

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ 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 = Ionococog 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 a3 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 a3, 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.

Uprzednio nieleczeni pacjenci

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AFSTYLA u pacjentów wcześniej nieleczonych. Nie ma dostępnych danych.

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 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>		
Małe zabiegi chirurgiczne włączając ekstrakcję zęba	30-60	Co 24 godziny, co najmniej 1 dzień, do czasu wyleczenia.
Duże zabiegi chirurgiczne	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.

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

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed wstrzyknięciem, patrz punkt 6.6.

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

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 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

Przypadki nawracającego pojawiania się inhibitora (o niskim mianie) obserwowano u uprzednio leczonych pacjentów poddanych więcej niż 100 dniom ekspozycji, po zamianie jednego produktu zawierającego czynnika VIII na inny, u których stwierdzono wcześniej występowanie inhibitora.

Dlatego po każdej zmianie produktu zalecane jest uważne monitorowanie wszystkich pacjentów pod względem występowania inhibitora.

Istotność kliniczna wytwarzania inhibitorów będzie zależeć od miana inhibitorów, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają 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.

Zapis numeru serii

Stanowczo zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi produktu leczniczego AFSTYLA zapisać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a daną serią produktu.

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 przeprowadzano 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, będzie się to objawiało 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).

MedDRA Klasyfikacja organów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Inhibicja FVIII	niezbyt często (PUL)*
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy	często
	Parestezje	często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	często
	Rumień	niezbyt często
	Świąd	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	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.

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.

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 za 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:

PK Parametry	rVIII-SingleChain 50 j.m./kg (N=81) Średnia (CV%) Mediana (Min,Max)
IR (j.m./dl)/(j.m./kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C _{max} (j.m./dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC _{0-inf} (j.m.*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 = przyrostowy stopień poprawy zapisywany w 30 minut po wstrzyknięciu, C_{max} = maksymalna aktywność; AUC_{0-inf} = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu; t_{1/2} = końcowy okres półtrwania; MRT = średni czas pozostawania w organizmie, CL = masa ciała skorygowana przez klirens dla N = 80; V_{ss} = masy ciała skorygowana przez objętość dystrybucji w stanie stacjonarym. IR i C_{max} 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 chromogeny:

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 _{max} (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 _{0-inf} (j.m.*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 = 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 do <12 lat, C_{max} = maksymalna aktywność; AUC_{0-inf} = pole pod krzywą zależności aktywności czynnika VIII od czasu; t_{1/2} = końcowy okres półtrwania; MRT = średni czas pozostawania w organizmie, CL = masa ciała skorygowana przez klirens; V_{ss} = masy ciała skorygowana przez objętość dystrybucji w stanie stacjonarym. IR i C_{max} 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 fiolce (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 fiolce (szkło typu I) z korkiem (gumowym), turkusową 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 2000 (j.m.) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

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

5 ml rozpuszczalnika w fiolce (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 fiolce (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 strzykawkę 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 strzykawkę 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.

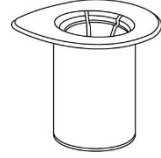
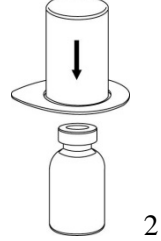
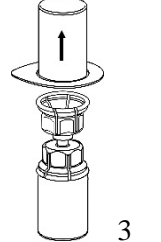
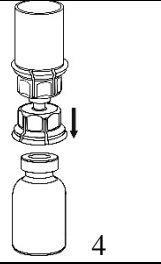
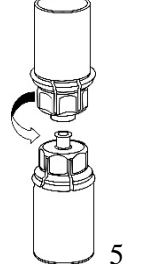
6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania


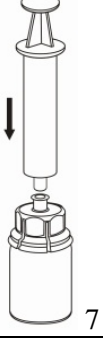
Informacje ogólne:

- 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.

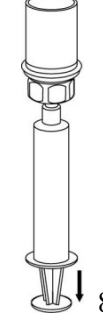
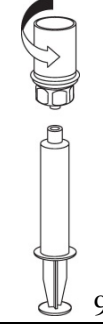
Rekonstytucja i sposób podawania:

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

 1	1. Otworzyć Mix2Vial usuwając wieczko. Nie wyjmować Mix2Vial z opakowania blistrowego!
 2	2. Umieścić fiołkę z rozpuszczalnikiem na czystej i równej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z opakowania blistrowego zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z igłą na korek fiołki z rozpuszczalnikiem i naciskając pionowo w dół przebić korek fiołki z rozpuszczalnikiem.
 3	3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć opakowanie blistrowe pociągając je pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę, aby zdjąć jedynie opakowanie blistrowe, a nie cały zestaw Mix2Vial.
 4	4. Umieścić fiołkę z proszkiem na równej i twardej powierzchni. Odwrócić do góry dnem fiołkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej zestawem Mix2Vial. Naciskając przezroczystą końcówkę z igłą pionowo w dół wbić w korek fiołki z proszkiem. Rozpuszczalnik samoczynnie spłynie do fiołki z proszkiem.
 5	5. Jedną ręką uchwycić fiołkę z produktem przyłączoną do zestawu Mix2Vial, drugą ręką uchwycić fiołkę po rozpuszczalniku także przyłączoną do zestawu Mix2Vial i ostrożnie rozkręcić zestaw na dwie części, przeciwnie do ruchu wskazówek zegara. Fiołkę po rozpuszczalniku wraz z niebieską końcówką zestawu Mix2Vial usunąć.

	<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. 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 fiołki 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>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI
CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI LUB WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudélko 250 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AFSTYLA 250 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonoctocog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Lonoctocog alfa 250 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: L-Histydyna, Polisorbat 80, Wapnia chlorek dwuwodny, Sodu chlorek, Sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z proszkiem: 250 j.m. Lonoctocog alfa (po rekonstytucji 100 j.m./ml)
1 fiolka z 2,5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Pojedyncze opakowanie wewnętrzne zawiera:
1 strzykawkę jednorazowego użytku o pojemności 5 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze do 25 °C jednorazowo przez okres 3 miesięcy

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1158/001

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

AFSTYLA 250 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 250 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AFSTYLA 250 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonococog alfa
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudélko 500 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AFSTYLA 500 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonoctocog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Lonoctocog alfa 500 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: L-Histydyna, Polisorbat 80, Wapnia chlorek dwuwodny, Sodu chlorek, Sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z proszkiem: 500 j.m. Lonoctocog alfa (po rekonstytucji 200 j.m./ml)
1 fiolka z 2,5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Pojedyncze opakowanie wewnętrzne zawiera:
1 strzykawkę jednorazowego użytku o pojemności 5 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze do 25 °C jednorazowo przez okres 3 miesięcy

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1158/002

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

AFSTYLA 500 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 500 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AFSTYLA 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonoctocog alfa
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko 1000 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AFSTYLA 1000 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonoctocog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Lonoctocog alfa 1000 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: L-Histydyna, Polisorbat 80, Wapnia chlorek dwuwodny, Sodu chlorek, Sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z proszkiem: 1000 j.m. Lonoctocog alfa (po rekonstytucji 400 j.m./ml)
1 fiolka z 2,5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Pojedyncze opakowanie wewnętrzne zawiera:
1 strzykawkę jednorazowego użytku o pojemności 5 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze do 25 °C jednorazowo przez okres 3 miesięcy

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1158/003

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

AFSTYLA 1000 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 1000 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AFSTYLA 1000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonococog alfa
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudélko 1500 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AFSTYLA 1500 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonoctocog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Lonoctocog alfa 1500 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: L-Histydyna, Polisorbat 80, Wapnia chlorek dwuwodny, Sodu chlorek, Sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z proszkiem: 1500 j.m. Lonoctocog alfa (po rekonstytucji 300 j.m./ml)
1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Pojedyncze opakowanie wewnętrzne zawiera:
1 strzykawkę jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze do 25 °C jednorazowo przez okres 3 miesięcy

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1158/004

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

AFSTYLA 1500 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 1500 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AFSTYLA 1500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonoctocog alfa
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudélko 2000 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AFSTYLA 2000 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonoctocog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Lonoctocog alfa 2000 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: L-Histydyna, Polisorbat 80, Wapnia chlorek dwuwodny, Sodu chlorek, Sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z proszkiem: 2000 j.m. Lonoctocog alfa (po rekonstytucji 400 j.m./ml)
1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Pojedyncze opakowanie wewnętrzne zawiera:
1 strzykawkę jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze do 25 °C jednorazowo przez okres 3 miesięcy

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1158/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

AFSTYLA 2000 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 2000 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AFSTYLA 2000 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonoctocog alfa
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko 2500 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AFSTYLA 2500 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonoctocog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Lonoctocog alfa 2500 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: L-Histydyna, Polisorbat 80, Wapnia chlorek dwuwodny, Sodu chlorek, Sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z proszkiem: 2500 j.m. Lonoctocog alfa (po rekonstytucji 500 j.m./ml)
1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Pojedyncze opakowanie wewnętrzne zawiera:
1 strzykawkę jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze do 25 °C jednorazowo przez okres 3 miesięcy

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1158/006

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

AFSTYLA 2500 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 2500 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AFSTYLA 2500 j.m., proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonococog alfa
Podanie dożylne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudelko 3000 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AFSTYLA 3000 j.m.
proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonoctocog alfa (rekombinowany ludzki czynnik krzepnięcia VIII)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Lonoctocog alfa 3000 j.m.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Inne składniki: L-Histydyna, Polisorbat 80, Wapnia chlorek dwuwodny, Sodu chlorek, Sacharoza

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z proszkiem: 3000 j.m. Lonoctocog alfa (po rekonstytucji 600 j.m./ml)
1 fiolka z 5 ml wody do wstrzykiwań
1 system do transferu 20/20 z filtrem

Pojedyncze opakowanie wewnętrzne zawiera:
1 strzykawkę jednorazowego użytku o pojemności 10 ml
1 zestaw do wkłucia
2 waciki nasączone alkoholem
1 niejałowy plaster

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie dożylnie.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze do 25 °C jednorazowo przez okres 3 miesięcy

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/16/1158/007

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

AFSTYLA 3000 j.m.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

<PC: {numer} [kod produktu]

SN: {numer} [numer seryjny]

NN: {numer} [krajowy numer refundacyjny lub inny krajowy numer identyfikujący produkt leczniczy]>

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z proszkiem 3000 j.m.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

AFSTYLA 3000 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Lonococog alfa
Podanie dożylnie

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

Fiolka z rozpuszczalnikiem 2.5 ml i 5 ml

1.NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Woda do wstrzykiwań

2.SPOSÓB PODAWANIA

3.TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4.NUMER SERII

Lot

**5.ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

2,5 ml [do rekonstytucji 250/ /500/1000 j.m.]

5ml [do rekonstytucji 1500/2000/2500/3000 j.m.]

6.INNE

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH (Pudelko
tekturowe z zestawem do podawania)**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zestaw do podawania

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

-nie dotyczy-

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

-nie dotyczy-

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

nie dotyczy

5. SPOSÓB I DROI PODANIA

-nie dotyczy-

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

-nie dotyczy-

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

nie dotyczy

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

-nie dotyczy-

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

-nie dotyczy-

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

nie dotyczy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

-nie dotyczy-

13. NUMER SERII

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

-nie dotyczy-

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

nie dotyczy

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

- nie dotyczy -

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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
Lonoctocog alfa (rekombinowany, pojedynczy łańcuch ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek AFSTYLA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AFSTYLA
3. Jak stosować lek AFSTYLA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AFSTYLA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek AFSTYLA i w jakim celu się go stosuje

AFSTYLA jest ludzkim czynnikiem krzepnięcia (koagulacji) VIII, wytwarzanym metodą rekombinacji DNA. Substancją czynną w produkcie leczniczym AFSTYLA jest lonoctocog alfa.

Lek AFSTYLA jest stosowany w leczeniu i zapobieganiu krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII krzepnięcia krwi). Czynnikiem VIII bierze udział w krzepnięciu krwi. Brak tego czynnika oznacza, że krew nie krzepnie tak szybko, jak powinna, więc występuje zwiększona skłonność do krwawień. AFSTYLA działa poprzez zastąpienie brakującego czynnika VIII u chorych na hemofilię typu A, aby umożliwić u nich prawidłowe krzepnięcie krwi.

Lek AFSTYLA może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AFSTYLA

Kiedy nie stosować leku AFSTYLA

- jeśli pacjent ma uczulenie na lonoctocog alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli pacjent ma uczulenie na białka chomika.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania AFSTYLA należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Mogą wystąpić reakcje alergiczne (nadwrażliwość). Produkt może zawierać śladowe ilości białka chomika (patrz także "Kiedy nie stosować leku AFSTYLA"). **Jeśli wystąpią reakcje alergiczne, należy natychmiast zaprzestać stosowania leku i skontaktować się z lekarzem.** Lekarz powinien poinformować o **wczesnych objawach reakcji alergicznych.** Należą do nich: pokrzywka, uogólniona wysypka skórna, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia krwi i wstrząs anafilaktyczny (ciężka reakcja alergiczna, która powoduje poważne trudności w oddychaniu i zawroty głowy).
- Tworzenie **inhibitorów** (przeciwciał) jest znanym powikłaniem, które może występować w trakcie leczenia wszystkimi lekami zawierającymi czynnik VIII. Inhibitory te, zwłaszcza przy stężeniach przerywają prawidłowe leczenie i pacjent będzie monitorowany pod kątem wytwarzania tych inhibitorów. Jeżeli krwawienia u pacjenta nie jest prawidłowo kontrolowane przy użyciu leku AFSTYLA, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- W przypadku istniejącej choroby serca lub ryzyka jej wystąpienia należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce.
- Jeżeli do podawania AFSTYLA wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (ang. central venous access device, CVAD), lekarz powinien uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, pojawienia się bakterii we krwi (bakteriemii) i tworzenia się skrzepów w naczyniach krwionośnych (zakrzepicy) w miejscu wprowadzenia cewnika.

Zapis numeru serii

Stanowczo zaleca się, aby w dokumentacji medycznej, przy każdym podaniu leku AFSTYLA, została zapisana data podania, numer serii oraz objętość wstrzyknięcia.

Lek AFSTYLA a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.
- W okresie ciąży i karmienia piersią lek AFSTYLA należy stosować, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

AFSTYLA nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

Lek AFSTYLA zawiera sól

Lek AFSTYLA zawiera do 7 mg (0,3 mmol) sodu na ml po rozpuszczeniu.

W zależności od masy ciała oraz zalecanej dawki leku AFSTYLA, można otrzymać więcej niż jedną fiolkę leku. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów będących na kontrolowanej diecie ubogosodowej.

3. Jak stosować lek AFSTYLA

Podawanie leku musi być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń krzepnięcia krwi.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawka

Ilość leku AFSTYLA i częstość podawania leku zależą od wielu czynników, takich jak:

- stopień ciężkości choroby
- miejsca i nasilenia krwawienia
- stan kliniczny i odpowiedź na leczenie
- masa ciała

Należy postępować zgodnie ze wskazówkami podanymi przez lekarza.

Rekonstytucja i podawanie

Informacje ogólne:

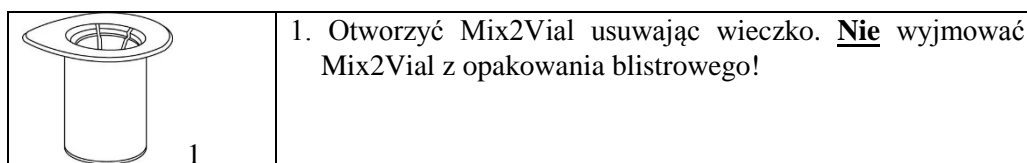
- Proszek należy wymieszać z rozpuszczalnikiem (ciecz) oraz pobrać z fiolki w warunkach aseptycznych.
- Leku AFSTYLA nie wolno mieszać z innymi lekami lub rozpuszczalnikami, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.
- Sporządzony roztwór powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do żółtego, tj. pod światło może błyszczeć, ale nie może zawierać żadnych widocznych cząstek. Po przefiltrowaniu lub pobraniu (patrz poniżej), roztwór powinien być oceniony wizualnie przed użyciem. Nie używać roztworów mętnych lub zawierających osad lub cząstki.
- Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.


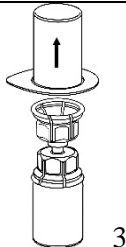
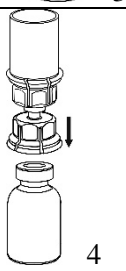
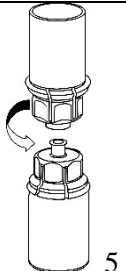

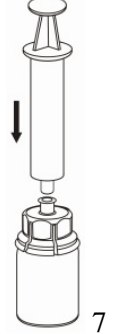
Rekonstytucja i sposób podawania

Zamkniętą fiolkę z proszkiem leku AFSTYLA i rozpuszczalnikiem należy ogrzać do temperatury pokojowej lub temperatury ciała. Można to zrobić poprzez pozostawienie fiolek w temperaturze pokojowej przez około godzinę lub trzymając je w rękach przez kilka minut.

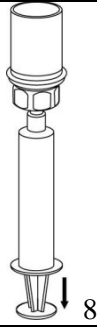
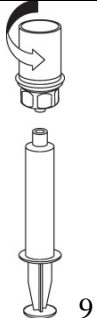
Nie należy wystawiać fiolek na bezpośrednie działanie ciepła. Fiolek nie należy ogrzewać powyżej temperatury ciała (37 °C).

Ostrożnie zdjąć wieczko z fiolek i oczyścić odsłonięte gumowe korki wacikiem nasączonym alkoholem. Pozostawić fiolki do wyschnięcia przed otwarciem opakowania Mix2Vial (zawierające zestaw transferowy z filtrem), a następnie postępować zgodnie z instrukcjami podanymi poniżej.



 <p>2</p>	<p>2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem 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 pionowo w dół przebić korek fiolki z rozpuszczalnikiem.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć opakowanie blistrowe pociągając je pionowo do góry. Należy zwrócić uwagę, aby zdjąć jedynie opakowanie blistrowe, a nie cały zestaw Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Umieścić fiolkę z proszkiem na równej i twardej powierzchni. Odwrócić do góry dnem fiolkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej zestawem Mix2Vial. Naciskając przezroczystą końcówkę z igłą pionowo w dół 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 sposób podawania

	8. Przytrzymując tłok strzykawki odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok.
	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.

Użyć zestawu do wkłucia dożylnego załączonego do opakowania, wprowadzić igłę do żyły. Krew musi się cofnąć do końca przewodu. Połączyć strzykawkę z zestawem do wkłucia dożylnego. **Wstrzykiwać roztwór po rekonstytucji wolno (w tempie dogodnym dla pacjenta, nie przekraczającym 10 ml/min.) do żyły** zgodnie z instrukcją podaną przez lekarza. Należy zwrócić uwagę, żeby krew nie wpływała do strzykawki wypełnionej produktem.

Należy sprawdzić, czy jakiegokolwiek działania niepożądane nie pojawiły się od razu. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane, które mogą być związane z podawaniem leku AFSTYLA, należy przerwać podawanie (patrz punkt 2).

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lek AFSTYLA można stosować u dzieci i młodzieży w każdym wieku. U dzieci w wieku poniżej 12 lat może być konieczne podawanie większych dawek lub częstsze wstrzykiwanie. U dzieci w wieku powyżej 12 lat można stosować takie same dawki jak u dorosłych.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku AFSTYLA

W przypadku podania większej niż zalecana dawki leku AFSTYLA, należy zwrócić się do lekarza.

Pominięcie zastosowania leku AFSTYLA

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Kolejną dawkę należy przyjąć niezwłocznie, a następnie kontynuować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty.

Przerwanie stosowania leku AFSTYLA

W przypadku przerwania stosowania leku AFSTYLA pacjent przestaje być chroniony przed wystąpieniem krwawienia, a występujące krwawienie może nie zostać zatrzymane. Nie należy przerywać stosowania leku AFSTYLA bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, AFSTYLA może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast przerwać stosowanie leku i powiadomić lekarza jeśli:

- **pacjent zauważy objawy reakcji alergicznych**

Reakcje alergiczne mogą obejmować następujące objawy: pokrzywka, uogólniona pokrzywka (swędząca wysypka), ucisk w klatce piersiowej, trudności w oddychaniu, świszczący oddech, niskie ciśnienia krwi, zawroty głowy i wstrząs anafilaktyczny. W przypadku ich wystąpienia, należy natychmiast przerwać podawanie leku i skontaktować się z lekarzem.

- **pacjent zauważy, że lek nie działa prawidłowo** (krwawienie nie zostało zatrzymane). W przypadku pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni czynnikiem VIII (ponad 150 dni leczenia), przeciwciała blokujące (patrz punkt 2) mogą powstawać niezbyt często (mniej niż 1 na 100 pacjentów). Jeżeli tak się stanie, lek może przestać działać i pacjent może doświadczyć utrzymującego się krwawienia. W takim przypadku należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 10 użytkowników)

- reakcja alergiczna
- zawroty głowy
- mrowienie lub drętwienie (parestezje)
- wysypka
- gorączka

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć do 1 na 100 użytkowników)

- świąd
- zaczerwienienie skóry
- ból w miejscu podania
- dreszcze
- uczucie gorąca

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży

Nie zaobserwowano swoistych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między dziećmi, młodzieżą a dorosłymi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub innemu członkowi personelu medycznego. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek AFSTYLA

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po skrócie EXP.
- Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
- AFSTYLA w postaci proszku przed rekonstytucją może być przechowywany w temperaturze pokojowej (poniżej 25 °C), w pojedynczym okresie nie dłuższym niż 3 miesiące, w terminie ważności podanym na etykiecie fiolki i na opakowaniu

zewnątrznym. Należy zapisać na opakowaniu produktu datę od kiedy lek AFSTYLA jest przechowywany w temperaturze pokojowej.

- Produktu raz wyjętego z lodówki nie wolno ponownie w niej umieszczać.
- Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Po rozpuszczeniu produkt należy zużyć natychmiast.
- Jeśli produkt po rekonstytucji nie został użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed zastosowaniem odpowiedzialny jest użytkownik.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek AFSTYLA

Substancją czynną leku jest:

250 j.m. w fiolce; po rozpuszczeniu w 2,5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 100 j.m./ml lonococog alfa.

500 j.m. w fiolce; po rozpuszczeniu w 2,5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 200 j.m./ml lonococog alfa.

1000 j.m. w fiolce; po rozpuszczeniu w 2,5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 400 j.m./ml lonococog alfa.

1500 j.m. w fiolce; po rozpuszczeniu w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 300 j.m./ml lonococog alfa.

2000 j.m. w fiolce; po rozpuszczeniu w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 400 j.m./ml lonococog alfa.

2500 j.m. w fiolce; po rozpuszczeniu w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 500 j.m./ml lonococog alfa.

3000 j.m. w fiolce; po rozpuszczeniu w 5 ml wody do wstrzykiwań roztwór zawiera 600 j.m./ml lonococog alfa.

Pozostałe składniki to:

L-Histydyna, Polisorbat 80, Wapnia chlorek dwuwodny, Sodu chlorek (patrz ostatni akapit w punkcie 2), Sacharoza.

Rozpuszczalnik: Woda do wstrzykiwań

Jak wygląda lek AFSTYLA i co zawiera opakowanie

Lek AFSTYLA występuje w postaci białego lub jasnożółtego proszku lub kruchej masy oraz przezroczystego, bezbarwnego rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Roztwór po rekonstytucji powinien być przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny do żółtego, tj. pod światło może błyszczeć, ale nie może zawierać żadnych widocznych cząstek.

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 strzykawkę 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 opakowanie wewnętrzne zawierające:

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

Opakowanie bezpośrednie

250 j.m.	Szklana fiolka z gumowym korkiem, pomarańczową nakładką z tworzywa sztucznego i zielonym pasiastym aluminiowym wieczkiem
500 j.m.	Szklana fiolka z gumowym korkiem, niebieską nakładką z tworzywa sztucznego i zielonym pasiastym aluminiowym wieczkiem
1000 j.m.	Szklana fiolka z gumowym korkiem, zieloną nakładką z tworzywa sztucznego i zielonym pasiastym aluminiowym wieczkiem
1500 j.m.	Szklana fiolka z gumowym korkiem, turkusową nakładką z tworzywa sztucznego i zielonym pasiastym aluminiowym wieczkiem
2000 j.m.	Szklana fiolka z gumowym korkiem, fioletową nakładką z tworzywa sztucznego i zielonym pasiastym aluminiowym wieczkiem
2500 j.m.	Szklana fiolka z gumowym korkiem, jasnoszarą nakładką z tworzywa sztucznego i zielonym pasiastym aluminiowym wieczkiem
3000 j.m.	Szklana fiolka z gumowym korkiem, żółtą nakładką z tworzywa sztucznego i zielonym pasiastym aluminiowym wieczkiem

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

България

Новимед Фарма ЕООД
Тел: +359 2 850 8617

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

CSL Behring Kft.
Tel.: +36 1 213 4290

Danmark

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Eesti

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Ελλάδα

CSL Behring MEΠE
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

PharmaSwiss d.o.o.
Tel: +385 (1) 631-1833

Ireland

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30517254

Ísland

CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

Italia

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

Κύπρος

CSL Behring EΠE
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija

CSL Behring GmbH
Tel: +49 69 30584437

Malta

AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

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 International Trading srl
Tel: +40 21 322 0171

Slovenija

MediSanus d.o.o.
Tel: +386 1 25 71 496

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

United Kingdom

CSL Behring UK Ltd.
Tel: +44 1444 447405

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Wcześniej nieleczeni pacjenci

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AFSTYLA u pacjentów wcześniej nieleczonych. Dane nie są dostępne.

Monitorowanie leczenia

Podczas leczenia zaleca się właściwe oznaczenie 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 a PTT, 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 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 do 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 produktów czynnika VIII. Aktywność osoczowa czynnika VIII wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla czynnika VIII w osoczu).

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>		
Małe zabiegi chirurgiczne 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 12 lat i starszej, zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych.

Pacjenci w podeszłym wieku

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