

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

AFSTYLA 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

AFSTYLA 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

AFSTYLA 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

AFSTYLA 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

AFSTYLA 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

AFSTYLA 2500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

AFSTYLA 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

AFSTYLA 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 250 i.e. rekombinantnega, enoverižnega koagulacijskega faktorja VIII (enoverižni rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonstituciji z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 100 i.e./ml enoverižnega rVIII.

AFSTYLA 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 500 i.e. rekombinantnega, enoverižnega koagulacijskega faktorja VIII (enoverižni rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonstituciji z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 200 i.e./ml enoverižnega rVIII.

AFSTYLA 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 1000 i.e. rekombinantnega, enoverižnega koagulacijskega faktorja VIII (enoverižni rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonstituciji z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 400 i.e./ml enoverižnega rVIII.

AFSTYLA 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 1500 i.e. rekombinantnega, enoverižnega koagulacijskega faktorja VIII (enoverižni rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonstituciji s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 300 i.e./ml enoverižnega rVIII.

AFSTYLA 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 2000 i.e. rekombinantnega, enoverižnega koagulacijskega faktorja VIII (enoverižni rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonstituciji s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 400 i.e./ml enoverižnega rVIII.

AFSTYLA 2500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 2500 i.e. rekombinantnega, enoverižnega koagulacijskega faktorja VIII (enoverižni rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonstituciji s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 500 i.e./ml enoverižnega rVIII.

AFSTYLA 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Ena viala vsebuje nominalno 3000 i.e. rekombinantnega, enoverižnega koagulacijskega faktorja VIII (enoverižni rVIII, INN = lonoktokog alfa). Po rekonstituciji s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje 600 i.e./ml enoverižnega rVIII.

Aktivnost (i.e.) je določena po Evropski farmakopeji s kromogenim preskusom. Specifična aktivnost zdravila AFSTYLA je 7400 - 16000 i.e./mg proteinov.

AFSTYLA je enoverižni rekombinantni humani faktor VIII, proizveden v ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO). Je konstrukt, v katerem so bili odstranjeni večina domene B, ki je prisotna v divjem tipu faktorja VIII polne dolžine, in 4 aminokisliline sosednje kislinske domene a3 (aminokisliline 765 do 1652 faktorja VIII polne dolžine).

Z novo oblikovano povezavo težke in lahke verige faktorja VIII nastane novo mesto za N-glikozilacijo. Ker je bilo odstranjeno cepitveno mesto za furin, prisotno pri divjem tipu faktorja VIII med domeno B in domeno a3, je zdravilo AFSTYLA izraženo kot enoverižna molekula faktorja VIII.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

AFSTYLA 250, 500 in 1000 i.e. (2,5 ml vehikla)
Ena viala vsebuje 17,5 mg (0,76 mmol) natrija.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 in 3000 i.e. (5 ml vehikla)
Ena viala vsebuje 35 mg (1,52 mmol) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Bel ali rahlo rumen prašek ali drobljiva snov in bister, brezbarven vehikel za raztopino za injiciranje.

pH: 6,6-7,3

Osmolalnost: 500 – 600 mOsm/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in profilaksa krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII).

Zdravilo AFSTYLA se lahko uporablja za vse starostne skupine.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika, izkušenega v zdravljenju hemofilije.

Spremljanje zdravljenja

Med potekom zdravljenja je priporočljivo ustrezno določanje ravni faktorja VIII, kot vodilo za določanje odmerka in pogostosti ponavljajočih se injekcij. Posamezni bolniki se lahko med seboj razlikujejo pri svojem odzivu na faktor VIII, kar se kaže z različnimi razpolovnimi dobami in različnimi ravnmi povrnitve aktivnosti. Odmerek, ki temelji na telesni masi, je morda treba prilagoditi pri bolnikih s prenizko ali prekomerno telesno maso. Zlasti pri velikih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja z analizo koagulacije (aktivnosti faktorja VIII v plazmi).

Pri določanju aktivnosti faktorja VIII v krvi bolnikov z *in vitro* enostopenjskim testom strjevanja na osnovi aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ), lahko na aktivnost faktorja VIII v plazmi pomembno vplivata tako vrsta reagenta za aPTČ kot tudi referenčni standard, ki se uporablja v

testu. Prav tako lahko pride do znatnih razlik med rezultati preskusa, pridobljenih z enostopenjskim preskusom strjevanja na osnovi parcialnega tromboplastinskega časa, in kromogenim preskusom po Evropski farmakopeji. To je zlasti pomembno pri menjavi laboratorija in/ali reagentov, ki se uporabljajo v testu.

Plazemsko aktivnost faktorja VIII pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo AFSTYLA, je treba spremljati bodisi s kromogenim preskusom bodisi z enostopenjskim preskusom strjevanja, kot vodilo za določanje odmerka in pogostnosti ponavljajočih se injekcij. Rezultat kromogenega preskusa najbolj natančno odraža klinični hemostatični potencial zdravila AFSTYLA in je najustreznejši. V primerjavi z rezultatom kromogenega preskusa daje merjenje z enostopenjskim preskusom strjevanja prenizko oceno aktivnosti faktorja VIII in sicer za približno 45 %. Če se uporablja enostopenjski preskus strjevanja, je treba za izmero aktivnosti faktorja VIII pri bolniku rezultat pomnožiti s pretvorbenim faktorjem 2.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Število danih enot faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na trenutni WHO standard koncentrata za zdravila s faktorjem VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena bodisi kot odstotek (glede na normalno humano plazmo) bodisi preferenčno v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem ml normalne humane plazme.

Jakost zdravila se določa s preskusom s kromogenim substratom.

Ravni faktorja VIII v plazmi je mogoče spremljati bodisi s preskusom s kromogenim substratom bodisi z enostopenjskim testom strjevanja.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da 1 mednarodna enota (i.e.) faktorja VIII na kg telesne mase zviša aktivnost faktorja VIII v plazmi za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje formule:

Odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeni dvig faktorja VIII (i.e./dl ali % normalne vrednosti) x 0,5 (i.e./kg na i.e./dl)

Uporabljena količina zdravila in pogostnost uporabe naj bosta vedno usmerjena v klinično učinkovitost pri vsakem posameznem bolniku.

V primeru spodaj navedenih vrst krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno raven aktivnosti v plazmi (v % normalne vrednosti ali i.e./dl) v določenem obdobju.

Naslednjo preglednico lahko uporabimo kot vodilo odmerjanja pri epizodah krvavitev in kirurških posegih:

Stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	Potrebna raven faktorja VIII (%) (i.e./dl)	Pogostnost odmerkov (ure) /trajanje zdravljenja (dnevi)
<u>Krvavitvev</u>		
Začetna hemartroza, krvavitvev v mišico ali krvavitvev v ustni votlini	20 - 40	Ponovite injiciranje vsakih 12 do 24 ur. Vsaj 1 dan, dokler krvavitvev, sodeč po bolečini, ni zaustavljena ali ne pride do zaceljenja.
Obsežnejša hemartroza, krvavitvev v mišico ali hematoma	30 - 60	Ponovite injiciranje vsakih 12 do 24 ur 3 - 4 dni ali več, dokler bolečina in akutna nezmožnost ne izzvenita.
Življenjsko nevarne krvavitve	60 - 100	Ponovite injiciranje vsakih 8 do 24 ur, dokler nevarnost ne preneha.
<u>Kirurški poseg</u>		
Manjši kirurški poseg, vključno z izdrtjem zoba	30 - 60	Injicirajte vsakih 24 ur vsaj 1 dan, dokler ne pride do zaceljenja.
<u>Večji kirurški poseg</u>	80 - 100 (pred in po operaciji)	Ponovite injiciranje vsakih 8 do 24 ur do zaceljenja rane; zatem naj zdravljenje traja še vsaj naslednjih 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII na 30 % - 60 % (i.e./dl).

Profilaksa

Priporočeni začetni režim odmerjanja je 20 do 50 i.e zdravila AFSTYLA na kilogram telesne mase, 2 do 3-krat na teden. Ta režim je mogoče prilagoditi glede na odziv bolnika.

Pediatrična populacija

Priporočeni začetni režim odmerjanja pri otrocih (starih 0 do <12 let) je 30 do 50 i.e. zdravila AFSTYLA na kilogram telesne mase, 2- do 3-krat na teden. Pri otrocih, starih <12 let, so lahko potrebni pogostejši ali večji odmerki, zaradi višjega očistka v tej starostni skupini.

Pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, so priporočeni odmerki enaki kot pri odraslih (glejte poglavje 5.2).

Starejši

V klinične študije zdravila AFSTYLA niso bile vključene osebe, starejše od 65 let.

Način uporabe

Intravenska uporaba.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Rekonstituirano zdravilo je treba injicirati počasi, s hitrostjo, udobno za bolnika, do največ 10 ml/min.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Dokazana alergijska reakcija na proteine hrčka.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivost

Možne so preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa po uporabi zdravila AFSTYLA. Zdravilo vsebuje sledove proteinov hrčka. Če se pojavijo simptomi preobčutljivosti, moramo bolnikom svetovati, da nemudoma prenehajo z uporabo zdravila in se posvetujejo s svojim zdravnikom. Bolnike moramo poučiti o zgodnjih znakih preobčutljivostnih reakcij, ki vključujejo koprivnico, generalizirano urtikarijo, tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, hipotenzijo ter anafilaksijo.

Pri bolnikih, pri katerih so se že kdaj pojavile preobčutljivostne reakcije, je treba razmisliti o ustrezni premedikaciji.

V primeru šoka je treba začeti s standardnimi medicinskimi postopki za šok.

Zaviralci

Nastanek protiteles, ki nevtralizirajo faktor VIII (zaviralci), je znan zaplet pri zdravljenju posameznikov s hemofilijo A. Ti zaviralci so ponavadi imunoglobulini IgG, ki zavirajo prokoagulantno delovanje faktorja VIII, njihovo količino pa določamo v enotah Bethesda (B.e.) na ml plazme z uporabo prilagojenega testa. Tveganje za nastanek zaviralcev je odvisno od resnosti bolezni in izpostavljenosti faktorju VIII – največje je v prvih 50 dneh izpostavljenosti, vendar se nadaljuje vse življenje, čeprav je tveganje manj pogosto.

Klinični pomen nastanka zaviralcev je odvisen od titra zaviralca, pri čemer zaviralci z nizkim titrom pomenijo manjše tveganje za nezadosten klinični odziv kot zaviralci z visokim titrom.

V splošnem je treba vse bolnike, zdravljenе z zdravili s koagulacijskim faktorjem VIII, skrbno spremljati glede nastanka zaviralcev z ustreznim kliničnim opazovanjem in z laboratorijskimi testi. Če aktivnost faktorja VIII ne doseže pričakovane ravni v plazmi ali če krvavitve z ustreznim odmerkom ne zaustavite, morate opraviti test prisotnosti zaviralca faktorja VIII. Pri bolnikih z veliko koncentracijo zaviralca zdravljenje s faktorjem VIII morda ne bo učinkovito, zato je treba razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Obravnavo takih bolnikov mora voditi zdravnik z izkušnjami z zdravljenjem hemofilije in zaviralci faktorja VIII..

Spremljanje laboratorijskih testov

Če se uporablja enostopenjski preskus strjevanja, je treba za izmero aktivnosti faktorja VIII pri bolniku rezultat pomnožiti s pretvorbenim faktorjem 2. (glejte poglavje 4.2).

Srčno-žilni dogodki

Pri bolnikih z obstoječimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja lahko nadomestna terapija s faktorjem VIII poveča srčno-žilno tveganje.

Zapleti, povezani z uporabo katetra

Če je potreben centralni venski kateter (CVK), je treba upoštevati tveganja, povezana z zapleti s CVK, vključno z lokalnimi okužbami, bakteriemijo in trombozo na mestu katetrizacije.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje do 35,0 mg natrija na vialo, kar je enako 1,8% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Pediatrična populacija

Navedena opozorila in previdnostni ukrepi veljajo za odrasle in otroke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni poročil o medsebojnem delovanju zdravil humanega koagulacijskega faktorja VIII z drugimi zdravili

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Študije na živalih o vplivu na sposobnost razmnoževanja s faktorjem VIII niso bile opravljene. Na podlagi redke pojavnosti hemofilije A pri ženskah, podatki o izkušnjah glede uporabe faktorja VIII med nosečnostjo in dojenjem niso na voljo. Zato se lahko faktor VIII uporablja med nosečnostjo in dojenjem le, če je jasno indicirano.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo AFSTYLA nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V redkih primerih so pri uporabi zdravil s faktorjem VIII opazili preobčutljivostne ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu injiciranja zdravila, mrzlico, pordelost, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsih, ščemenje, bruhanje in piskajoče dihanje), ki so v nekaterih primerih napredovale do hude anafilaksije (vključno s šokom).

Pri bolnikih s hemofilijo A, zdravljenih s faktorjem VIII, vključno z zdravilom AFSTYLA, lahko pride do nastanka nevtralizirajočih protiteles (zaviralcev). Pri nastanku teh zaviralcev se stanje lahko kaže kot nezadosten klinični odziv. V takih primerih priporočamo, da se obrnete na specialistični center za zdravljenje hemofilije.

Preglednica neželenih učinkov

Spodnja preglednica je pripravljena v skladu s klasifikacijo organskih sistemov MedDRA (organski sistem in najustreznejši izraz). Pogostnosti v spodnji preglednici so bile opažene v zaključenih kliničnih študijah pri predhodno zdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A.

Pogostnosti so bile ocenjene na podlagi bolnikov z naslednjimi dogovorjenimi izrazi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA Standardna klasifikacija po organskih sistemih	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zaviranje faktorja VIII	občasni (PZB)* zelo pogosti (PNB)*
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	pogosti
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
	parestezija	pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti
	eritem	občasni
	pruritus	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	pogosti
	bolečina na mestu injiciranja	občasni
	mrzlica	občasni
	občutek vročine	občasni

*Pogostnost temelji na študijah z vsemi zdravili s FVIII, ki so vključevale bolnike s hudo hemofilijo A. PZB = predhodno zdravljeni bolniki, PNB = predhodno nezdravljeni bolniki.

Pediatrična populacija

Starostno specifičnih razlik pri neželenih učinkih med otroci in odraslimi osebami niso opazili.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V zaključenih kliničnih preskušanjih je pri bolniku, ki je prejel več kot dvojni predpisani odmerek zdravila AFSTYLA, prišlo do omotičnosti, občutka vročine in srbenja, kar pa naj ne bi bilo povezano z zdravilom AFSTYLA, temveč bolj verjetno s sočasno uporabo analgetika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, koagulacijski faktor VIII
Oznaka ATC: B02BD02

Mehanizem delovanja

Zdravilo AFSTYLA (INN: lonoktokog alfa) je rekombinantni humani protein, ki nadomešča manjkajoči koagulacijski faktor VIII, potreben za učinkovito hemostazo. Zdravilo AFSTYLA je enoverižni polipeptid z okrnjeno domeno B, ki omogoča kovalentno povezavo med težko in lahko verigo faktorja VIII. Zdravilo AFSTYLA je izkazalo večjo afiniteto vezave na von Willebrandov faktor (VWF) v primerjavi z rFVIII s polno dolžino. VWF stabilizira faktor VIII in ga varuje pred razgradnjo. Zaporedje aminokislin je pri aktiviranemu zdravilu AFSTYLA identično kot pri endogenemu faktorju VIIIa.

Farmakodinamični učinki

Kompleks faktorja VIII/von Willebrandovega faktorja je sestavljen iz dveh molekul (faktor VIII in von Willebrandov faktor) z različnimi fiziološkimi funkcijami. Po injiciranju bolniku s hemofilijo se faktor VIII v krvnem obtoku veže na von Willebrandov faktor. Aktivirani faktor VIII deluje kot kofaktor za aktivirani faktor IX in pospešuje pretvorbo faktorja X v aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvarja protrombin v trombin. Trombin pretvarja fibrinogen v fibrin, ki omogoča nastanek krvnega strdka.

Hemofilija A je na kromosom X vezana dedna motnja strjevanja krvi, ki nastane zaradi zmanjšane koncentracije faktorja VIII in povzroči obilne krvavitve v sklepe, mišice ali notranje organe, bodisi spontane ali kot posledica nezgode ali kirurške travme. Z nadomestnim zdravljenjem povečamo plazemsko koncentracijo faktorja VIII in tako omogočimo začasno odpravo pomanjkanja tega faktorja in zmanjšamo nagnjenost bolnika h krvavitvam.

Klinična učinkovitost in varnost

Odrasli in mladostniki, stari 12 - 65 let

V študiji 1001 so ugotavljali učinkovitost in varnost preprečevanja krvavitev pri profilaktični uporabi, učinkovitost hemostaze pri obvladovanju krvavitev in med perioperativnim obvladovanjem krvavitev. V študijo je bilo vključenih 175 predhodno zdravljenih bolnikov (starih od 12 do 65 let) s hudo hemofilijo A (vključena je bila 1 oseba > 60 let), ki so imeli skupno 14.306 ED (ED - *exposure days, št. dni izpostavljenosti*) enoverižnemu rVIII. Pri nobenem bolniku se ni razvil inhibitor, prav tako ni pri nobenem prišlo do anafilaktične reakcije.

Profilaksa: 146 preiskovancev je prejelo profilaktično zdravljenje (mediana letnega deleža krvavitev (ABR – *annual bleeding rate*), 1,14 (interkvartilni razpon: 0,0, 4,2)), 79 (54 %) jih je

prejemalo profilakso 3-krat na teden, 47 (32 %) pa 2-krat na teden. Bolniki v kraku s profilakso 2-krat in 3-krat na teden so prejeli mediana odmerka 35 in 30 i.e./kg na injekcijo, mediana letna poraba pri vseh režimih profilakse je znašala 4.283 i.e./kg na leto.

Zdravljenje krvavitve: Od skupno 848 epizod krvavitve, opaženih med časom trajanja študije 1001, jih je bilo 93,5% obvladanih z 2 injekcijama ali manj. Mediana odmerka za zdravljenje epizode krvavitve je bila 34,7 i.e./kg.

Perioperativno obvladovanje (kirurška profilaksa): V študiji 1001 je bilo opravljenih in ocenjenih skupno 16 večjih kirurških posegov pri 13 preiskovancih. Učinkovitost hemostaze enoverižnega rVIII v kirurški profilaksi je bila ocenjena kot odlično ali kot dobro pri vseh kirurških posegih. Otroci <18 let niso bili vključeni v kirurško populacijo.

Pediatrična populacija <12 let

V študijo 3002 je bilo vključenih skupno 84 predhodno zdravljenih bolnikov, starih <12 let (35 starih <6 let in 49 starih od 6 do <12 let). Udeleženci študije so skupno zbrali 5.239 ED enoverižnemu rVIII. Pri nobenem bolniku se ni razvil inhibitor, prav tako ni pri nobenem prišlo do anafilaktične reakcije.

Individualizirani profilaktični režim: Od 81 bolnikov na profilaktičnem režimu (opažena mediana ABR 3,69 (interkvartilni razpon: 0,00, 7,20)) jih je 43 (53 %) prejemalo profilakso 2-krat na teden in 25 (31 %) pa 3-krat na teden. Bolniki v kraku s profilakso 2-krat in 3-krat na teden so prejeli mediana odmerka 35 in 32 i.e./kg na injekcijo oziroma mediano letno porabo pri vseh režimih profilakse 4.109 i.e./kg na leto.

Zdravljenje krvavitve: Od 347 epizod krvavitve, opaženih v času trajanja študije 3002, so 95,7 % epizod krvavitve obvladali z dvema injekcijama ali manj. Mediana odmerka, uporabljenega za zdravljenje epizode krvavitve, je bila 27,6 i.e./kg.

Razširitvena klinična študija 3001 je vključevala 222 predhodno zdravljenih bolnikov (PTP - previously treated patients) (67 bolnikov < 12 let). Povprečno število (SD) ED (dnevi izpostavljenosti) za PTP v tej študiji je bilo 341,9 (135,48). Skupno 212 udeležencev (95,5%) je doseglo > 100 ED. V tej razširitvi študije niso bili ugotovljeni nobeni dodatni varnostni signali ali pomisleki.

Učinkovitost je bila primerljiva s poročili iz predhodnih študij.

Predhodno nezdravljeni bolniki (PUP- Previously untreated patients)

V študijo 3001 je bilo vključenih skupno 24 PUP z mediano starostjo 1,0 let (razpon: 0 do 5 let). Udeleženci v študiji so dosegli skupno 5909 ED z učinkovino enoverižni rVIII (povprečno (SD): 245,5 (161,56) ED).

Individualna profilaksa: Skupno 23 PUP je v času študije prejemalo zdravilo po profilaktičnem režimu (11 jih je zamenjalo režim jemanja zdravila po potrebi). V času profilakse je bila ABR (letna stopnja krvavitve) 1,84 (razpon: 0,0 do 23,6), povprečni AsBR (letna stopnja spontane krvavitve) je bil 0,88 (razpon: 0,0 do 19,7).

Zdravljenje krvavitve: Od 315 opazovanih zdravljenj krvavitve (ena večja krvavitve) jih je bilo 88,9% pod nadzorom po dveh ali manj injekcijah.

Podatki o indukciji imunske tolerance (ITI - Immune Tolerance Induction) so bili zbrani pri bolnikih s hemofilijo A, pri katerih so se razvili zaviralci FVIII.

Upoštevajte, da letna stopnja krvavitve (ABR – annualized bleeding rate) ni primerljiva med različnimi koncentracijami faktorjev in med različnimi kliničnimi študijami.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Odrasli

Farmakokinetiko zdravila AFSTYLA so ovrednotili pri 81 predhodno zdravljenih odraslih osebah, starih od 18 do 60 let, z diagnozo hude hemofilije A s faktorjem VIII <1 %, po intravenskem injiciranju odmerka 50 i.e./kg.

Farmakokinetični parametri so temeljili na aktivnosti faktorja VIII v plazmi, izmerjeni s preskusom s kromogenim substratom (glede razlike v aktivnosti faktorja VIII, določeni z enostopenjskim preskusom strjevanja, glejte poglavje 4.2). Farmakokinetični profil, ki je bil ponovno ocenjen 3 do 6 mesecev po začetni oceni farmakokinetičnega profila, je bil primerljiv s farmakokinetičnim profilom, dobljenem po prvem odmerku.

Farmakokinetični parametri po enkratni injekciji zdravila AFSTYLA v odmerku 50 i.e./kg – preskus s kromogenim substratom:

Farmakokinetični parametri	enoverižni rVIII 50 i.e./kg (N=81) Povprečje (CV%) Mediana (Min, Max)
IR (i.e./dl)/(i.e./kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868, 2,90)
C _{max} (i.e./dl)	106 (18,1) 106 (62,4, 151)
AUC _{0-inf} (i.e.*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 = povrnitev aktivnosti (*incremental recovery*), zabeležena 30 minut po injiciranju; C_{max} = najvišja koncentracija, AUC_{0-inf} = površina pod krivuljo aktivnosti faktorja VIII v odvisnosti od časa, ekstrapolirana na neskončnost; t_{1/2} = razpolovni čas; MRT = povprečni čas prisotnosti v krvnem obtoku (*mean residence time*); CL = očistek, prilagojen na telesno maso, z N = 80; V_{ss} = na telesno maso prilagojen volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja. Vrednosti IR in C_{max} so bile prilagojene glede na izhodišče, medtem ko preostali parametri niso bili prilagojeni glede na izhodiščne vrednosti z N = 81.

Pediatrična populacija

Farmakokinetične parametre zdravila AFSTYLA so ovrednotili pri 10 predhodno zdravljenih mladostnikih (starih 12 do <18 let) in 39 predhodno zdravljenih otrocih (starih 1 do <12 let) po intravenskem injiciranju enkratnega odmerka 50 i.e./kg. Vsi bolniki so imeli diagnozo hude hemofilije A s faktorjem VIII <1 %.

Farmakokinetični parametri so temeljili na aktivnosti faktorja VIII v plazmi, izmerjeni s preskusom s kromogenim substratom (glede razlike v aktivnosti faktorja VIII, določeni z enostopenjskim preskusom strjevanja, glejte poglavje 4.2).

Primerjava farmakokinetičnih parametrov po starostnih skupinah po enkratni injekciji zdravila AFSTYLA v odmerku 50 i.e./kg - kromogeni preskus:

Farmakokinetični parametri	1 do <6 let (N=20)	6 do <12 let (N=19)	12 do <18 let (N=10)
	Povprečje (CV%) Mediana (Min, Max)	Povprečje (CV%) Mediana (Min, Max)	Povprečje (CV%) Mediana (Min, Max)
IR (i.e./dl)/(i.e./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} (i.e./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} (i.e.*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 = povrnitev aktivnosti, zabeležena 30 minut po injiciranju za preiskovance, stare 12 do < 18 let, in 60 minut po injiciranju za preiskovance, stare 1 do < 12 let; C_{max} = najvišja koncentracija, AUC = površina pod krivuljo aktivnosti faktorja VIII v odvisnosti od časa, ekstrapolirana na neskončnost; t_{1/2} = razpolovni čas; MRT = povprečni čas prisotnosti v krvnem obtoku; CL = očistek, prilagojen na telesno maso; V_{ss} = na telesno maso prilagojeni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja. Vrednosti IR in C_{max} so bile prilagojene glede na izhodišče, medtem ko preostali parametri niso bili prilagojeni glede na izhodiščne vrednosti.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnih in ponavljajočih odmerkih, lokalnega prenašanja in trombogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

Vehikel:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavjih 2 in 6.5.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji so kemijsko in fizikalno obstojnost med uporabo dokazali za 48 ur pri sobni temperaturi (pod 25 °C). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Znotraj datuma roka uporabnosti, ki je odtisnjen na škatli in nalepki na viali, lahko zdravilo AFSTYLA shranjujete pri sobni temperaturi, do 25 °C, za eno obdobje do 3 mesecev. Ko je zdravilo vzeto iz hladilnika, ga ne smete vrniti nazaj v hladilnik. Začetek shranjevanja zdravila na sobni temperaturi zabeležite na škatlo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

AFSTYLA 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (250 i.e.) v 6 ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), oranžno okroglo ploščico (plastična) in zeleno črtasto zaporko (aluminijasta).

2,5 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

AFSTYLA 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (500 i.e.) v 6 ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), modro okroglo ploščico (plastična) in zeleno črtasto zaporko (aluminijasta).

2,5 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

AFSTYLA 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (1000 i.e.) v 6 ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), zeleno okroglo ploščico (plastična) in zeleno črtasto zaporko (aluminijasta).

2,5 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

AFSTYLA 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (1500 i.e.) v 10 ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), turkizno okroglo ploščico (plastična) in zeleno črtasto zaporko (aluminijasta).

5 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

AFSTYLA 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (2000 i.e.) v 10 ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), vijolično okroglo ploščico (plastična) in zeleno črtasto zaporko (aluminijasta).

5 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

AFSTYLA 2500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (2500 i.e.) v 10 ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), svetlo sivo okroglo ploščico (plastična), in zeleno črtasto zaporko (aluminijasta).

5 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

AFSTYLA 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Prašek (3000 i.e.) v 10 ml viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), rumeno okroglo ploščico (plastična) in zeleno črtasto zaporko (aluminijasta).

5 ml vehikla v viali (steklo tipa I) z zamaškom (gumijast), okroglo ploščico (plastična) in zaporko (aluminijasta).

Pakiranja

Vsebina enega pakiranja z 250, 500 ali 1000 i.e.:

1 viala s praškom

1 viala z 2,5 ml vode za injekcije

1 pripomoček za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (5 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

Vsebina enega pakiranja s 1500, 2000, 2500 ali 3000 i.e.:

1 viala s praškom

1 viala s 5 ml vode za injekcije

1 pripomoček za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.


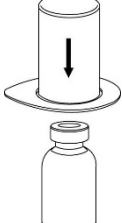
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom


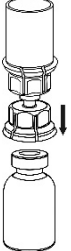
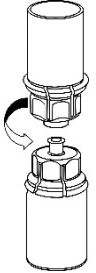
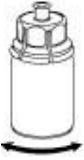

Splošna navodila

- Raztopina mora biti brezbarvna, bistra ali nekoliko opalescentna. Po filtraciji/izsesanju (glejte spodaj) pred dajanjem preverite videz rekonstituiranega zdravila, da raztopina ne vsebuje delcev in da ni obarvana.
- Ne uporabljajte vidno motnih raztopin ali raztopin, ki še vedno vsebujejo kosmiče ali delce.
- Rekonstitucijo in izsesanje izvajajte pod aseptičnimi pogoji.

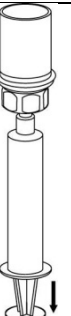
Rekonstitucija in dajanje

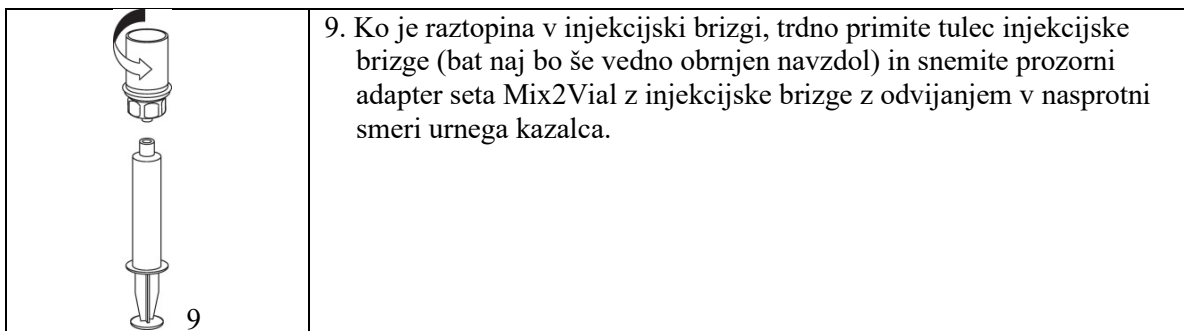
Vehikel segrejte na sobno temperaturo. Prepričajte se, da sta zunanji zaščitni zaporki vial s praškom in vial z vehiklom odstranjeni, zamaška pa obrisana z aseptično raztopino in osušena še pred odprtjem zavoja Mix2Vial.

	1. Odprite pripomoček Mix2Vial tako, da odlepите pokrov. Ne odstranite Mix2Vial iz pretisnega omota!
	2. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto podlago in jo trdno držite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in porinite konico modrega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vial z vehiklom.

 <p>3</p>	<p>3. Previdno odstranite pretisni omot s seta Mix2Vial, tako da ga primete za obod in potegnete navpično navzgor. Glejte, da odstranite le pretisni omot in ne tudi seta Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Postavite vialo s praškom na ravno in trdno podlago. Obrnite vialo vehikla, na katero je pritrjen set Mix2Vial, in porinite konico prozornega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek viala s praškom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo s praškom.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Z eno roko primete set Mix2Vial na tisti strani, kjer je viala s praškom, z drugo pa na strani vehikla in z odvijanjem v nasprotni smeri urinega kazalca previdno razstavite set na dva dela. Zavržite vialo vehikla skupaj z modrim adapterjem, pritrjenim na Mix2Vial.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Nalahno vrtite vialo z zdravilom skupaj s pritrjenim prozornim adapterjem, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Vsrkajte zrak v prazno sterilno injekcijsko brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, priključite injekcijsko brizgo na »Luerjev zaklop« na setu Mix2Vial s privijanjem v smeri urinega kazalca. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.</p>

Izsesanje in dajanje

 <p>8</p>	<p>8. Medtem ko pritiskate na bat injekcijske brizge, obrnite sistem na glavo in nato posesajte raztopino v brizgo, tako da počasi izvlečete bat.</p>
--	---



Za injiciranje zdravila AFSTYLA je priporočeno uporabiti priloženi set za dajanje, saj je lahko sicer zdravljenje neuspešno zaradi adsorpcije faktorja VIII na notranje površine nekaterih vrst opreme za injiciranje.

Paziti je treba, da kri ne vstopi v brizgo, napolnjeno z zdravilom, saj obstaja tveganje, da kri v brizgi koagulira in bi fibrinski strdek lahko aplicirali bolniku.

Raztopine zdravila AFSTYLA ne smemo redčiti.

Rekonstituirano raztopino je treba dati po ločeni liniji za injiciranje/infundiranje ter injicirati počasi intravensko, s hitrostjo udobno za bolnika, do največ 10 ml/min.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. januar 2017
Datum zadnjega podaljšanja: 20. avgust 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 250 i.e.

1. IME ZDRAVILA

AFSTYLA 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

lonoktokog alfa 250 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom: 250 i.e. lonoktokoga alfa (100 i.e./ml po rekonstituciji)

1 viala z 2,5 ml vode za injekcije

1 pripomoček za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (5 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Lahko shranjujete pri sobni temperaturi do 25°C za eno 3-mesečno obdobje.
Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1158/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

AFSTYLA 250 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom 250 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AFSTYLA 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 500 i.e.

1. IME ZDRAVILA

AFSTYLA 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

lonoktokog alfa 500 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom: 500 i.e. lonoktokoga alfa (200 i.e./ml po rekonstituciji)

1 viala z 2,5 ml vode za injekcije

1 pripomoček za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (5 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Lahko shranjujete pri sobni temperaturi do 25°C za eno 3-mesečno obdobje.

Viale shranjujte v zunanji obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1158/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

AFSTYLA 500 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom 500 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AFSTYLA 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 1000 i.e.

1. IME ZDRAVILA

AFSTYLA 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

lonoktokog alfa 1000 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom: 1000 i.e. lonoktokoga alfa (400 i.e./ml po rekonstituciji)

1 viala z 2,5 ml vode za injekcije

1 pripomoček za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (5 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Lahko shranjujete pri sobni temperaturi do 25°C za eno 3-mesečno obdobje.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1158/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

AFSTYLA 1000 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom 1000 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AFSTYLA 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 1500 i.e.

1. IME ZDRAVILA

AFSTYLA 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

lonoktokog alfa 1500 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom: 1500 i.e. lonoktokoga alfa (300 i.e./ml po rekonstituciji)

1 viala s 5 ml vode za injekcije

1 pripomoček za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Lahko shranjujete pri sobni temperaturi do 25°C za eno 3-mesečno obdobje.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1158/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

AFSTYLA 1500 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom 1500 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AFSTYLA 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 2000 i.e.

1. IME ZDRAVILA

AFSTYLA 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

lonoktokog alfa 2000 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom: 2000 i.e. lonoktokoga alfa (400 i.e./ml po rekonstituciji)

1 viala s 5 ml vode za injekcije

1 pripomoček za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Lahko shranjujete pri sobni temperaturi do 25°C za eno 3-mesečno obdobje.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1158/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

AFSTYLA 2000 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom 2000 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AFSTYLA 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 2500 i.e.

1. IME ZDRAVILA

AFSTYLA 2500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

lonoktokog alfa 2500 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom: 2500 i.e. lonoktokoga alfa (500 i.e./ml po rekonstituciji)

1 viala s 5 ml vode za injekcije

1 pripomoček za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Lahko shranjujete pri sobni temperaturi do 25°C za eno 3-mesečno obdobje.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1158/006

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

AFSTYLA 2500 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom 2500 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AFSTYLA 2500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla 3000 i.e.

1. IME ZDRAVILA

AFSTYLA 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

lonoktokog alfa 3000 i.e.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Druge sestavine: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

1 viala s praškom: 3000 i.e. lonoktokoga alfa (600 i.e./ml po rekonstituciji)

1 viala s 5 ml vode za injekcije

1 pripomoček za prenos s filtrom 20/20

Ena notranja škatla vsebuje:

1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za intravensko uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte.

Lahko shranjujete pri sobni temperaturi do 25°C za eno 3-mesečno obdobje.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/16/1158/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

AFSTYLA 3000 i.e.

17. EDINSTVENA OZNAKA - DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Viala s praškom 3000 i.e.

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

AFSTYLA 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa
za intravensko uporabo

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

Nalepka za vialo z vehiklom z 2,5 ml in 5 ml

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Voda za injekcije

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2,5 ml [za rekonstitucijo jakosti 250/500/1000 i.e.]

5 ml [za rekonstitucijo jakosti 1500/2000/2500/3000 i.e.]

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

škatla s setom za dajanje (notranja škatla)

1. IME ZDRAVILA

Set za dajanje

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

AFSTYLA 250 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
AFSTYLA 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
AFSTYLA 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
AFSTYLA 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
AFSTYLA 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
AFSTYLA 2500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
AFSTYLA 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
lonoktokog alfa (rekombinantni, enoverižni koagulacijski faktor VIII)

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas ali vašega otroka pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno ali vašemu otroku in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo AFSTYLA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok uporabili zdravilo AFSTYLA
3. Kako uporabljati zdravilo AFSTYLA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila AFSTYLA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo AFSTYLA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo AFSTYLA je zdravilo, ki vsebuje humani faktor VIII za strjevanje (koagulacijo) krvi, pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK. Učinkovina zdravila AFSTYLA je lonoktokog alfa.

Zdravilo AFSTYLA se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII). Faktor VIII je beljakovina, potrebna za strjevanje krvi. Bolnikom s hemofilijo A manjka ta faktor, zato se jim kri ne strjuje tako hitro, kot bi se morala, in zato imajo povečano verjetnost za krvavitve. Zdravilo AFSTYLA deluje tako, da nadomesti manjkajoči faktor VIII pri bolnikih s hemofilijo A in omogoči normalno strjevanje njihove krvi.

Zdravilo AFSTYLA se lahko uporablja za vse starostne skupine.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vi ali vaš otrok uporabili zdravilo AFSTYLA

Ne uporabljajte zdravila AFSTYLA

- Če je bolnik, ki je prej zdravilo AFSTYLA, imel alergijsko reakcijo na zdravilo AFSTYLA ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- Če je bolnik, ki je prejel zdravilo AFSTYLA, alergičen na beljakovine hrčka.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Pomembno je, da si vedno zabeležite številko serije zdravila AFSTYLA. Torej si vsakič, ko prejmete novo škatlico zdravila AFSTYLA, zapišite datum prejetja in številko serije (ki se nahaja na škatli za oznako »Lot«) ter te informacije hranite na varnem.

Pred začetkom uporabe zdravila AFSTYLA se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Možne so alergijske (preobčutljivostne) reakcije. Zdravilo vsebuje sledi beljakovin hrčka (glejte tudi podpoglavje "Ne uporabljajte zdravila AFSTYLA"). **Če se pojavijo simptomi alergijskih reakcij, nemudoma prenehajte z uporabo zdravila in pokličite zdravnika.** Zdravnik vas bo poučil o zgodnjih znakih alergijskih reakcij. Ti vključujejo koprivnico, kožne izpuščaje po vsem telesu, tiščanje v prsih, piskanje v pljučih, padec krvnega tlaka ter anafilaksijo (resno alergijsko reakcijo, ki povzroči hude težave z dihanjem in omotico).
- Nastanek **zaviralcev** (protiteles) je znan zaplet, ki se lahko pojavi med zdravljenjem z vsemi zdravili s faktorjem VIII. Zaradi teh zaviralcev, zlasti v visokih koncentracijah, zdravilo ne deluje več pravilno. Vas ali vašega otroka bodo zato skrbno spremljali glede nastanka zaviralcev. Če krvavitev pri vas ali vašem otroku z zdravilom AFSTYLA ni obvladana, morate to nemudoma povedati zdravniku.
- Če so vam ali vašemu otroku povedali, da imate bolezen srca ali da pri vas obstaja tveganje za bolezen srca, o tem obvestite zdravnika ali farmacevta.
- Če je za injiciranje zdravila AFSTYLA uporabljen centralni venski kateter (CVK), mora zdravnik upoštevati možnost zapletov, vključno z lokalnimi okužbami, prisotnostjo bakterij v krvi (bakteriemijo) in nastankom krvnega strdka (trombozo) v krvni žili na mestu vstavitve katetra ter se posvetovati z vami.

Druga zdravila in zdravilo AFSTYLA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo AFSTYLA uporabljamo med nosečnostjo in dojenjem le, če je nujno potrebno.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo AFSTYLA nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo AFSTYLA vsebuje natrij

Zdravilo AFSTYLA vsebuje do 35,0 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) v vsaki viali. To je enako 1,8 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

3. Kako uporabljati zdravilo AFSTYLA

Vaše zdravljenje mora nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj strjevanja krvi.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek

Količina zdravila AFSTYLA, ki ga morate vzeti vi ali vaš otrok, in trajanje zdravljenja sta odvisna od:

- resnosti vaše bolezni,
- mesta in obsega krvavitve,
- vašega kliničnega stanja in odziva,

- vaše telesne mase.

Upoštevajte navodila, ki vam jih je dal zdravnik.

Priprava (rekonstitucija) in uporaba

Splošna navodila

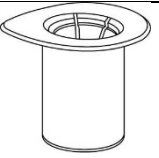
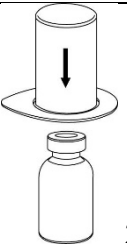


- Prašek je treba zmešati z vehiklom (tekočino) in raztopino pod aseptičnimi pogoji posesati iz viale.
- Zdravila AFSTYLA ne smemo mešati z drugimi zdravili ali vehikli, razen s tistimi, ki so navedeni v poglavju 6.
- Raztopina mora biti bistra ali nekoliko opalescentna, rumena do brezbarvna, kar pomeni, da se lahko svetlika, če jo pogledate proti svetlobi, ne sme pa vsebovati vidnih delcev. Po filtraciji ali izsesanju (glejte spodaj) je treba raztopino pred dajanjem ponovno preveriti. Motnih raztopin ali raztopin, ki vsebujejo kosmiče ali delce, ne uporabite.
- Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi in navodili zdravnika.

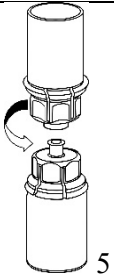

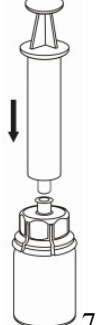
Priprava (rekonstitucija) in dajanje

Brez da bi odprli viali, zagotovite, da bosta prašek AFSTYLA in tekočina imela sobno ali telesno temperaturo. To lahko storite tako, da viali pustite na sobni temperaturi približno eno uro ali ju nekaj minut držite v rokah.

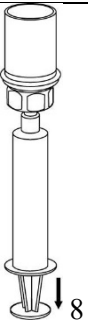
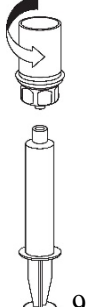
Ne izpostavljajte vial neposredni vročini. Vial ne smete segrevati na temperaturo, ki je višja od telesne (37 °C).

Previdno odstranite zaščitni zaporki z vial in očistite izpostavljena gumijasta zamaška z alkoholno blazinico. Pustite, da se viali posušita, preden odprete zavoj Mix2Vial (ki vsebuje pripomoček s filtrom za prenos raztopine), nato sledite spodnjim navodilom.

 <p>1</p>	<p>1. Odprite Mix2Vial tako, da odlepate pokrov. Ne odstranite Mix2Vial iz pretisnega omota!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto podlago in jo trdno držite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in porinite konico modrega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek viale z vehiklom.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Previdno odstranite pretisni omot s seta Mix2Vial, tako da ga primete za obod in potegnete navpično navzgor. Glejte, da odstranite le pretisni omot in ne tudi kompleta Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Postavite vialo s praškom na ravno in trdno podlago. Obrnite vialo z vehiklom, na katero je pritrjen set Mix2Vial, in porinite konico prozornega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek viale s praškom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo s praškom.</p>

	<p>5. Z eno roko primite set Mix2Vial na tisti strani, kjer je viala s praškom. Z drugo roko primite na strani vehikla in z odvijanjem v nasprotni smeri urinega kazalca previdno razstavite set na dva dela. Zavržite vialo z vehiklom skupaj z modrim adapterjem, pritrjenim na Mix2Vial.</p>
	<p>6. Nalahno vrtite vialo z zdravilom skupaj s pritrjenim prozornim adapterjem, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.</p>
	<p>7. Vsrkajte zrak v prazno sterilno injekcijsko brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, priključite injekcijsko brizgo s privijanjem v smeri urinega kazalca na »Luerjev zaklop« na setu Mix2Vial. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.</p>

Izsesanje in uporaba

	<p>8. Medtem ko pritiskate na bat injekcijske brizge, obrnite sistem na glavo in nato posesajte raztopino v brizgo, tako da počasi izvlečete bat.</p>
	<p>9. Zdaj ko je raztopina prenešena v injekcijsko brizgo, trdno primite tulec injekcijske brizge (bat naj bo še vedno obrnjen navzdol) in snemite set Mix2Vial z injekcijske brizge z odvijanjem v nasprotni smeri urinega kazalca.</p>

Uporabite komplet za punkcijo vene, ki je priložen v pakiranju zdravila, vstavite iglo v žilo. Pustite, da kri teče nazaj do konca cevke. Pritrdite injekcijsko brizgo na navojni, zaporni del kompleta za punkcijo vene. **Pripravljeno raztopino injicirajte počasi (tako, da vam je udobno, do največ 10 ml/min) v veno** po navodilih, ki vam jih je dal zdravnik. Poskrbite, da v brizgo, napolnjeno z zdravilom, ne vstopi kri.

Opazujte se za primer pojava takojšnjih neželenih učinkov. Če se pojavijo neželeni učinki, ki bi lahko bili povezani z dajanjem zdravila AFSTYLA, je treba injiciranje ustaviti (glejte tudi poglavje 2).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravilo AFSTYLA se lahko uporablja pri otrocih in mladostnikih vseh starosti. Pri otrocih, mlajših od 12 let, bodo morda potrebni večji odmerki ali pogostejše injiciranje. Otroci, starejši od 12 let, lahko uporabljajo enak odmerek kot odrasli.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila AFSTYLA, kot bi smeli

Če ste uporabili večji odmerek zdravila AFSTYLA, kot bi smeli, o tem obvestite zdravnika.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo AFSTYLA

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Takoj uporabite vaš naslednji odmerek in zdravljenje nadaljujte, kot vam je predpisal zdravnik.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo AFSTYLA

Če ste prenehali uporabljati zdravilo AFSTYLA, morda ne boste zaščiteni pred krvavitvami ali se vam trenutna krvavitev ne bo ustavila. Ne prenehajte uporabljati zdravila AFSTYLA, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Prosimo nemudoma prenehajte z uporabo zdravila in obvestite zdravnika:

- **če opazite simptome alergijskih reakcij,**
Alergijske reakcije lahko vključujejo naslednje simptome: koprivnica, generalizirana urtikarija (srbeč izpuščaj), stiskanje v prsih, piskanje v pljučih, nizek krvni tlak in anafilaksija (resna reakcija, ki povzroči hude težave z dihanjem ali omotico). Če se to zgodi, nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo in se posvetujte z zdravnikom.
- **če opazite, da je zdravilo nehalo delovati pravilno** (krvavitev se ne ustavi).
Pri otrocih, ki se predhodno še niso zdravili z zdravili s faktorjem VIII, se lahko zelo pogosto (pri več kot 1 od 10 bolnikov) pojavijo zaviralna protitelesa (glejte poglavje 2). Pri bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s faktorjem VIII (zdravljenje je trajalo več kot 150 dni), pa se to zgodi občasno (pri manj kot 1 od 100 bolnikov). Če ste vi ali vaš otrok razvili zaviralce proti zdravilu, se lahko pojavi krvavitev, ki se ne ustavi. Če pride do tega, takoj pokličite zdravnika.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- mravljinčenje ali odrevenelost (parestezije)
- izpuščaj
- povišana telesna temperatura

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- srbenje
- pordelost kože
- bolečina na mestu injiciranja
- mrzlica
- občutek vročine

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Starostno specifičnih razlik pri neželenih učinkih med otroci, mladostniki in odraslimi niso opazili.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O

neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila AFSTYLA

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.
- Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).
- Pred rekonstitucijo lahko prašek zdravila AFSTYLA hranite pri sobni temperaturi (do 25 °C) za eno samo obdobje, ki ne sme biti daljše od 3 mesecev, v okviru roka uporabnosti, natisnjene na škatli in vialah. Na škatlo zdravila zabeležite datum, ko ste začeli hraniti zdravilo AFSTYLA pri sobni temperaturi.
- Ko ste zdravilo vzeli iz hladilnika, ga ne smete vrniti nazaj v hladilnik.
- Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Pripravljeno zdravilo je najbolje uporabiti takoj.
- Če zdravila ne damo takoj, je za trajanje in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo AFSTYLA

Učinkovina je:

250 i.e na vialo; po pripravi z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje približno 100 i.e./ml lonoktokoga alfa.

500 i.e. na vialo; po pripravi z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje približno 200 i.e./ml lonoktokoga alfa.

1000 i.e na vialo; po pripravi z 2,5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje približno 400 i.e./ml lonoktokoga alfa.

1500 i.e na vialo; po pripravi s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje približno 300 i.e./ml lonoktokoga alfa.

2000 i.e. na vialo; po pripravi s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje približno 400 i.e./ml lonoktokoga alfa.

2500 i.e. na vialo; po pripravi s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje približno 500 i.e./ml lonoktokoga alfa.

3000 i.e na vialo; po pripravi s 5 ml vode za injekcije raztopina vsebuje približno 600 i.e./ml lonoktokoga alfa.

Druge sestavine zdravila so:

L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid (glejte zadnji odstavek poglavja 2), saharoza.

Vehikel: voda za injekcije

Izgled zdravila AFSTYLA in vsebina pakiranja

Zdravilo AFSTYLA je bel ali rahlo rumen prašek ali drobljiva snov in bister, brezbarven vehikel za raztopino za injiciranje.

Pripravljena raztopina mora biti bistra do rahlo svetlikajoča, rumena do brezbarvna t.j. lahko se svetlika, če jo držite proti svetlobi, vendar v njej ne sme biti vidnih delcev.

Pakiranje

Vsebina enega pakiranja z 250, 500 ali 1000 i.e.:

- 1 viala s praškom
- 1 viala z 2,5 ml vode za injicije
- 1 pripomoček za prenos s filtrom 20/20
- Ena notranja škatla vsebuje:
 - 1 injekcijska brizga (5 ml) za enkratno uporabo
 - 1 komplet za punkcijo vene
 - 2 alkoholni blazinici
 - 1 nesterilen obliž

Vsebina enega pakiranja s 1500, 2000, 2500 ali 3000 i.e.:

- 1 viala s praškom
- 1 viala s 5 ml vode za injicije
- 1 pripomoček za prenos s filtrom 20/20
- Ena notranja škatla vsebuje:
 - 1 injekcijska brizga (10 ml) za enkratno uporabo
 - 1 komplet za punkcijo vene
 - 2 alkoholni blazinici
 - 1 nesterilen obliž

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Stična ovojnina

250 i.e.	Steklena viala z gumijastim zamaškom, oranžno plastično okroglo ploščico in zeleno črtasto aluminijasto zaporko.
500 i.e.	Steklena viala z gumijastim zamaškom, modro plastično okroglo ploščico in zeleno črtasto aluminijasto zaporko
1000 i.e.	Steklena viala z gumijastim zamaškom, zeleno plastično okroglo ploščico in zeleno črtasto aluminijasto zaporko
1500 i.e.	Steklena viala z gumijastim zamaškom, turkizno plastično okroglo ploščico in zeleno črtasto aluminijasto zaporko
2000 i.e.	Steklena viala z gumijastim zamaškom, vijolično plastično okroglo ploščico in zeleno črtasto aluminijasto zaporko
2500 i.e.	Steklena viala z gumijastim zamaškom, svetlo sivo plastično okroglo ploščico in zeleno črtasto aluminijasto zaporko
3000 i.e.	Steklena viala z gumijastim zamaškom, rumeno plastično okroglo ploščico in zeleno črtasto aluminijasto zaporko

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Tel: +46 8 544 966 70

Deutschland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Eesti

CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España

CSL Behring S.A.
Tel: +34 933 67 1870

France

CSL Behring S.A.
Tél: + 33 -(0)-1 53 58 54 00

Hrvatska

Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

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 2463

Polska

CSL Behring Sp.z o.o.
Tel: +48 22 213 22 65

Portugal

CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România

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

Slovenija

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

Italia

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

Slovenská republika

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

Κύπρος

CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Suomi/Finland

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

Latvija

CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom (Northern Ireland)

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 305 17254

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Spremljanje zdravljenja

Med potekom zdravljenja je priporočljivo ustrezno določanje ravni faktorja VIII, kot vodilo za določanje odmerka in pogostnosti ponavljajočih se injekcij. Posamezni bolniki se lahko med seboj razlikujejo pri svojem odzivu na faktor VIII, kar se kaže z različnimi razpolovnimi dobami in različnimi ravnmi povrnitve aktivnosti. Odmerek, ki temelji na telesni masi, je morda treba prilagoditi pri bolnikih s prenizko ali prekomerno telesno maso. Zlasti pri velikih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja z analizo koagulacije (aktivnosti faktorja VIII v plazmi).

Pri določanju aktivnosti faktorja VIII v krvi bolnikov z *in vitro* enostopenjskim testom strjevanja na osnovi aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ), lahko na aktivnost faktorja VIII v plazmi pomembno vplivata tako vrsta reagenta za aPTČ kot tudi referenčni standard, ki se uporablja v testu. Prav tako lahko pride do znatnih razlik med rezultati preskusa, pridobljenih z enostopenjskim preskusom strjevanja na osnovi parcialnega tromboplastinskega časa, in kromogenim preskusom po Evropski farmakopeji. To je zlasti pomembno pri menjavi laboratorija in/ali reagentov, ki se uporabljajo v testu.

Plazemsko aktivnost faktorja VIII pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo AFSTYLA, je treba spremljati bodisi s kromogenim preskusom bodisi z enostopenjskim preskusom strjevanja kot vodilo za določanje odmerka in pogostnosti ponavljajočih se injekcij. Rezultat kromogenega preskusa najbolj natančno odraža klinični hemostatični potencial zdravila AFSTYLA in je najustreznejši. V primerjavi z rezultatom kromogenega preskusa daje merjenje z enostopenjskim preskusom strjevanja prenizko oceno aktivnosti faktorja VIII in sicer za približno 45 %. Če se uporablja enostopenjski preskus strjevanja, je treba za izmero aktivnosti faktorja VIII pri bolniku rezultat pomnožiti s pretvorbenim faktorjem 2.

Odmerjanje

Odmerek zdravila in trajanje nadomestne terapije sta odvisna od stopnje pomanjkanja faktorja VIII, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Število danih enot faktorja VIII je izraženo v mednarodnih enotah (i.e.), ki se nanašajo na trenutni WHO standard koncentrata za zdravila s faktorjem VIII. Aktivnost faktorja VIII v plazmi je izražena bodisi kot odstotek (glede na normalno humano plazmo) bodisi preferenčno v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard za faktor VIII v plazmi).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti faktorja VIII ustreza količini faktorja VIII v enem ml normalne humane plazme.

Jakost zdravila se določa s preskusom s kromogenim substratom.

Ravni faktorja VIII v plazmi je mogoče spremljati bodisi s preskusom s kromogenim substratom bodisi z enostopenjskim testom strjevanja.

Zdravljenje po potrebi

Izračun potrebnega odmerka faktorja VIII temelji na empirični ugotovitvi, da 1 mednarodna enota (i.e.) faktorja VII na kg telesne mase zviša zviša aktivnost faktorja VIII v plazmi za 2 i.e./dl. Potrebni odmerek določimo z uporabo naslednje formule:

Odmerek (i.e.) = telesna masa (kg) x želeni dvig faktorja VIII (i.e/dl ali % normalne vrednosti) x 0.5 (i.e./kg na i.e./dl)

Uporabljena količina zdravila in pogostnost uporabe naj bosta vedno usmerjena v klinično učinkovitost pri vsakem posameznem bolniku.

V primeru spodaj navedenih vrst krvavitev aktivnost faktorja VIII ne sme pasti pod navedeno raven aktivnosti v plazmi (v % normalne vrednosti ali i.e./dl) v določenem obdobju. Naslednjo preglednico lahko uporabimo kot vodilo odmerjanja pri epizodah krvavitev in kirurških posegih:

Stopnja krvavitve/ vrsta kirurškega posega	Potrebna raven faktorja VIII (%) (i.e./dl)	Pogostnost odmerkov (ure) /trajanje zdravljenja (dnevi)
<u>Krvavitve</u>		
Začetna hemartroza, krvavitev v mišico ali krvavitev v ustni votlini	20 - 40	Ponovite injiciranje vsakih 12 do 24 ur. Vsaj 1 dan, dokler krvavitev, sodeč po bolečini, ni zaustavljena ali ne pride do zacelejenja.
Obsežnejša hemartroza, krvavitev v mišico ali hematoma	30 - 60	Ponovite injiciranje vsakih 12 do 24 ur 3 - 4 dni ali več, dokler bolečina in akutna nezmožnost ne izzvenita.
Življenjsko nevarne krvavitve	60 - 100	Ponovite injiciranje vsakih 8 do 24 ur, dokler nevarnost ne preneha.
<u>Kirurški poseg</u>		
Manjši kirurški poseg vključno z nezapletenim izdrtjem zoba	30 - 60	Injicirajte vsakih 24 ur vsaj 1 dan, dokler ne pride do zacelejenja.
Večji kirurški poseg	80 - 100 (pred- in po operaciji)	Ponovite injiciranje vsakih 8 do 24 ur do zacelejenja rane; zatem naj zdravljenje traja še vsaj naslednjih 7 dni za vzdrževanje aktivnosti faktorja VIII na 30 % - 60 % (i.e./dl).

Profilaksa

Priporočeni začetni režim odmerjanja je 20 do 50 i.e zdravila AFSTYLA na kilogram telesne mase, 2 do 3-krat na teden. Ta režim je mogoče prilagoditi glede na odziv bolnika.

Pediatrična populacija

Priporočeni začetni režim odmerjanja pri otrocih (starih 0 do <12 let) je 30 do 50 i.e. zdravila AFSTYLA na kilogram telesne mase, 2- do 3-krat na teden. Pri otrocih, starih <12 let, so lahko potrebni pogostejši ali večji odmerki, zaradi višjega očistka v tej starostni skupini.

Pri mladostnikih, starih 12 let in starejših, so priporočeni odmerki enaki kot pri odraslih.

Starejši

V klinične študije zdravila AFSTYLA niso bile vključene osebe, starejše od 65 let.