	12,4 (25,0) 13,0 (6,05; 17,9)	12,3 (16,8) 12,8 (8,22; 16,0)	20,0 (32,2) 18,6 (9,17; 31,7)
CL (ml/h/kg)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52; 8,92)	4,63 (29,5) 4,48 (2,79; 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10; 7,32)
V <sub>ss</sub> (ml/kg)	71,0 (11,8) 70,7 (57,3; 88,3)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3; 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9; 121)

IR = prírastková obnova zaznamenaná 30 minút po injekcii u pacientov vo veku 12 až < 18 rokov a 60 minút po injekcii u pacientov vo veku 1 až < 12 rokov; C<sub>max</sub> = maximálna koncentrácia, AUC = plocha pod krivkou časového priebehu aktivity FVIII extrapolovaná na nekonečno; t<sub>1/2</sub> = terminálny polčas; MRT = priemerná doba zdržania; CL = klírens upravený na základe telesnej hmotnosti; V<sub>ss</sub> = distribučný objem v ustálenom stave upravený na základe telesnej hmotnosti. Hodnoty IR a C<sub>max</sub> boli korigované úvodnou hodnotou, kým ostatné parametre neboli korigované úvodnou hodnotou.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, farmakológie, toxicity po jednorazovom a opakovanom podaní, lokálnej tolerancie a trombogenicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok:

L-histidín

Polysorbát 80

Dihydrát chloridu vápenatého

Chlorid sodný

Sacharóza

Rozpúšťadlo:

Voda na injekciu

## 6.2 Inkompatibility

Nevykonalni sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené v častiach 2. a 6.5.

## 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po rekonštitúcii bola preukázaná chemická a fyzikálna stabilita počas 48 hodín pri uchovávaní pri izbovej teplote (do 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa liek nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke. Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

AFSTYLU možno uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C počas obdobia nepresahujúceho 3 mesiace do dátumu expirácie vyznačeného na škatuľke a štítkoch injekčných liekoviek. Ak sa liek vyberie z chladničky, nesmie sa vrátiť späť do chladničky. Prosím, zaznamenajte na krabičku lieku začiatok uchovávania pri izbovej teplote.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

### AFSTYLA 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok (250 IU) v 6 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), oranžovým diskom (plast) a uzáverom so zelenými prúžkami (hliník).

2,5 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), diskom (plast) a uzáverom (hliník).

### AFSTYLA 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok (500 IU) v 6 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), modrým diskom (plast) a uzáverom so zelenými prúžkami (hliník).

2,5 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), diskom (plast) a uzáverom (hliník).

### AFSTYLA 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok (1000 IU) v 6 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), zeleným diskom (plast) a uzáverom so zelenými prúžkami (hliník).

2,5 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), diskom (plast) a uzáverom (hliník).

### AFSTYLA 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok (1500 IU) v 10 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), tyrkysovým diskom (plast) a uzáverom so zelenými prúžkami (hliník).

5 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), diskom (plast) a uzáverom (hliník).

#### AFSTYLA 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok (2000 IU) v 10 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), purpurovým diskom (plast) a uzáverom so zelenými prúžkami (hliník).

5 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), diskom (plast) a uzáverom (hliník).

#### AFSTYLA 2500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok (2500 IU) v 10 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), svetlo šedým diskom (plast) a uzáverom so zelenými prúžkami (hliník).

5 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), diskom (plast) a uzáverom (hliník).

#### AFSTYLA 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Prášok (3000 IU) v 10 ml injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), žltým diskom (plast) a uzáverom so zelenými prúžkami (hliník).

5 ml rozpúšťadla v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (guma), diskom (plast) a uzáverom (hliník).

#### Veľkosť balenia

Jedno balenie s 250, 500 alebo 1000 IU obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom
- 1 injekčnú liekovku s 2,5 ml vody na injekciu
- 1 filtračnú prenosovú súpravu 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

- 1 jednorazovú 5 ml injekčnú striekačku
- 1 súpravu na podanie do žily
- 2 alkoholové tampóny
- 1 nesterilnú náplast

Jedno balenie s 1500, 2000, 2500 alebo 3000 IU obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom
- 1 injekčnú liekovku s 5 ml vody na injekciu
- 1 filtračnú prenosovú súpravu 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

- 1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku
- 1 súpravu na podanie do žily
- 2 alkoholové tampóny
- 1 nesterilnú náplast

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

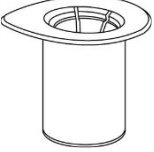



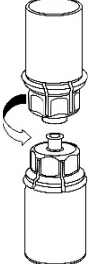

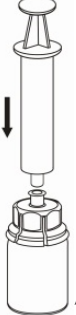
### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

#### Všeobecné pokyny

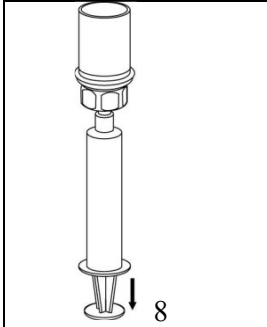
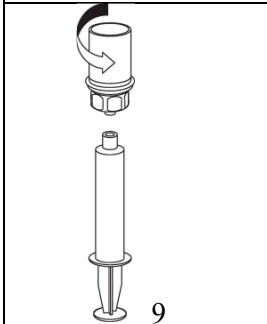
- Roztok má byť takmer bezfarebný, číry alebo mierne opalizujúci. Po filtrácii/natiahnutí do injekčnej striekačky (pozri nižšie) sa má rekonštituovaný liek pred podaním opticky skontrolovať na prítomnosť častíc alebo zmenu farby.
- Nepoužívajte roztoky, ktoré sú viditeľne zakalené alebo ktoré obsahujú vločky alebo častice.
- Rekonštitúcia a natiahnutie do injekčnej striekačky sa musia vykonávať za aseptických podmienok.

#### Rekonštitúcia a podávanie

Nechajte rozpúšťadlo zohriať na izbovú teplotu. Pred otvorením balenia Mix2Vial sa presvedčte, či sú odstránené vyklápacie viečka z injekčných liekoviek s práškom a rozpúšťadlom a zátky sú ošetrované antiseptickým roztokom a vysušené.

	<p>1. Otvorte Mix2Vial odlepením viečka. <b><u>Nevyberajte</u></b> súpravu Mix2Vial z blistra!</p>
	<p>2. Postavte <b>injekčnú liekovku s rozpúšťadlom</b> na rovný a čistý povrch a pevne ju držte. Uchopte Mix2Vial spolu s blistrom a zatlačte hrot na konci <b>modrého</b> adaptéra <b>rovno nadol</b> cez zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.</p>
	<p>3. Opatrne odstráňte blister zo súpravy Mix2Vial podržaním za okraj a potiahnutím <b>zvislo</b> nahor. Dbajte na to, aby ste vytiahli iba blistrový obal a nie súpravu Mix2Vial.</p>
	<p>4. Postavte <b>injekčnú liekovku s práškom</b> na rovný a pevný povrch. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pripojenou súpravou Mix2Vial otočte hore dnom a zatlačte hrot na konci <b>priesvitného</b> adaptéra <b>rovno nadol</b> cez zátku injekčnej liekovky s práškom. Rozpúšťadlo bude automaticky pretekať do injekčnej liekovky s práškom.</p>
	<p>5. Jednou rukou uchopte časť súpravy Mix2Vial s liekom. Druhou rukou uchopte časť súpravy s rozpúšťadlom a opatrne odskrutkujte súpravu proti smeru hodinových ručičiek na dve časti. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a nasadeným modrým adaptérom Mix2Vial zlikvidujte.</p>
	<p>6. Jemne premiešajte injekčnú liekovku s liekom s nasadeným priesvitným adaptérom, až kým sa prášok úplne nerozpustí. Nepretrepávajte.</p>
	<p>7. Natiahnite vzduch do prázdnej sterilnej injekčnej striekačky. Injekčnú liekovku s liekom držte zvislo a pripojte injekčnú striekačku ku konektoru Luer Lock súpravy Mix2Vial otáčaním v smere hodinových ručičiek. Vstreknite vzduch do liekovky s liekom.</p>

## Natiahnutie a podanie

	8. Počas držania stlačeného piestu striekačky prevráťte súpravu hore dnom a natiahnite roztok do injekčnej striekačky pomalým spätným vyťahovaním piestu.
	9. Teraz sa roztok premiestnil do injekčnej striekačky. Pevne uchopte telo injekčnej striekačky (piest smeruje smerom nadol) a odpojte priesvitný adaptér Mix2Vial od injekčnej striekačky odskrutkovaním proti smeru hodinových ručičiek.

Na injekčné podanie AFSTYLY sa používa iba dodávaná aplikačná súprava, pretože môže dôjsť k zlyhaniu liečby následkom adsorpcie faktora VIII na vnútorný povrch injekčnej súpravy.

Je potrebné dbať na to, aby sa do injekčnej striekačky s liekom nedostala žiadna krv, pretože hrozí, že by sa krv mohla zrážať v injekčnej striekačke a zrazenina fibrínu by mohla byť podaná pacientovi.

Roztok AFSTYLY sa nesmie riediť.

Rekonštituovaný roztok sa má podávať samostatnou injekčnou/infúznou linkou pomalou intravenóznou injekciou, rýchlou, ktorá je pohodlná pre pacienta, maximálne 10 ml/min.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 04. január 2017

Dátum posledného predĺženia registrácie: 20. august 2021

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA): <http://www.ema.europa.eu>.



## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA AVÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

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

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSURs)**

Požiadavky na predloženie PSURs tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**  
**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka 250 IU

### 1. NÁZOV LIEKU

AFSTYLA 250 IU  
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
lonoktokog alfa (rekombinantný koagulačný faktor VIII)

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

lonoktokog alfa 250 IU

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jedno balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom 250 IU lonoktokog alfa (100 IU/ml po rekonštitúcii)

1 injekčnú liekovku s 2,5 ml vody na injekciu

1 filtračnú prenosovú súpravu 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 5 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplasť

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.**

Možno uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C počas obdobia nepresahujúceho 3 mesiace.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1158/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AFSTYLA 250 IU

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok 250 IU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

AFSTYLA 250 IU prášok na injekčný roztok  
lonoktokog alfa  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka 500 IU

### 1. NÁZOV LIEKU

AFSTYLA 500 IU  
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
lonoktokog alfa (rekombinantný koagulačný faktor VIII)

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

lonoktokog alfa 500 IU

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jedno balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom 500 IU lonoktokog alfa (200 IU/ml po rekonštitúcii)

1 injekčnú liekovku s 2,5 ml vody na injekciu

1 filtračnú prenosovú súpravu 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 5 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplasť

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP



**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**Uchovávajú v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajú v mrazničke.**

Možno uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C počas obdobia nepresahujúceho 3 mesiace.

Injekčné liekovky uchovávajú vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1158/002

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AFSTYLA 500 IU

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok 500 IU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

AFSTYLA 500 IU prášok na injekčný roztok  
lonoktokog alfa  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**  
**Škatuľka 1000 IU**

**1. NÁZOV LIEKU**

AFSTYLA 1000 IU  
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
lonoktokog alfa (rekombinantný koagulačný faktor VIII)

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

lonoktokog alfa 1000 IU

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Pomocné látky: L-histidín, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jedno balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom 1000 IU lonoktokog alfa (400 IU/ml po rekonštitúcii)

1 injekčnú liekovku s 2,5 ml vody na injekciu

1 filtračnú prenosovú súpravu 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 5 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplasť

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU  
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.**

Možno uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C počas obdobia nepresahujúceho 3 mesiace.

Injekčné liekovky uchovávajú vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1158/003

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AFSTYLA 1000 IU

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok 1000 IU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

AFSTYLA 1000 IU prášok na injekčný roztok  
lonoktokog alfa  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka 1500 IU

### 1. NÁZOV LIEKU

AFSTYLA 1500 IU  
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
lonoktokog alfa (rekombinantný koagulačný faktor VIII)

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

lonoktokog alfa 1500 IU

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jedno balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom 1500 IU lonoktokog alfa (300 IU/ml po rekonštitúcii)

1 injekčnú liekovku s 5 ml vody na injekciu

1 filtračnú prenosovú súpravu 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplasť

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.**

Možno uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C počas obdobia nepresahujúceho 3 mesiace.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1158/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AFSTYLA 1500 IU

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok 1500 IU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

AFSTYLA 1500 IU prášok na injekčný roztok  
lonoktokog alfa  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**



## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka 2000 IU

### 1. NÁZOV LIEKU

AFSTYLA 2000 IU  
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
lonoktokog alfa (rekombinantný koagulačný faktor VIII)

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

lonoktokog alfa 2000 IU

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jedno balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom 2000 IU lonoktokog alfa (400 IU/ml po rekonštitúcii)

1 injekčnú liekovku s 5 ml vody na injekciu

1 filtračnú prenosovú súpravu 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplasť

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.  
Intravenózne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.**

Možno uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C počas obdobia nepresahujúceho 3 mesiace.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1158/005

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AFSTYLA 2000 IU

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok 2000 IU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

AFSTYLA 2000 IU prášok na injekčný roztok  
lonoktokog alfa  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka 2500 IU

### 1. NÁZOV LIEKU

AFSTYLA 2500 IU  
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
lonoktokog alfa (rekombinantný koagulačný faktor VIII)

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

lonoktokog alfa 2500 IU

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jedno balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom 2500 IU lonoktokog alfa (500 IU/ml po rekonštitúcii)

1 injekčnú liekovku s 5 ml vody na injekciu

1 filtračnú prenosovú súpravu 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplasť

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Možno uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C počas obdobia nepresahujúceho 3 mesiace.

Injekčné liekovky uchovávajúte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1158/006

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA****15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AFSTYLA 2500 IU

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok 2500 IU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

AFSTYLA 2500 IU prášok na injekčný roztok  
lonoktokog alfa  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľka 3000 IU

### 1. NÁZOV LIEKU

AFSTYLA 3000 IU  
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok  
lonoktokog alfa (rekombinantný koagulačný faktor VIII)

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

lonoktokog alfa 3000 IU

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Jedno balenie obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom 3000 IU lonoktokog alfa (600 IU/ml po rekonštitúcii)

1 injekčnú liekovku s 5 ml vody na injekciu

1 filtračnú prenosovú súpravu 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplasť

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Intravenózne použitie.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**Uchovávajte v chladničke (2 °C až 8 °C). Neuchovávajte v mrazničke.**

Možno uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C počas obdobia nepresahujúceho 3 mesiace.

Injekčné liekovky uchovávajte vo vonkajšej škatuľke na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemecko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/16/1158/007

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

AFSTYLA 3000 IU

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s práškom na injekčný roztok 3000 IU**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

AFSTYLA 3000 IU prášok na injekčný roztok  
lonoktokog alfa  
Intravenózne použitie

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

**6. INÉ**

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Injekčná liekovka s vodou na injekciu 2,5 ml a 5 ml**

**1. NÁZEV LIEKU**

Voda na injekciu

**2. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

2,5 ml [na rekonštitúciu síl 250/500/1000 IU]

5 ml [na rekonštitúciu síl 1500/2000/2500/3000 IU]

**6. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**Škatuľka s aplikačnou súpravou (vnútorná škatuľka)**

**1. NÁZOV LIEKU**

Aplikačná súprava

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ**

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

CSL Behring

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**AFSTYLA 250 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**AFSTYLA 500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**AFSTYLA 1000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**AFSTYLA 1500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**AFSTYLA 2000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**AFSTYLA 2500 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
**AFSTYLA 3000 IU prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok**  
lonoktokog alfa (rekombinantný, jednoreťazcový koagulačný faktor VIII)

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vy alebo vaše dieťa začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám alebo vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je AFSTYLA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa použijete AFSTYLU
3. Ako používať AFSTYLU
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať AFSTYLU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je AFSTYLA a na čo sa používa**

AFSTYLA obsahuje ľudský koagulačný faktor VIII (krvný faktor zrážania), vyrábaný rekombinantnou technológiou DNA. Liečivom v AFSTYLE je lonoktokog alfa.

AFSTYLA sa používa na liečbu alebo prevenciu krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený nedostatok faktora VIII). Faktor VIII je bielkovina potrebná na zrážanie krvi. Pre pacientov s hemofiliou A, nedostatkom tohto faktora, znamená, že sa krvná zrazenina nevytvára tak rýchlo, ako je potrebné, a zvyšuje sa sklon ku krvácaniu. AFSTYLA funguje tak, že nahrádza chýbajúci faktor VIII u pacientov s hemofiliou A, čím umožňuje krvi normálne zrážať sa.

AFSTYLA sa môže používať u pacientov všetkých vekových skupín.

### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vy alebo vaše dieťa použijete AFSTYLU**

**Nepoužívajte AFSTYLU**

- ak pacient AFSTYLY mal v minulosti alergickú reakciu na AFSTYLU, na ktorúkoľvek zo zložiek alebo pomocných látok (uvedených v časti 6).
- ak pacient AFSTYLY je alergický na bielkoviny škrečka.

## Upozornenia a opatrenia

### Vysledovateľnosť

Je dôležité viesť si záznam o čísle šarže vašej AFSTYLY.

Zakaždým, keď dostanete nové balenie AFSTYLY, poznačte si dátum a číslo šarže (ktoré je na obale po „Lot“) a uschovajte si tieto informácie na bezpečnom mieste.

Predtým, ako začnete používať AFSTYLU, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- Môžu sa vyskytnúť alergické reakcie (precitlivenosť). Liek obsahuje bielkoviny škrečka (pozri tiež časť „Nepoužívajte AFSTYLU“). **Ak sa vyskytnú príznaky alergických reakcií, ihneď prerušte používanie lieku a kontaktujte svojho lekára.** Lekár vás má informovať o **prvotných prejavoch alergických reakcií.** Patrí medzi ne žihľavka, generalizovaná kožná vyrážka, pocit tiesne na hrudníku, sipot, nízky krvný tlak a anafylaxia (ťažká alergická reakcia, ktorá spôsobuje vážne problémy s dýchaním a závrat).
- Tvorba **inhibítorov** (protilátok) je známa komplikácia, ktorá sa môže vyskytnúť počas liečby všetkými liekmi s faktorom VIII. Tieto inhibítory, najmä vo veľkých množstvách, zabraňujú správne účinku liečby a vy alebo vaše dieťa budete starostlivo sledovaní, či sa tieto inhibítory vytvoria. Ak u vás alebo vášho dieťaťa nebude možné krvácanie dostať pomocou lieku AFSTYLA pod kontrolu, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.
- Ak vás alebo vaše dieťa informovali, že máte ochorenie srdca alebo ste vystavený riziku ochorenia srdca, informujte o tom svojho lekára alebo lekárnika.
- Ak na podanie AFSTYLY budete potrebovať zariadenie na centrálny žilový prístup (CVAD), váš lekár po diskusii s vami má zvážiť riziko komplikácií vrátane lokálnych infekcií, baktérií v krvi (bakteriémia) a vytvorenia krvnej zrazeniny v cieve (trombóza) v mieste zavedenia katétra.

### Iné lieky a AFSTYLA

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### Tehotenstvo a dojčenie

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Počas tehotenstva a dojčenia sa AFSTYLA môže podávať, len ak je to nevyhnutne potrebné.

### Vedenie vozidiel a obsluha strojov

AFSTYLA nemá vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### AFSTYLA obsahuje sodík

AFSTYLA obsahuje až 35,0 mg sodíka (hlavná zložka kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To zodpovedá 1,8% odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v strave pre dospelú osobu.

## 3. Ako používať AFSTYLU

Vašu liečbu má viesť lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou porúch krvnej zrážanlivosti.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára.

### Dávka

Množstvo AFSTYLY, ktoré vy alebo vaše dieťa potrebujete dostať, a dĺžka liečby závisia od:

- závažnosti vašej choroby
- miesta a intenzity krvácania
- vášho klinického stavu a odpovede

- vašej telesnej hmotnosti

Postupujte podľa pokynov, ktoré vám dal váš lekár.

## Rekonštitúcia a podávanie

### Všeobecné pokyny

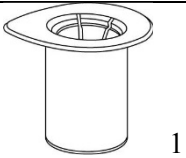
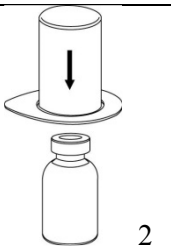
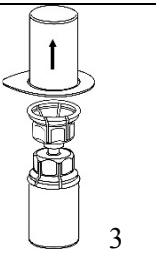
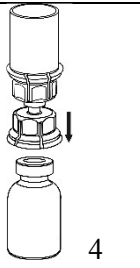
- Prášok sa musí rozpustiť v rozpúšťadle (tekutine) a natiahnuť z injekčnej liekovky za aseptických podmienok.
- AFSTYLA sa nesmie miešať s inými liekmi alebo rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.
- Roztok má byť číry alebo slabo opalescentný, žltý až bezfarebný, to znamená, že môže drobnými čistočkami rozptýliť svetlo, ale nesmie obsahovať žiadne viditeľné častice. Po filtrácii alebo natiahnutí (pozri ďalej) sa má roztok pred použitím vizuálne opäť skontrolovať. Nepoužívajte roztok, ak je viditeľne zakalený alebo obsahuje vločky alebo častice.
- Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

### Rekonštitúcia a podávanie

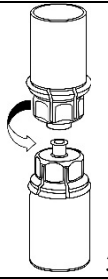

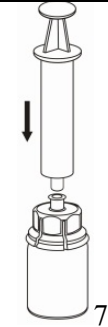
Uistite sa, že neotvorené injekčné liekovky s práškom AFSTYLY a tekutinou majú izbovú teplotu alebo teplotu tela. Toto môžete urobiť buď ponechaním injekčných liekoviek pri izbovej teplote približne 1 hodinu, alebo podržaním injekčných liekoviek v rukách na niekoľko minút.

Nevystavujte injekčné liekovky priamemu zdroju tepla. Injekčné liekovky sa nesmú zohriať na teplotu prevyšujúcu teplotu ľudského tela (37 °C).

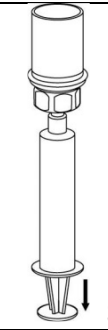
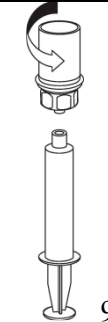
Opatrne odstráňte ochranné viečka z injekčných liekoviek a očistite odkryté gumové zátky tampónom namočeným v alkohole. Pred otvorením balenia Mix2Vial (ktoré obsahuje filtračnú prenosovú súpravu) nechajte injekčné liekovky uschnúť, potom postupujte podľa pokynov nižšie.

 <p>1</p>	<p>1. Otvorte Mix2Vial odlepením viečka. <b><u>Nevyberajte</u></b> súpravu Mix2Vial z blistra!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Postavte <b>injekčnú liekovku s rozpúšťadlom</b> na rovný a čistý povrch a pevne ju držte. Uchopte Mix2Vial spolu s blistrom a zatlačte hrot na konci <b>modrého</b> adaptéra <b>rovno nadol</b> cez zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Opatrne odstráňte blister zo súpravy Mix2Vial podržaním za okraj a potiahnutím <b>zvislo</b> nahor. Dbajte na to, aby ste vytiahli iba blistrový obal a nie súpravu Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Postavte <b>injekčnú liekovku s práškom</b> na rovný a pevný povrch. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pripojenou súpravou Mix2Vial otočte hore dnom a zatlačte hrot na konci <b>priesvitného</b> adaptéra <b>rovno nadol</b> cez zátku injekčnej liekovky s práškom. Rozpúšťadlo bude automaticky pretekať do injekčnej liekovky s práškom.</p>



	<p>5. Jednou rukou uchopíte časť súpravy Mix2Vial s liekom. Druhou rukou uchopíte časť súpravy s rozpúšťadlom a opatrne odskrutkujete súpravu proti smeru hodinových ručičiek na dve časti. Injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a nasadeným modrým adaptérom Mix2Vial zlikvidujte.</p>
	<p>6. Jemne premiešajte injekčnú liekovku s liekom s nasadeným priesvitným adaptérom, až kým sa prášok úplne nerozpustí. Nepretrepávajte.</p>
	<p>7. Natiahnite vzduch do prázdnej sterilnej injekčnej striekačky. Injekčnú liekovku s liekom držte zvislo a ku konektoru Luer Lock súpravy Mix2Vial pripojte injekčnú striekačku otáčaním v smere hodinových ručičiek. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky s liekom.</p>

#### Natiahnutie a podávanie

	<p>8. Počas držania stlačeného piestu striekačky prevráťte súpravu hore dnom a natiahnite roztok do injekčnej striekačky pomalým spätným vytáhovaním piestu.</p>
	<p>9. Teraz sa roztok premiestnil do injekčnej striekačky. Pevne uchopte telo injekčnej striekačky (piest smeruje smerom nadol) a odpojte priesvitný adaptér Mix2Vial od injekčnej striekačky odskrutkovaním proti smeru hodinových ručičiek.</p>

Pomocou súpravy na venepunkciu dodávanej spolu s liekom zaveďte ihlu do žily. Nechajte pretekať krv späť na koniec hadičky. Pripojte injekčnú striekačku so závitom na uzavretý koniec venepunkčnej súpravy. **Rekonštituovaný roztok podávajte pomaly (ako vám je pohodlné, maximálne 10 ml/min) do žily** podľa pokynov, ktoré vám dal váš lekár. Dávajte pozor, aby sa do injekčnej striekačky obsahujúcej liek nedostala žiadna krv.

Sledujte sa, či sa u vás nevyskytnú akékoľvek nežiaduce účinky, ktoré sa môžu objaviť hneď. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, ktoré môžu súvisieť s podaním AFSTYLY, injekciu musíte prerušiť (pozri tiež časť 2).

### **Použitie u detí a dospievajúcich**

AFSTYLA sa môže používať u detí a dospievajúcich všetkých vekových kategórií. U detí mladších ako 12 rokov sa môžu požadovať vyššie dávky alebo častejšie injekcie. Deti nad 12 rokov môžu používať rovnaké dávky ako dospelí.

### **Ak použijete viac AFSTYLY, ako máte**

Ak ste si podali viac AFSTYLY ako máte, informujte svojho lekára.

### **Ak zabudnete použiť AFSTYLU**

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Pokračujte okamžite s ďalšou dávkou, a potom pokračujte podľa pokynov vášho lekára.

### **Ak prestanete používať AFSTYLU**

Ak prestanete používať AFSTYLU, nemusíte byť chránený proti krvácaniu alebo aktuálne krvácanie sa nemusí zastaviť. Neprestávajte používať AFSTYLU bez toho, aby ste sa o tom poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnej sestry.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj AFSTYLA môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

### **Prosím, ihneď zastavte podávanie lieku a kontaktujte svojho lekára ak:**

- **spozorujete príznaky alergických reakcií**  
Alergické reakcie môžu mať nasledujúce príznaky: žihľavka, generalizovaná žihľavka (svrbivá vyrážka), pocit tlaku na hrudi, ťažkosti s dýchaním, sipot, nízky krvný tlak, závrat a anafylaxia (závažná reakcia, ktorá spôsobuje vážne ťažkosti s dýchaním alebo závraty). Ak k tomu dôjde, ihneď zastavte podávanie lieku a kontaktujte svojho lekára.
- **ak spozorujete, že liek prestal správne účinkovať** (krvácanie sa nezastaví)  
U detí, ktoré predtým neboli liečené faktorom VIII, sa môžu protilátky inhibítora (pozri časť 2) tvoriť veľmi často (viac ako 1 z 10 pacientov); avšak u pacientov, ktorí dostávali predchádzajúcu liečbu faktorom VIII (viac ako 150 dní liečby), je riziko menej časté (menej ako u 1 zo 100 pacientov). Ak sa vám alebo vášmu dieťaťu vytvoria s liekom protilátky, môže sa u vás alebo vášho dieťaťa vyskytnúť pretrvávajúce krvácanie. Ak k tomu dôjde, okamžite kontaktujte svojho lekára.

### **Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 používateľov)**

- pocit mravčenia a zníženej citlivosti (parestézia)
- vyrážky
- horúčka

### **Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 používateľov)**

- svrbenie
- sčervenanie kože
- bolesť v mieste vpichu
- zimnica
- návaly tepla

### **Vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich**

Neboli pozorované žiadne rozdiely v nežiaducich účinkoch u detí, dospievajúcich a dospelých.

## Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnik alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať AFSTYLU

- Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuľke.
- Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Pred rekonštitúciou prášku s AFSTYLOU sa liek môže uchovávať pri izbovej teplote do 25 °C počas obdobia nepresahujúceho 3 mesiace do dátumu expirácie vyznačenom na škatuľkách a injekčných liekovkách. Na škatuľku lieku zaznamenajte dátum, kedy ste začali uchovávať AFSTYLU pri izbovej teplote.
- Ak liek vyberiete z chladničky, nesmiete ho vrátiť späť do chladničky.
- Neuchovávať v mrazničke.
- Injekčnú liekovku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.
- Rekonštituovaný liek je najvhodnejšie použiť ihneď.
- Ak sa liek nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo AFSTYLA obsahuje

#### Liečivo je:

250 IU na injekčnú liekovku; po rekonštitúcii s 2,5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 100 IU/ml lonoktokogu alfa.

500 IU na injekčnú liekovku; po rekonštitúcii s 2,5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 200 IU/ml lonoktokogu alfa.

1000 IU na injekčnú liekovku; po rekonštitúcii s 2,5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 400 IU/ml lonoktokogu alfa.

1500 IU na injekčnú liekovku; po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 300 IU/ml lonoktokogu alfa.

2000 IU na injekčnú liekovku; po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 400 IU/ml lonoktokogu alfa.

2500 IU na injekčnú liekovku; po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 500 IU/ml lonoktokogu alfa.

3000 IU na injekčnú liekovku; po rekonštitúcii s 5 ml vody na injekciu roztok obsahuje 600 IU/ml lonoktokogu alfa.

#### Ďalšie zložky sú:

L-histidín, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný (pozri posledný odsek časti 2.), sacharóza.

Rozpúšťadlo: Voda na injekciu.

### Ako vyzerá AFSTYLA a obsah balenia

AFSTYLA sa dodáva ako biely až svetložltý prášok alebo drobivá hmota a číry a bezfarebný injekčný roztok.

Rekonštituovaný roztok má byť číry alebo slabo opalescentný, žltý až bezfarebný, to znamená, že môže drobnými čistočkami rozptýliť svetlo, ale nesmie obsahovať žiadne viditeľné častice.

#### Veľkosť balenia

Jedno balenie s 250, 500 alebo 1000 IU obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom
- 1 injekčnú liekovku s 2,5 ml vody na injekciu
- 1 filtračná prenosová súprava 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

- 1 jednorazovú 5 ml injekčnú striekačku
- 1 súpravu na podanie do žily
- 2 alkoholové tampóny
- 1 nesterilnú náplasť

Jedno balenie s 1500, 2000, 2500 alebo 3000 IU obsahuje:

- 1 injekčnú liekovku s práškom
- 1 injekčnú liekovku s 5 ml vody na injekciu
- 1 filtračná prenosová súprava 20/20

Jedna vnútorná škatuľka obsahuje:

- 1 jednorazovú 10 ml injekčnú striekačku
- 1 súpravu na podanie do žily
- 2 alkoholové tampóny
- 1 nesterilnú náplasť

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### Vnútorný obal

250 IU	Sklenená injekčná liekovka s gumovou zátkou, oranžovým plastovým diskom a hliníkovým uzáverom so zelenými prúžkami.
500 IU	Sklenená injekčná liekovka s gumovou zátkou, modrým plastovým diskom a hliníkovým uzáverom so zelenými prúžkami.
1000 IU	Sklenená injekčná liekovka s gumovou zátkou, zeleným plastovým diskom a hliníkovým uzáverom so zelenými prúžkami.
1500 IU	Sklenená injekčná liekovka s gumovou zátkou, tyrkysovým plastovým diskom a hliníkovým uzáverom so zelenými prúžkami.
2000 IU	Sklenená injekčná liekovka s gumovou zátkou, purpurovým plastovým diskom a hliníkovým uzáverom so zelenými prúžkami.
2500 IU	Sklenená injekčná liekovka s gumovou zátkou, svetlo šedým plastovým diskom a hliníkovým uzáverom so zelenými prúžkami.
3000 IU	Sklenená injekčná liekovka s gumovou zátkou, žltým plastovým diskom a hliníkovým uzáverom so zelenými prúžkami.

#### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Str.  
35041 Marburg  
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

**Lietuva**  
CentralPharma Communications UAB  
Tel: +370 5 243 0444

**България**

МагнаФарм България ЕАД  
Тел: +359 2 810 3949

**Česká republika**

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

**Danmark**

CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

**Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 6190 75 84810

**Ěsti**

CentralPharma Communications  
OÜ Tel: +3726015540

**Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Εραña**

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

**Island**

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

**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

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**Latvija**  
CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:**

Monitorovanie liečby

V priebehu liečby sa odporúča robiť príslušné stanovenie hladín faktora VIII, aby sa určila veľkosť dávky, ktorá sa má podať, a frekvencia podávania opakovaných injekcií. Odpoveď jednotlivých pacientov na faktor VIII sa môže líšiť, čím sa prejavia rôzne biologické polčasy a zlepšenia. Dávku odvodenú od telesnej hmotnosti môže byť potrebné upraviť u podvyživených pacientov alebo u pacientov s nadváhou. Predovšetkým v prípade veľkých chirurgických zákrokov je nevyhnutné starostlivo sledovať substitučnú liečbu pomocou koagulačnej analýzy (aktivita faktora VIII v plazme).

Pri použití jednostupňového testu zrážania založeného na tromboplastínovom čase (aPTT) in vitro na stanovenie aktivity faktora VIII z krvných vzoriek pacientov môžu byť výsledky aktivity faktora VIII v plazme významne ovplyvnené typom činidla aPTT aj referenčným štandardom použitým v teste. Okrem toho sa môžu vyskytnúť významné rozdiely medzi výsledkami získanými pomocou jednostupňového testu zrážania (aPTT) a chromogénneho testu podľa Európskeho liekopisu (European Pharmacopoeia, Ph. Eur). Táto skutočnosť je dôležitá najmä vtedy, ak sa zmení laboratórium, ktoré test vykonáva, alebo sa menia činidlá použité v teste.

Aktivita faktora VIII v plazme sa má sledovať u pacientov liečených AFSTYLOU pomocou chromogénneho testu alebo jednostupňového testu zrážania na určovanie podávaných dávok a frekvencie opakovaných injekcií. Výsledok chromogénneho testu najpresnejšie odráža klinický hemostatický potenciál AFSTYLY a je uprednostňovaný. Výsledok jednostupňového testu zrážania podhodnocuje hladinu aktivity faktora VIII v porovnaní s výsledkom chromogénneho testu o približne 45 %. Pri použití jednostupňového testu zrážania na určenie hladiny aktivity faktora VIII u pacienta vynásobte výsledok konverzným faktorom 2.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej liečby závisí od závažnosti nedostatku faktora VIII, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet jednotiek podávaného faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (International Units, IU), ktoré zodpovedajú štandardom Svetovej zdravotníckej organizácie (World Health Organization, WHO) pre lieky s obsahom koncentráту faktora VIII. Aktivita faktora VIII v plazme sa vyjadruje v percentách (v pomere k normálnej ľudskej plazme) alebo prednostne v medzinárodných jednotkách (v pomere k medzinárodným štandardom pre faktor VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII zodpovedá množstvu faktora VIII v jednom ml normálnej ľudskej plazmy.

Účinnosť sa stanovuje chromogénnym substrátovým testom. Hladiny faktora VIII v plazme možno sledovať pomocou chromogénneho substrátového testu alebo jednostupňového testu zrážania.

### Liečba podľa potreby

Výpočet požadovanej dávky faktora VIII vychádza z empirického zistenia, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora VIII na kg telesnej hmotnosti zvýši aktivitu faktora VIII v plazme o 2 IU/dl. Potrebná dávka sa stanoví použitím nasledovného vzorca:

Dávka (IU) = telesná hmotnosť (kg) x požadovaný vzostup faktora VIII (IU/dl alebo % normálu) x 0,5 (IU/kg na IU/dl)

Množstvo lieku, ktoré sa má podať, a frekvencia podávania sa majú vždy riadiť podľa klinickej účinnosti v jednotlivých prípadoch.

V prípade nasledovných hemoragických príhod by aktivita faktora VIII nemala v danom období klesnúť pod určenú hladinu plazmatickej aktivity (v % normálu alebo IU/dl). Nasledujúcu tabuľku možno použiť ako návod na dávkovanie pri epizódach krvácania alebo pri chirurgickom zákroku:

Stupeň krvácania/typ chirurgického zákroku	Požadovaná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia dávok (hodiny)/trvanie liečby (dni)
<u>Krvácanie</u>		
Začínajúca hemartróza, krvácanie do svalov alebo ústnej dutiny	20 – 40	Injekciu opakujte každých 12 až 24 hodín. Aspoň 1 deň, kým sa krvácanie indikované bolesťou nezastaví, alebo do zahojenia.
Rozsiahlejšie hemartrózy, krvácanie do svalov alebo hematóm	30 – 60	Injekciu opakujte každých 12 až 24 hodín počas 3 – 4 dní alebo dlhšie, kým bolesť a akútna slabosť nevymiznú.
Život ohrozujúce krvácanie	60 – 100	Opakujte injekciu každých 8 až 24 hodín, až kým ohrozenie nevymizne.
<u>Chirurgický zákrok</u>		
Menší chirurgický zákrok vrátane extrakcie zuba	30 – 60	Injekciu podávajte každých 24 hodín, najmenej 1 deň až do zahojenia.
Veľký chirurgický zákrok	80 – 100 (pred a po operácii)	Opakujte injekciu každých 8 až 24 hodín až do primeraného zahojenia rany, potom pokračujte v liečbe najmenej ďalších 7 dní na udržanie aktivity faktora VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

### Profylaxia

Odporúčaný počiatočný režim dávkovania je 20 až 50 IU/kg AFSTYLY podávanej dvakrát až trikrát týždenne. Dávkovanie sa môže upraviť na základe odpovede pacienta.

### Pediatrická populácia

Odporúčaný počiatočný režim dávkovania u detí (vo veku 0 až < 12 rokov) je 30 až 50 IU na kg AFSTYLY podávanej dvakrát až trikrát týždenne. U detí mladších ako 12 rokov sa môžu požadovať častejšie alebo vyššie dávky zohľadňujúce vyšší klírens v tejto vekovej skupine. Pre dospievajúcich vo veku 12 rokov a starších sú odporúčania dávkovania rovnaké ako pre dospelých.

### Starší pacienti

Klinické skúšania AFSTYLY nezahŕňajú pacientov starších ako 65 rokov.