

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AFSTYLA 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

AFSTYLA 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

AFSTYLA 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

AFSTYLA 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

AFSTYLA 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

AFSTYLA 2500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

AFSTYLA 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### AFSTYLA 250 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 250 j.m. rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Po rekonstytucji w 2,5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 100 j.m./ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 500 j.m. rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Po rekonstytucji w 2,5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 200 j.m./ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 1000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 1000 j.m. rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Po rekonstytucji w 2,5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 400 j.m./ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 1500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 1500 j.m. rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Po rekonstytucji w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 300 j.m./ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 2000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 2000 j.m. rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Po rekonstytucji w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 400 j.m./ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 2500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 2500 j.m. rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Po rekonstytucji w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 500 j.m./ml rVIII-SingleChain.

### AFSTYLA 3000 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera nominalnie 3000 j.m. rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Po rekonstytucji w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 600 j.m./ml rVIII-SingleChain.

Aktywność (j.m.) została określona przy użyciu testu chromogennego według Farmakopei Europejskiej. Aktywność swoista produktu leczniczego AFSTYLA wynosi 7400 – 16000 j.m./mg-białka.

AFSTYLA jest rekombinowanym, pojedynczym łańcuchem ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII wytwarzanym w komórkach jajników chińskich chomików (CHO).

Jest to struktura, gdzie większość B-domeny występującej w dzikim typie, pełnołańcuchowego czynnika VIII i 4 aminokwasu sąsiadującego z kwaśną domeną  $\alpha_3$  zostało usunięte (aminokwasy 765 do 1652 pełnołańcuchowego czynnika VIII).

Nowoutworzone połączenie ciężkiego i lekkiego łańcucha czynnika VIII wprowadza nowe miejsce N-glikozytacji. Ponieważ miejsce cięcia przez furynę występuje w czynniku VIII typu dzikiego pomiędzy usuniętą domeną B, jak i domeną  $\alpha_3$ , produkt leczniczy AFSTYLA jest określany jako cząsteczka pojedynczego łańcucha czynnika VIII.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

AFSTYLA 250, 500 oraz 1000 j.m. (2,5 ml rozpuszczalnika)  
Każda fiolka zawiera 17,5 mg (0,76 mmol) sodu.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 oraz 3000 j.m. (5 ml rozpuszczalnika)  
Każda fiolka zawiera 35,0 mg (1,52 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały lub jasnożółty proszek lub krucha masa i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

pH: 6,6 -7,3

Osmolalność: 500 – 600 mOsm/kg

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi).

Produkt leczniczy AFSTYLA może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Podawanie leku musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu hemofilii.

### Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia zaleca się właściwe oznaczanie poziomu czynnika VIII, w celu ustalenia wielkości podawanej dawki oraz częstotliwości powtarzania wstrzyknięć. U poszczególnych pacjentów mogą wystąpić różnice w odpowiedzi na podanie czynnika krzepnięcia VIII, co odzwierciedlają różnice w okresie półtrwania oraz odzysku. Dawka ustalana na podstawie masy ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Podczas dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu).

W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia *in vitro* opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika aPTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu. Mogą także wystąpić znaczące rozbieżności pomiędzy wynikami testów otrzymanymi przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia aPTT, a wynikami otrzymanymi z zastosowaniem testu chromogenego zgodnego z Ph. Eur. Jest to ważne zwłaszcza wtedy, gdy zmienia się laboratorium, w którym wykonuje się test, i(lub) odczynnik stosowany w teście.

W celu określenia odpowiedniej dawki i częstości powtarzania podawanych wstrzyknięć należy monitorować poziom aktywności czynnika VIII w osoczu u pacjentów otrzymujących lek AFSTYLA przy użyciu testu chromogenego lub jednostopniowego testu krzepnięcia. Wynik testu chromogenego najdokładniej odzwierciedla kliniczny potencjał hemostatyczny produktu leczniczego AFSTYLA i jest on korzystny. Wynik jednostopniowego testu krzepnięcia dla poziomu aktywności czynnika VIII jest zaniżony w porównaniu do wyniku testu chromogenego o około 45%. Jeśli stosuje się jednostopniowy test krzepnięcia, wynik należy pomnożyć przez współczynnik konwersji wynoszący 2, w celu określenia poziomu aktywności czynnika VIII u danego pacjenta.

### Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej zależy od stopnia ciężkości niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla koncentratu produktów czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczowego czynnika VIII).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

Przypisana moc jest określana przy użyciu metody z użyciem substratu chromogenego. Poziom czynnika VIII w osoczu może być monitorowany zarówno metodą z użyciem substratu chromogenego jak i jednostopniowego testu krzepnięcia.

### *Leczenie na żądanie*

Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na danych empirycznych dowodzących, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała podwyższa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl.

Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru:

Dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu VIII czynnika ( j.m./dl lub % normy) x 0,5 (j.m/kg na j.m/dl)

Ilość podawanego produktu oraz częstość jego podawania powinny być zawsze ukierunkowane względem skuteczności klinicznej wymaganej w poszczególnym przypadku.

W razie wystąpienia następujących przypadków krwawień, aktywność czynnika VIII nie powinna zmniejszać się poniżej podanych poziomów aktywności w osoczu (w % normy lub j.m./dl) w danym okresie czasu. Schemat podany w poniższej tabeli może być stosowany w doborze dawkowania w przypadkach krwawienia lub zabiegów chirurgicznych:

Nasilenie krwawienia/Rodzaj zabiegu chirurgicznego	Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)	Częstość dawkowania (godziny)/ Czas trwania leczenia (dni)
<u>Krwotok</u>		
Niewielki wylew do stawów, krwawienie z mięśnia lub jamy ustnej	20 – 40	Powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin. Co najmniej 1 dzień, do czasu ustąpienia bólu wskazującego na ustanie krwawienia lub wyleczenia.
Bardziej rozległy wylew do stawów, krwawienia do mięśni lub krwiak	30 – 60	Powtarzać wstrzyknięcie co 12 do 24 godzin przez 3 - 4 dni lub dłużej, do czasu ustąpienia bólu i ostrej dysfunkcji.
Krwotoki zagrażające życiu	60 - 100	Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin do czasu ustąpienia zagrożenia.
<u>Zabiegi chirurgiczne</u>		
<u>Małe zabiegi chirurgiczne</u> włączając ekstrakcję zęba	30-60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu wyleczenia.
<u>Duże zabiegi chirurgiczne</u>	80 - 100 (okres przed- i pooperacyjny)	Powtarzać wstrzyknięcie co 8 do 24 godzin , do czasu odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez co najmniej 7 dni, dla utrzymania od 30% do 60% (j.m./dl) aktywności czynnika VIII

#### *Profilaktyka*

Zalecany schemat dawkowania początkowego wynosi od 20 do 50 j.m./kg produktu AFSTYLA podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Schemat dawkowania może być regulowany w zależności od reakcji pacjenta.

#### *Dzieci i młodzież*

Zalecany schemat dawkowania początkowego u dzieci (0 do <12 lat) wynosi 30 do 50 j.m. na kg produktu leczniczego AFSTYLA podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Częstsze lub większe dawki mogą być konieczne u dzieci <12 lat, przeliczając wyższy klirens w tej grupie wiekowej.

U młodzieży w wieku powyżej 12 lat, zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych. (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dane kliniczne odnośnie stosowania produktu leczniczego AFSTYLA nie obejmują stosowania u pacjentów powyżej 65 roku życia.

#### Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem patrz punkt 6.6.

Rekonstruowany produkt leczniczy powinien być podawany powoli w tempie dogodnym dla pacjenta przy maksymalnej szybkości wstrzyknięcia 10 ml / min.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

Stwierdzone reakcje alergiczne na białka chomika.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych nazwa i numer serii podawanego produktu powinny być odnotowane.

#### Nadwrażliwość

Po zastosowaniu produktu AFSTYLA mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości białek chomika. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości, pacjent powinien natychmiast zaprzestać stosowania produktu i skontaktować się z lekarzem. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, do których należą pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego krwi oraz anafilaksja. U pacjentów, u których występowały reakcje nadwrażliwości należy wziąć pod uwagę odpowiednią premedykację.

W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

#### Inhibitory

Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII (inhibitorów). Inhibitory stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII, które oznacza się ilościowo w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z ciężkością choroby, a także czasem ekspozycji na czynnik VIII, który jest najwyższy w ciągu pierwszych 50 dni ekspozycji, ale może trwać przez całe życie, chociaż takie ryzyko występuje niezbyt często

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitorów będzie zależeć od miana inhibitorów, w niskim mianie stwarzając mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie.

Generalnie wszyscy pacjenci leczeni produktami zawierającymi czynnik VIII krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów

aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII.

#### Monitorowanie testów laboratoryjnych.

Przy zastosowaniu jednostopniowego testu krzepnięcia, wynik należy pomnożyć przez współczynnik konwersji wynoszący 2, w celu określenia poziomu aktywności czynnika VIII u danego pacjenta (patrz punkt 4.2).

#### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.

#### Powikłania związane z cewnikiem żylnym

Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika.

#### Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera 7 mg (0,3 mmol) sodu na ml roztworu po rekonstytucji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie zgłaszano żadnych interakcji ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII z innymi produktami leczniczymi.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu czynnika VIII na reprodukcję.

Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii typu A u kobiet, dane dotyczące stosowania czynnika VIII w okresie ciąży i karmienia piersią nie są dostępne. Z tego względu czynnik VIII należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią tylko wtedy, gdy występuje wyraźne wskazanie.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy AFSTYLA nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i klucie w miejscu infuzji, dreszcze, nagle zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce

piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko podczas stosowania produktów leczniczych czynnika VIII i mogące w niektórych przypadkach rozwinąć się w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs).

Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilia A leczonych czynnikiem VIII, w tym produktem leczniczym AFSTYLA. Jeśli wystąpią takie inhibitory, może się to objawiać jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela przedstawiona poniżej jest zgodna z klasyfikacją układów i narządów MedDRA (klasyfikacja układów i narządów i preferowanych terminów). Częstości ujęte w poniższej tabeli były obserwowane w zakończonych badaniach klinicznych u pacjentów uprzednio leczonych z ciężką postacią hemofilii A.

Częstość występowania oceniano przy użyciu następującej konwencji:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $> 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>MedDRA Klasyfikacja organów i narządów</b>	<b>Działania niepożądane</b>	<b>Częstość występowania</b>
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	Inhibicja FVIII	niezbyt często (PUL)* bardzo często (PUN)*
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	Nadwrażliwość	często
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Zawroty głowy	często
	Parestezje	często
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Wysypka	często
	Rumień	niezbyt często
	Świąd	niezbyt często
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	Gorączka	często
	Ból w miejscu podania	niezbyt często
	Dreszcze	niezbyt często
	Uczucie gorąca	niezbyt często

\*Częstość opiera się na badaniach wszystkich produktów FVIII, które obejmowały pacjentów z ciężką hemofilią typu A. PUL = pacjenci uprzednio leczeni, PUN = pacjenci uprzednio nieleczeni

#### Dzieci i młodzież

Nie zaobserwowano swoistych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano objawów związanych z przedawkowaniem produktu leczniczego AFSTYLA. W zakończonych badaniach klinicznych, pacjent, który otrzymał ponad dwukrotnie wyższą od przepisanej dawkę produktu leczniczego AFSTYLA odczuwał zawroty głowy, uczucie gorąca i świąd nie związane z podawaniem leku AFSTYLA, a prawdopodobnie z jednoczesnym podawaniem leków przeciwbólowych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne: czynnik krzepnięcia krwi VIII. kod ATC: B02BD02

#### Mechanizm działania

AFSTYLA (INN: lonoctocog alfa) jest rekombinowanym ludzkim białkiem, który zastępuje brakujący czynnik krzepnięcia VIII potrzebny do skutecznej hemostazy. AFSTYLA jest pojedynczym polipeptydowym łańcuchem z wyciętą B domeną, pozwalającym na kowalencyjne mostkowanie w celu połączenia ciężkich i lekkich łańcuchów czynnika VIII. AFSTYLA wykazała wyższe powinowactwo czynnika VWF w stosunku do czynnika rFVIII o pełnej długości łańcucha. VWF stabilizuje i chroni czynnik VIII przed degradacją. Aktywowany produkt leczniczy AFSTYLA posiada sekwencję aminokwasową identyczną z endogennym FVIIIa.

#### Działanie farmakodynamiczne

Kompleks czynnika von Willebranda i czynnika VIII składa się z dwóch cząsteczek (czynnik VIII i czynnik von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych. Podawany pacjentowi choremu na hemofilię czynnik VIII wiąże się z czynnikiem von Willebranda w krwioobieg pacjenta. Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Trombina przekształca fibrynogen w fibrynę, co umożliwia powstanie skrzepu.

Hemofilia A jest sprzężonym z chromosomem X dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, powodującym obniżenie poziomu czynnika VIII, w wyniku czego dochodzi do krwawienia do stawów, mięśni lub narządów wewnętrznych, samoistnie lub w następstwie urazu po wypadku lub po zabiegu chirurgicznym. Dzięki terapii zastępczej poziom czynnika VIII w osoczu zwiększa się, co umożliwia czasowe wyrównanie niedoboru czynnika i zmniejszenie skłonności do krwawień.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Dorośli i młodzież w wieku 12-65 lat*

W badaniu 1001 została ustalona skuteczność i bezpieczeństwo w zapobieganiu krwawieniom, skuteczność hemostazy w kontroli krwawień w postępowaniu okołoperacyjnym. Do badania włączono 175 wcześniej leczonych pacjentów (od 12 do 65 lat) z ciężką postacią hemofilii A (1 pacjent > 60 roku życia został włączony), którzy zgromadzili ogółem 14 306 EDs (dni ekspozycji) z czynnikiem rVIII- SingleChain. U żadnego pacjenta nie powstały inhibitory oraz nie wystąpiła reakcja anafilaktyczna.

*Profilaktyka:* 146 pacjentów zostało przydzielonych do schematu profilaktyki (mediana ABR 1,14



(zakres międzykwartylowy: 0,0; 4,2)), dla 79 (54%) został przypisany schemat 3 razy w tygodniu, a dla 47 (32%) schemat 2 razy w tygodniu. Pacjentom w schemacie dawkowania 2 i 3 razy w tygodniu, została przypisana średnia dawka 35 i 30 j.m./ kg na wstrzyknięcie odpowiednio z medianą rocznego zużycia we wszystkich schematach profilaktyki wynoszącą 4.109 j.m./kg na rok.

*Leczenie krwawień:* Spośród 848 krwawień, obserwowanych podczas badania 1001, 93,5% było kontrolowanych 2 wstrzyknięciami lub mniej. Mediana dawki stosowanej do leczenia epizodu krwawienia wynosiła 34,7 j.m./kg.

*Postępowanie okołoperacyjne (profilaktyka chirurgiczna):* W badaniu 1001 przeprowadzono w sumie 16 dużych zabiegów chirurgicznych u 13 pacjentów. Skuteczność hemostazy dla czynnika rVIII-SingleChain w profilaktyce chirurgicznej oceniono jako doskonałą lub dobrą we wszystkich zabiegach chirurgicznych. Żaden z pacjentów <18 roku życia nie został włączony do populacji chirurgicznej.

#### *Dzieci i młodzież w wieku <12 lat*

Do badania 3002 włączono ogółem 84 wcześniej leczonych pacjentów <12 roku życia (35 <6 lat i 49 w wieku od 6 do <12 lat). Uczestnicy badania zgromadzili ogółem 5,239 EDs z czynnikiem rVIII-SingleChain. U żadnego pacjenta nie powstały inhibitory oraz nie wystąpiła reakcja anafilaktyczna.

*Zindywidualizowana profilaktyka:* 81 pacjentów zostało przydzielonych do schematu profilaktyki (mediana ABR 3,69 (przedział międzykwartylowy: 0,0; 7,20)), z czego dla 43 (53%) został przypisany schemat dwa razy w tygodniu, a dla 25 (31%), schemat trzy razy w tygodniu. Pacjentom w profilaktyce 2 - i 3 - razy w tygodniu została przypisana mediana dawek 35 i 32 j.m./ kg na wstrzyknięcie, odpowiednio z medianą rocznego zużycia dla wszystkich schematów profilaktyki wynoszącą 4.109 j.m./kg rocznie.

*Leczenie krwawień:* Spośród 347 krwawień, obserwowanych podczas Badania 3002, 95,7% było kontrolowanych 2 wstrzyknięciami lub mniej. Mediana dawki stosowanej do leczenia epizodu krwawienia wynosiła 27,6 j.m./kg.

Należy zauważyć, że średnioroczny wskaźnik krwawienia nie jest porównywalny między różnymi koncentratami czynników i pomiędzy różnymi badaniami klinicznymi.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego AFSTYLA w leczeniu dziedzicznego niedoboru czynnika VIII u wcześniej nieleczonej populacji dzieci i młodzieży (untreated paediatric patients - PUPs) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Osoby dorosłe

Właściwości farmakokinetyczne (PK) produktu leczniczego AFSTYLA były mierzone u 81 wcześniej leczonych dorosłych pacjentów wieku od 18-60 lat, u których została rozpoznana ciężka postać hemofilii typu A z <1% czynnika VIII, po wstrzyknięciu dożylnym 50 j.m. / kg. Parametry PK były oparte na aktywności czynnika VIII w osoczu i określano je metodą z użyciem substratu chromogenego (rozbieżności w aktywności czynnika VIII oznaczono z pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia, patrz punkt 4.2). Profil PK otrzymany od 3 do 6 miesięcy po ocenie początkowego PK był porównywalny z profilem PK uzyskanym po pierwszej dawce.

Parametry farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki 50 j.m. / kg produktu leczniczego AFSTYLA - metoda z użyciem substratu chromogenego:

<b>PK Parametry</b>	<b>rVIII-SingleChain 50 j.m./kg (N=81) Średnia (CV%) Mediana (Min,Max)</b>
IR (j.m./dl)/(j.m./kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C <sub>max</sub> (j.m./dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC <sub>0-inf</sub> (j.m.*h/dl)	1960 (33,1) 1910 (932, 4090)
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 = przyrostowy stopień poprawy zapisywany w 30 minut po wstrzyknięciu, C<sub>max</sub> = maksymalna aktywność; AUC<sub>0-inf</sub> = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu; t<sub>1/2</sub> = końcowy okres półtrwania; MRT = średni czas pozostawania w organizmie, CL = masa ciała skorygowana przez klirens dla N = 80; V<sub>ss</sub> = masy ciała skorygowana przez objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym. IR i C<sub>max</sub> zostały skorygowane podstawowo natomiast pozostałe parametry nie były wyjściowo poprawiane dla N = 81.

### Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne (PK) z produktem leczniczym AFSTYLA były mierzone u 10 wcześniej leczonych pacjentów (12 do <18 lat) i u 39 wcześniej leczonych dzieci (0 do <12 lat), u których została rozpoznana ciężka postać hemofilii typu A z <1% czynnika VIII, po wstrzyknięciu dożylnym 50 j.m./kg.

Parametry PK były oparte na aktywności czynnika VIII w osoczu i określano je metodą z użyciem substratu chromogennego (rozbieżności w aktywności czynnika VIII oznaczono za pomocą jednostopniowego testu krzepnięcia, patrz punkt 4.2).

Porównanie parametrów farmakokinetycznych w różnych kategoriach wiekowych po pojedynczym wstrzyknięciu 50 j.m. / kg produktu leczniczego AFSTYLA – test chromogenny:

PK Parametry	0 do <6 lat (N=20)	6 do <12 lat (N=19)	12 do <18 lat (N=10)
	Średnia (CV%) Mediana (Min,Max)	Średnia (CV%) Mediana (Min,Max)	Średnia (CV%) Mediana (Min,Max)
IR (j.m./dl)/(j.m./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> (j.m./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> (j.m.*h/dl)	1080 (31,0) 985 (561; 2010)	1170 (26,3) 1120 (641; 1810)	1540 (36,5) 1520 (683, 2380)
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 = przyrostowy stopień poprawy zapisywany w 30 minut po wstrzyknięciu u pacjentów w wieku od 12 do <18 lat i w ciągu 60 minut po wstrzyknięciu u pacjentów w wieku od <12 lat, C<sub>max</sub> = maksymalna aktywność, AUC<sub>0-inf</sub> = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu; t<sub>1/2</sub> = końcowy okres półtrwania; MRT = średni czas pozostawania w organizmie, CL = masa ciała skorygowana przez klirens; V<sub>ss</sub> = masy ciała skorygowana przez objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym. IR i C<sub>max</sub> zostały skorygowane podstawowo natomiast pozostałe parametry nie były wyjściowo poprawiane.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia u ludzi na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu pojedynczej i wielokrotnej dawki, oceny miejscowej tolerancji i trombogeniczności.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Proszek:

L-Histydyna, Polisorbat 80, Wapnia chlorek dwuwodny, Sodu chlorek, Sacharoza

#### Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności nie należy mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi i rozpuszczalnikami, oprócz wymienionych w punktach 2 i 6.5.

### 6.3 Okres ważności

3 lata.

Po rekonstytucji wykazano chemiczną i fizyczną stabilność produktu przez 48 godzin, w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).

Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Produkt leczniczy AFSTYLA może być przechowywany w temperaturze pokojowej, nie przekraczającej 25 °C, w pojedynczym okresie nie dłuższym niż 3 miesiące, w terminie ważności podanym na etykiecie fiołki i na opakowaniu zewnętrznym. Produktu raz wyjętego z lodówki nie wolno ponownie w niej umieszczać. Zaleca się zapisanie terminu rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej na opakowaniu produktu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania oraz specjalistyczny sprzęt, służący do używania, podawania lub implantacji**

##### AFSTYLA 250 (j.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (250 j.m.) w 6 ml fiołce (szkło typu I) z korkiem (gumowym), pomarańczową nakładką (tworzywo sztuczne) i zielonym pasiastym wieczkiem (aluminium).

2.5 ml rozpuszczalnika w fiołce (szkło typu I), z korkiem (gumowym), nakładką (tworzywo sztuczne) i wieczkiem (aluminium).

##### AFSTYLA 500 (j.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (500 j.m.) w 6 ml fiołce (szkło typu I) z korkiem (gumowym), niebieską nakładką (tworzywo sztuczne) i zielonym pasiastym wieczkiem (aluminium).

2.5 ml rozpuszczalnika w fiołce (szkło typu I), z korkiem (gumowym), nakładką (tworzywo sztuczne) i wieczkiem (aluminium).

##### AFSTYLA 1000 (j.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (1000 j.m.) w 6 ml fiołce (szkło typu I) z korkiem (gumowym), zieloną nakładką (tworzywo sztuczne) i zielonym pasiastym wieczkiem (aluminium).

2.5 ml rozpuszczalnika w fiołce (szkło typu I), z korkiem (gumowym), nakładką (tworzywo sztuczne) i wieczkiem (aluminium).

##### AFSTYLA 1500 (j.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (1500 j.m.) w 10 ml fiołce (szkło typu I) z korkiem (gumowym), turkusową nakładką (tworzywo sztuczne) i zielonym pasiastym wieczkiem (aluminium).

5 ml rozpuszczalnika w fiołce (szkło typu I), z korkiem (gumowym), nakładką (tworzywo sztuczne) i wieczkiem (aluminium).

##### AFSTYLA 2000 (j.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (2000 j.m.) w 10 ml fiołce (szkło typu I) z korkiem (gumowym), fioletową nakładką (tworzywo sztuczne) i wieczkiem (aluminium).

5 ml rozpuszczalnika w fiołce (szkło typu I), z korkiem (gumowym), nakładką (tworzywo sztuczne) i wieczkiem (aluminium).

##### AFSTYLA 2500 (j.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (2500 j.m.) w 10 ml fiołce (szkło typu I) z korkiem (gumowym), jasnoszarą nakładką (tworzywo sztuczne) i zielonym pasiastym wieczkiem (aluminium).

5 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I), z korkiem (gumowym), nakładką (tworzywo sztuczne) i wieczkiem (aluminium).

AFSTYLA 3000 (j.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

Proszek (3000 j.m.) w 10 ml fiolce (szkło typu I) z korkiem (gumowym), żółtą nakładką (tworzywo sztuczne) i zielonym pasiastym wieczkiem (aluminium).

5 ml rozpuszczalnika w fiolce (szkło typu I), z korkiem (gumowym), nakładką (tworzywo sztuczne) i wieczkiem (aluminium).

Opakowania

Pojedyncze opakowanie 250, 500 oraz 1000 j.m. zawierające:

- 1 fiolka z proszkiem
- 1 fiolka z 2,5 ml wody do wstrzykiwań
- 1 system do transferu 20/20 z filtrem

Pojedyncze opakowanie wewnętrzne zawierające:

- 1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 5 ml
- 1 zestaw do wkłucia
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 niejałowy plaster

Pojedyncze opakowanie 1500, 2000, 2500 oraz 3000 j.m. zawierające:

- 1 fiolka z proszkiem
- 1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań
- 1 system do transferu 20/20 z filtrem

Pojedyncze pakowanie wewnętrzne zawierające:

- 1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
- 1 zestaw do wkłucia
- 2 waciki nasączone alkoholem
- 1 niejałowy plaster

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

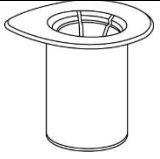
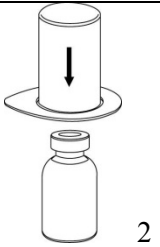
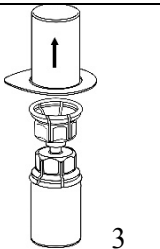
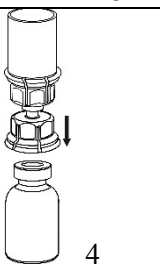
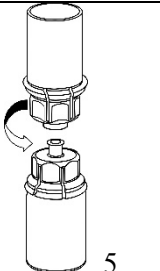
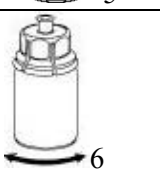
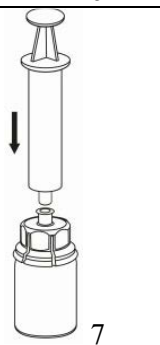
## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Informacje ogólne:

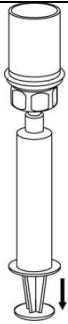

- Roztwór powinien być prawie bezbarwny, przejrzysty lub lekko opalizujący. Po przefiltrowaniu lub pobraniu (patrz poniżej), produkt po rekonstytucji powinien być oceniony wizualnie w celu wykluczenia obecności cząsteczek i przebarwień przed podaniem.
- Nie używać roztworów mętnych lub zawierających pozostałości (osad/cząstki).
- Proces rekonstytucji oraz pobierania produktu musi się odbywać w warunkach aseptycznych.

Rekonstytucja i sposób podawania:

Doprowadzić rozpuszczalnik do temperatury pokojowej. Upewnić się, że zostały usunięte wieczka z fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikiem, przetrzeć powierzchnię gumowych korków roztworem antyseptycznym i pozwolić, by korki wyschły przed otwarciem opakowania Mix2Vial.

 <p>1</p>	<p>1. Otworzyć Mix2Vial usuwając wieczko. <b>Nie</b> wyjmować Mix2Vial z opakowania blistrowego!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Umieścić <b>fiolkę z rozpuszczalnikiem</b> na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z opakowania blistrowego zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiolki z rozpuszczalnikiem i naciskając <b>pionowo w dół</b> przebić korek fiolki z rozpuszczalnikiem.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć opakowanie blistrowe pociągając je <b>pionowo</b> do góry. Należy zwrócić uwagę, aby zdjąć jedynie opakowanie blistrowe, a nie cały zestaw Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Umieścić <b>fiolkę z proszkiem</b> na równej i twardej powierzchni. Odwrócić do góry dnem fiolkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej zestawem Mix2Vial. Naciskając <b>przezroczystą</b> końcówkę z igłą <b>pionowo w dół</b> wbić w korek fiolki z proszkiem. Rozpuszczalnik samoczynnie spłynie do fiolki z proszkiem.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Jedną ręką uchwycić fiolkę z produktem przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiolkę po rozpuszczalniku także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części, przeciwnie do ruchu wskazówek zegara. Fiolkę po rozpuszczalniku wraz z niebieską końcówką zestawu Mix2Vial usunąć.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Doprowadzić do pełnego rozpuszczenia produktu delikatnie poruszając ruchem obrotowym fiolkę z produktem z przyłączoną przezroczystą końcówką do zestawu Mix 2Vial. Nie wstrząsać.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Nabrać powietrza do pustej, jałowej strzykawki. Trzymając fiolkę z produktem pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial, przekręcając zgodnie z ruchem wskazówek zegara. Wstrzyknąć powietrze do fiolki z produktem.</p>

### Pobieranie i podawanie

	<p>8. Przytrzymując tłok strzykawki odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok.</p>
	<p>9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) i odłączyć przezroczystą końcówkę zestawu Mix2Vial od strzykawki, przekręcając przeciwnie do ruchu wskazówek zegara.</p>

Zaleca się stosowanie załączonego zestawu do podawania produktu leczniczego AFSTYLA, ponieważ do wewnętrznej powierzchni niektórych urządzeń do wstrzykiwań może dojść do adsorpcji czynnika VIII, co może prowadzić do nieskutecznego leczenia.

Należy zwrócić uwagę, żeby krew nie wpływa do strzykawki wypełnionej produktem, ponieważ istnieje ryzyko, że krew może koagulować w strzykawce a fibrynowe skrzepy mogą być podane pacjentowi.

Nie można rozcieńczać roztworu produktu leczniczego AFSTYLA.

Roztwór po rekonstytucji należy podawać w osobnej iniekcji/infuzji w powolnym wstrzyknięciu dożylnym, w tempie dogodnym dla pacjenta, nie przekraczającym 10 ml/min.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 Styczeń 2017

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.