

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

AFSTYLA 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

AFSTYLA 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### AFSTYLA 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 250 IU rekombinantnog jednolančanog koagulacijskog faktora VIII (jednolančani faktor rVIII, INN = Ionoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 100 IU/ml jednolančanog faktora rVIII.

### AFSTYLA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 500 IU rekombinantnog jednolančanog koagulacijskog faktora VIII (jednolančani faktor rVIII, INN = Ionoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 200 IU/ml jednolančanog faktora rVIII.

### AFSTYLA 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 1000 IU rekombinantnog jednolančanog koagulacijskog faktora VIII (jednolančani faktor rVIII, INN = Ionoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 400 IU/ml jednolančanog faktora rVIII.

### AFSTYLA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 1500 IU rekombinantnog jednolančanog koagulacijskog faktora VIII (jednolančani faktor rVIII, INN = Ionoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 300 IU/ml jednolančanog faktora rVIII.

### AFSTYLA 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 2000 IU rekombinantnog jednolančanog koagulacijskog faktora VIII (jednolančani faktor rVIII, INN = Ionoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 400 IU/ml jednolančanog faktora rVIII.

### AFSTYLA 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 2500 IU rekombinantnog jednolančanog koagulacijskog faktora VIII (jednolančani faktor rVIII, INN = Ionoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 500 IU/ml jednolančanog faktora rVIII.

### AFSTYLA 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Svaka bočica sadrži nominalno 3000 IU rekombinantnog jednolančanog koagulacijskog faktora VIII (jednolančani faktor rVIII, INN = Ionoktokog alfa). Nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije, otopina sadrži 600 IU/ml jednolančanog faktora rVIII.

Potentnost (IU) se određuje pomoću kromogenog testa prema Europskoj farmakopeji. Specifična je aktivnost lijeka AFSTYLA 7400 – 16 000 IU/mg proteina.

AFSTYLA je jednolančani rekombinantni ljudski faktor VIII koji se proizvodi na staničnoj liniji jajnika kineskoga hrčka (CHO). Radi se o konstruktumu kojem je uklonjena većina B-domene koja je prisutna u divljem tipu faktora VIII pune duljine i 4 aminokiseline susjedne kisele a3 domene (aminokiseline 765 do 1652 faktora VIII pune duljine).

Novonastala veza teških i lakih lanaca faktora VIII uvodi novo mjesto N-glikozilacije. Budući da je uklonjeno mjesto cijepanja za furin u divljem tipu faktora VIII između B-domene i a3 domene, AFSTYLA se eksprimira kao molekula jednolančanog faktora VIII.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

AFSTYLA 250, 500 i 1000 IU (2,5 ml otapala)  
Svaka bočica sadrži 17,5 mg (0,76 mmol) natrija.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 i 3000 IU (5 ml otapala)  
Svaka bočica sadrži 35 mg (1,52 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli ili žućkasti prašak ili drobljiva masa i bistro, bezbojno otapalo za otopinu za injekciju.

pH: 6,6 – 7,3

Osmolalnost: 500 – 600 mOsm/kg

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Liječenje i profilaksa krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (urođeni nedostatak faktora VIII).

AFSTYLA se može primjenjivati u svim dobnim skupinama.

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje treba izvoditi pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju hemofilije.

### Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

Sigurnost i djelotvornost lijeka AFSTYLA u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Nadzor liječenja

Tijekom liječenja savjetuje se odgovarajuće određivanje razine faktora VIII da bi se mogla odrediti doza koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja injekcija. Pojedini bolesnici mogu imati različite odgovore na faktor VIII, pri čemu se postižu različite vrijednosti poluvijekova i povrata. Doza koja se temelji na tjelesnoj težini možda će se trebati prilagoditi u pothranjenih ili pretilih bolesnika. Osobito u slučaju većih kirurških zahvata neizostavno je precizno praćenje nadomjesne terapije pomoću analize koagulacije (određivanja aktivnosti faktora VIII u plazmi).

Kada se upotrebljava *in vitro* jednostupanjski test koagulacije na temelju tromboplastinskog vremena (aPTT) za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu značajno utjecati vrsta aPTT reagensa i referentni standard koji se upotrebljava u testu. Također mogu postojati značajna odstupanja između rezultata testa koji se dobiju jednostupanjskim testom koagulacije na temelju aPPT-a i kromogenim testom prema Europskoj farmakopeji. Ovo je posebno važno kod promjene laboratorija i/ili reagensa koji se upotrebljavaju u testu.

U bolesnika koji primaju lijek AFSTYLA potrebno je nadzirati aktivnost faktora VIII u plazmi pomoću kromogenog testa ili jednostupanjskog testa koagulacije kako bi se odredila doza koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja injekcija. Rezultat kromogenog testa najtočnije odražava klinički hemostatski potencijal lijeka AFSTYLA i preferira se. Jednostupanjski test koagulacije podcjenjuje razinu aktivnosti faktora VIII u usporedbi s rezultatom kromogenog testa za oko 45 %. Ako se upotrijebi jednostupanjski test koagulacije, pomnožite rezultat faktorom konverzije 2, kako biste odredili razinu aktivnosti faktora VIII bolesnika.

### Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu i opsegu krvarenja te kliničkom stanju bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili postotkom (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili radije u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednom ml normalne ljudske plazme.

Potentnost se određuje upotrebom testa s kromogenim supstratom.

Razine faktora VIII u plazmi mogu se nadzirati upotrebom testa s kromogenim supstratom ili jednostupanjskog testa koagulacije.

### *Liječenje prema potrebi*

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom saznanju da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl.

Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje faktora VIII (IU/dl ili % normalne vrijednosti) x 0,5 (IU/kg po IU/dl).

Količinu koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek treba uskladiti s kliničkom učinkovitosti u svakom pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izražene u % normalne vrijednosti ili u IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća se tablica može upotrijebiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata:

<b>Stupanj krvarenja / vrsta kirurškog zahvata</b>	<b>Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)</b>	<b>Učestalost doziranja (sati) / trajanje terapije (dani)</b>
<u>Krvarenje</u>		
Ranija hemartroza, krvarenje u mišiću ili krvarenje u usnoj šupljini	20 – 40	Ponavljati injekciju svakih 12 do 24 sata. Barem 1 dan, dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Intenzivnija hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematom	30 – 60	Ponavljati injekciju svakih 12 do 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život	60 – 100	Ponavljati injekciju svakih 8 – 24 sata do otklanjanja opasnosti.
<u>Kirurški zahvat</u>		
Manji kirurški zahvat uključujući vađenje zuba	30 – 60	Injekcija svaka 24 sata, barem 1 dan do zacjeljenja.
<u>Veći kirurški zahvat</u>	80 – 100 (prije i nakon zahvata)	Ponavljati injekciju svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zacjeljenja rane, a zatim nastaviti liječenje tijekom još najmanje 7 dana kako bi se aktivnost faktora VIII održala između 30 % i 60 % (IU/dl).

#### *Profilaksa*

Preporučeni je početni režim od 20 do 50 IU/kg lijeka AFSTYLA koji se primjenjuje od 2 do 3 puta tjedno. Režim se može prilagoditi na temelju odgovora bolesnika.

#### *Pedijatrijska populacija*

Preporučeni početni režim u djece (od 0 do <12 godina) jest od 30 do 50 IU/kg lijeka AFSTYLA primijenjeno 2 do 3 puta tjedno. Češće ili više doze mogu biti potrebne u djece < 12 godina kako bi se uzeo u obzir viši klirens u ovoj dobnoj skupini.

Za adolescente u dobi od 12 godina ili starije preporuke za doziranje iste su kao i za odrasle osobe (vidjeti dio 5.2).

#### *Starije osobe*

Klinička ispitivanja lijeka AFSTYLA nisu uključivala ispitanike starije od 65 godina.

#### Način primjene

Intravenska primjena.

Rekonstituirani pripravak treba se ubrizgavati polako brzinom koja je ugodna za bolesnika, a maksimalnom brzinom ubrizgavanja od 10 ml/min.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Poznata alergijska reakcija na proteine hrčka.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Preosjetljivost

Kod primjene lijeka AFSTYLA moguća je pojava reakcija preosjetljivosti alergijskog tipa. Ovaj lijek sadrži proteine hrčka u tragovima. Ako se pojave simptomi preosjetljivosti, bolesnicima se mora savjetovati da odmah prestanu primjenjivati lijek i obrate se svom liječniku. Bolesnike se mora upoznati s ranim znakovima reakcija preosjetljivosti, uključujući koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, hipotenziju i anafilaksiju.

Za bolesnike s ranijim reakcijama preosjetljivosti može se uzeti u obzir odgovarajuća premedikacija.

U slučaju šoka potrebno je uvesti standardno liječenje za šok.

##### Inhibitori

Stvaranje neutralizirajućih protutijela (inhibitora) na faktor VIII poznata je komplikacija u liječenju osoba s hemofilijom A. Ti su inhibitori obično IgG imunoglobulini koji djeluju protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII, a njihova količina određuje se u Bethesda jedinicama (BU) po ml plazme korištenjem modificiranog testa. Rizik od razvoja inhibitora je u korelaciji s izloženošću faktoru VIII, a rizik je najveći unutar prvih 20 dana izloženosti. Rijetko se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Slučajevi rekurentnih inhibitora (nizak titar) uočeni su nakon prebacivanja s jednog lijeka s faktorom VIII na drugi u prethodno liječenih bolesnika s više od 100 dana izloženosti koji imaju prethodnu anamnezu razvoja inhibitora. Stoga se preporuča pažljivo pratiti sve bolesnike zbog moguće pojave inhibitora uslijed zamjene bilo kojeg lijeka.

Općenito, sve bolesnike liječene lijekovima koji sadrže koagulacijski faktor VIII treba pažljivo pratiti putem odgovarajućih kliničkih pregleda i laboratorijskih testova zbog razvoja inhibitora. Ako se ne postignu očekivane razine aktivnosti faktora VIII u plazmi ili ako se krvarenje ne može kontrolirati primjerenom dozom, treba provesti test radi utvrđivanja prisutnosti inhibitora faktora VIII. U bolesnika s visokim razinama inhibitora liječenje faktorom VIII može biti nedjelotvorno pa treba razmotriti druge terapijske opcije. Liječenje tih bolesnika treba prepustiti liječnicima s iskustvom u liječenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

##### Laboratorijske pretrage za nadziranje

Ako se upotrijebi jednostupanjski test koagulacije, pomnožite rezultat faktorom konverzije 2 kako biste odredili razinu aktivnosti faktora VIII bolesnika (vidjeti dio 4.2).

##### Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s postojećim kardiovaskularnim faktorima rizika, nadomjesna terapija faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

##### Komplikacije povezane s kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter, treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih s centralnim venskim kateterom, uključujući lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mjestu kateterizacije.

##### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži do 7 mg (0,3 mmol) natrija po ml nakon rekonstitucije. To se mora uzeti u obzir kod bolesnika s prehranom s ograničenim unosom natrija.

##### Bilježenje uporabe

Izrazito se preporučuje pri svakoj primjeni lijeka AFSTYLA u bolesnikov karton upisati naziv i broj serije lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka.

### Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mjere opreza odnose se i na odrasle i na djecu.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu zabilježene interakcije lijekova s ljudskim koagulacijskim faktorom VIII s drugim lijekovima.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nisu provedena ispitivanja reprodukcije na životinjama s faktorom VIII. Budući da se hemofilija A rijetko javlja u žena, iskustva s primjenom faktora VIII tijekom trudnoće i dojenja nisu dostupna. Stoga se tijekom trudnoće i dojenja faktor VIII smije primjenjivati samo ako je to jasno indicirano.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

AFSTYLA ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu uključivati angioedem, žarenje i peckanje na mjestu injekcije, zimicu, navale crvenila, generaliziranu urtikariju, glavobolju, koprivnjaču, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u prsištu, trnce, povraćanje, piskanje pri disanju) primijećene su rijetko pri uporabi lijekova s faktorom VIII, a u nekim slučajevima mogu napredovati do teške anafilaksije (uključujući šok).

U bolesnika s hemofilijom A mogu se razviti neutralizirajuća protutijela (inhibitori) na faktor VIII. Ako se razviju takvi inhibitori, stanje će se manifestirati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim se slučajevima preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za hemofiliju.

### Tablični prikaz nuspojava

U tablici u nastavku prikazuju se nuspojave prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (organski sustav i preporučeni pojam). Učestalosti navedene u donjoj tablici su zabilježene u završenim kliničkim ispitivanjima kod prethodno liječenih bolesnika sa teškom hemofilijom A.

Učestalost pojavljivanja procijenjena je po bolesniku prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i</b>	<b>Nuspojava</b>	<b>Učestalost</b>
<b>Poremećaji imunosnog sustava</b>	Preosjetljivost	često
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	Omaglica	često
	Parestezija	često
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Osip	često
	Eritem	manje često
	Svrbež	manje često
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	Pireksija	često
	Bol na mjestu injekcije	manje često
	Zimica	manje često
	Osjećaj vrućine	manje često

### Pedijatrijska populacija

Nisu primijećene razlike prema dobi u nuspojavama između pedijatrijskih i odraslih ispitanika.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

U završenom kliničkom ispitivanju bolesnik koji je primio više od dvostruke propisane doze lijeka AFSTYLA osjetio je omaglicu, osjećaj vrućine, i svrbež za koji se smatra da nije povezan s lijekom AFSTYLA, već je vjerojatnije da se može pripisati istovremenoj primjeni analgetika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici: krvni koagulacijski faktor VIII.  
ATK oznaka: B02BD02

#### Mehanizam djelovanja

AFSTYLA (INN: lonoktokog alfa) rekombinantni je ljudski protein koji zamjenjuje koagulacijski faktor VIII koji nedostaje, a koji je potreban za učinkovitu hemostazu. AFSTYLA je jednolančani polipeptidni lanac sa skraćenom B-domenom, što omogućava kovalentno povezivanje teških i lakih lanaca faktora VIII. Lijek AFSTYLA pokazao je viši afinitet za von Willebrandov faktor (VWF) u odnosu na rFVIII pune duljine. VWF stabilizira faktor VIII i štiti ga od degradacije. Aktivirani AFSTYLA ima slijed aminokiselina identičan endogenom FVIIIa.

#### Farmakodinamički učinci

Kompleks faktora VIII i von Willebrandova faktora sastoji se od dviju molekula (faktor VIII i von Willebrandov faktor) s različitim fiziološkim funkcijama. Kada se primijeni infuzijom u bolesnika s hemofilijom, faktor VIII veže se na von Willebrandov faktor u cirkulaciji bolesnika. Aktivirani faktor VIII djeluje kao kofaktor za aktivirani faktor IX, te tako ubrzava pretvorbu faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin zatim pretvara fibrinogen u fibrin i tako omogućuje stvaranje krvnog ugruška.

Hemofilija A je X-vezani nasljedni poremećaj koagulacije krvi uslijed smanjenih razina faktora VIII, a uzrokuje obilno krvarenje u zglobove, mišice ili unutarnje organe, koje može nastati spontano ili kao posljedica slučajne ili kirurške traume. Nadomjesnom terapijom povećavaju se razine faktora VIII u plazmi, čime se omogućuje privremena korekcija nedostatka faktora te korekcija sklonosti krvarenju.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

##### *Populacija odraslih i adolescenata u dobi od 12 – 65 godina*

Ispitivanje 1001 odredilo je djelotvornost i sigurnost u prevenciji događaja krvarenja u profilaksi, hemostatsku djelotvornost u kontroli događaja krvarenja i tijekom perioperacijskog liječenja. Ispitivanje je uključilo 175 prethodno liječenih bolesnika (u dobi od 12 do 65 godina) s teškom hemofilijom A (bio je uključen 1 ispitanik >60 godina starosti) koji su skupili ukupno 14 306 dana izloženosti s jednolančanim faktorom rVIII. Nijedan bolesnik nije razvio inhibitor niti doživio anafilaktičku reakciju.

*Profilaksa:* Režimu profilakse bilo je dodijeljeno 146 ispitanika (medijan godišnje stope krvarenja, 1,14 (interkvartilni raspon: 0,0; 4,2)), 79 (54 %) ih je bilo dodijeljeno režimu primjene lijeka 3 puta

tjedno i 47 (32 %) režimu primjene lijeka 2 puta tjedno. Bolesnicima na profilaksi režimima 2 i 3 puta tjedno bili su dodijeljeni medijani doze od 35 odnosno 30 IU/kg po injekciji, sa medijanom godišnje potrošnje u svim režimima profilakse od 4283 IU/kg godišnje.

*Liječenje krvarenja:* Od 848 događaja krvarenja zabilježenih tijekom ispitivanja 1001, 93,5% je bilo kontrolirano pomoću 2 ili manje injekcija. Medijan doze za liječenje epizode krvarenja bio je 34,7 IU/kg.

*Perioperacijsko liječenje (kirurška profilaksa):* Izvedeno je ukupno 16 većih kirurških zahvata i procijenjeno je 13 ispitanika u ispitivanju 1001. Hemostatska djelotvornost jednolančanog faktora rVIII u kirurškoj profilaksi ocijenjena je kao izvrsna ili dobra u svim kirurškim zahvatima. Nijedan pedijatrijski ispitanik <18 godina nije bio uključen u populaciju s kirurškim zahvatima.

#### *Pedijatrijska populacija < 12 godina*

Ispitivanje 3002 uključilo je ukupno 84 prethodno liječenih bolesnika < 12 godina (35 < 6 godina i 49 u dobi od 6 do < 12 godina). Ispitanici su skupili ukupno 5239 dana izloženosti s jednolančanim faktorom rVIII. Nijedan bolesnik nije razvio inhibitor niti doživio anafilaktičku reakciju.

*Individualizirana profilaksa:* Od 81 bolesnika na profilaksi (medijan godišnje stope krvarenja 3,69 (interkvartilni raspon: 0,00; 7,20)), 43 (53 %) bilo je dodijeljeno režimu 2 puta tjedno, a 25 (31 %) režimu 3 puta tjedno. Bolesnicima na profilaksi režimima 2 i 3 puta tjedno dodijeljeni su medijani doze od 35 odnosno 32 IU/kg po injekciji, sa medijanom godišnje potrošnje u svim režimima profilakse od 4109 IU/kg godišnje.

*Liječenje krvarenja:* Od 347 događaja krvarenja zabilježenih tijekom ispitivanja 3002, 95,7 % je bilo kontrolirano pomoću 2 ili manje injekcija. Medijan doze za liječenje događaja krvarenja bio je 27,6 IU/kg.

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka AFSTYLA za liječenje nasljednog nedostatka faktora VIII za prethodno neliječene pedijatrijske ispitanike (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Odrasla populacija

Farmakokinetika lijeka AFSTYLA procijenjena je na 81 prethodno liječenom odraslom ispitaniku koji su imali dijagnozu teške hemofilije A s <1 % faktora VIII i u dobi od 18 do 60 godina, nakon intravenske injekcije od 50 IU/kg.

Farmakokinetički parametri temelje se na aktivnosti faktora VIII u plazmi koja je mjerena testom s kromogenim supstratom (za odstupanja u aktivnosti faktora VIII koja se određuje jednostupanjskim testom koagulacije, vidjeti dio 4.2). Farmakokinetički profil dobiven 3 do 6 mjeseci nakon početne farmakokinetičke procjene bio je usporediv s farmakokinetičkim profilom dobivenim nakon prve doze.

Farmakokinetički parametri nakon jedne injekcije od 50 IU/kg lijeka AFSTYLA – test s kromogenim supstratom:

<b>Farmakokinetički parametri</b>	<b>jednolančani faktor rVIII 50 IU/kg (N=81) Srednja vrijednost (KV %) Medijan (min., maks.)</b>
IR (IU/dl)/(IU/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868, 2,90)
C <sub>max</sub> (IU/dl)	106 (18,1) 106 (62,4, 151)
AUC <sub>0-inf</sub> (IU*h/dl)	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 (engl. *incremental recovery*) = prirast po jedinici doze zabilježen 30 minuta nakon injekcije; C<sub>max</sub> = maksimalna koncentracija, AUC<sub>0-inf</sub> = područje ispod krivulje aktivnosti faktora VIII u vremenu ekstrapolirano do beskonačnosti; t<sub>1/2</sub> = poluvijek; MRT (engl. *mean residence time*) = srednje vrijeme zadržavanja; CL = klirens prilagođen tjelesnoj težini sa N = 80; V<sub>ss</sub> = volumen distribucije prilagođen tjelesnoj težini u stanju dinamičke ravnoteže. Vrijednosti IR i C<sub>max</sub> korigirane su za početne vrijednosti, dok ostali parametri nisu korigirani za početne vrijednosti sa N = 81.

#### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika lijeka AFSTYLA procijenjena je u 10 prethodno liječenih adolescenata (u dobi od 12 do <18 godina) i 39 prethodno liječene djece (u dobi od 0 do <12 godina) nakon intravenske injekcije jedne doze od 50 IU/kg. Svi bolesnici imali su dijagnozu teške hemofilije A s <1 % faktora VIII.

Farmakokinetički parametri temelje se na aktivnosti faktora VIII u plazmi koja je mjerena testom s kromogenim supstratom (za odstupanja u aktivnosti faktora VIII koja se određuje jednostupanjskim testom koagulacije vidjeti dio 4.2).

Usporedba farmakokinetičkih parametara prema dobnoj kategoriji nakon jedne injekcije od 50 IU/kg lijeka AFSTYLA – kromogeni test:

Farmakokinetički parametri	Od 0 do <6 godina (N=20)	Od 6 do <12 godina (N=19)	Od 12 do <18 godina (N=10)
	Srednja vrijednost (KV %) Medijan (min., maks.)	Srednja vrijednost (KV %) Medijan (min., maks.)	Srednja vrijednost (KV %) Medijan (min., maks.)
IR (IU/dl)/(IU/kg)	1,60 (21,1) 1,55 (1,18, 2,76)	1,66 (19,7) 1,69 (0,92, 2,35)	1,69 (24,8) 1,76 (0,88, 2,44)
C <sub>max</sub> (IU/dl)	80,2 (20,6) 78,6 (59,3, 138)	83,5 (19,5) 84,5 (46,4, 117)	89,7 (24,8) 92,4 (45,5, 131)
AUC <sub>0-inf</sub> (IU*h/dl)	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 (engl. *incremental recovery*)= prirast po jedinici doze zabilježen 30 minuta nakon injekcije za ispitanike dobi 12 do <18 godina i 60 minuta nakon injekcije za ispitanike dobi 1 do <12 godina; C<sub>max</sub> = maksimalna koncentracija, AUC<sub>0-inf</sub> = područje ispod krivulje aktivnosti faktora VIII u vremenu ekstrapolirano do beskonačnosti; t<sub>1/2</sub> = poluvijek; MRT (engl. *mean residence time*) = srednje vrijeme zadržavanja; CL = klirens prilagođen tjelesnoj težini; V<sub>ss</sub> = volumen distribucije prilagođen tjelesnoj težini u stanju dinamičke ravnoteže. Vrijednosti IR i C<sub>max</sub> korigirane su za početne vrijednosti, dok ostali parametri nisu korigirani za početne vrijednosti.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, ispitivanja toksičnosti jedne i ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti i procjena trombogenosti.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

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

Otapalo:

Voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima osim onih navedenih u dijelovima 2 i 6.5.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon rekonstitucije dokazana je kemijska i fizička stabilnost tijekom 48 sati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C). S mikrobiološkog stajališta lijek se mora upotrijebiti odmah. Ako se ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati. Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

AFSTYLA se može čuvati na sobnoj temperaturi koja ne smije premašiti 25 °C u jednokratnom razdoblju od najviše 3 mjeseca, unutar roka valjanosti otisnutoga na kutiji i naljepnicama bočica. Jednom kad se lijek izvadi iz hladnjaka, ne smije se više vraćati u hladnjak. Na kutiji lijeka zabilježite datum kada ste počeli čuvati lijek na sobnoj temperaturi.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

##### AFSTYLA 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (250 IU) u bočici od 6 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), narančastim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijским).

2,5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijским).

##### AFSTYLA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (500 IU) u bočici od 6 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), plavim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijским).

2,5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijским).

##### AFSTYLA 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (1000 IU) u bočici od 6 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), zelenim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijским).

2,5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijским).

##### AFSTYLA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (1500 IU) u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), tirkiznim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijским).

5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijским).

##### AFSTYLA 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (2000 IU) u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), ljubičastim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijским).

5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijским).

##### AFSTYLA 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (2500 IU) u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), svijetlo sivim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (aluminijским).

5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (aluminijским).

### AFSTYLA 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Prašak (3000 IU) u bočici od 10 ml (staklo tipa I) s čepom (gumenim), žutim diskom (plastičnim) i zelenim prugastim prstenom (alumijskim).

5 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (gumenim), diskom (plastičnim), i prstenom (alumijskim).

### Pakiranja

Jedno pakiranje s 250, 500 ili 1000 IU sadrži:

1 bočicu s praškom

1 bočicu s 2,5 ml vode za injekcije

Jedno pakiranje s pomoćnom napravom sadrži:

1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

1 jednokratnu štrcaljku od 5 ml

1 set za venepunkciju

2 blazinice natopljene alkoholom

1 nesterilni flaster

Jedno pakiranje s 1500, 2000, 2500 ili 3000 IU sadrži:

1 bočicu s praškom

1 bočicu s 5 ml vode za injekcije

Jedno pakiranje s pomoćnom napravom sadrži:

1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml

1 set za venepunkciju

2 blazinice natopljene alkoholom

1 nesterilni flaster

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.


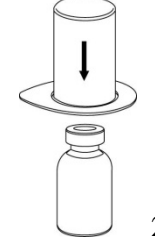
## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**



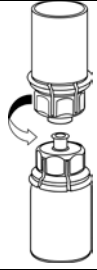

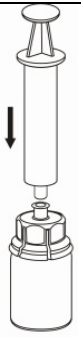
### Opće upute

- Otopina treba biti gotovo bezbojna, bistra ili blago opalescentna. Nakon filtriranja/izvlačenja (vidjeti u nastavku) rekonstituirani lijek treba se vizualno pregledati i utvrditi ima li čestica ili promjene boje prije primjene.
- Nemojte upotrijebiti vidljivo mutne otopine ili otopine koje još sadrže pahuljice ili čestice.
- Rekonstitucija i izvlačenje moraju se izvesti u aseptičkim uvjetima.

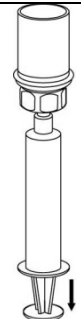
### Rekonstitucija i primjena

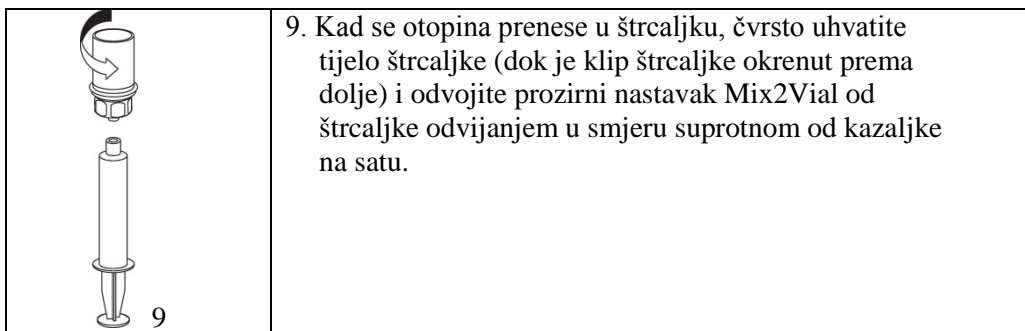
Otapalo treba postići sobnu temperaturu. Pobrinite se da uklonite poklopce s bočica praška i otapala i čepove obradite antiseptičkom otopinom i pustite da se osuše prije otvaranja pakiranja naprave Mix2Vial (pakiranje s pomoćnom napravom).

	1. Odlijepite pokrov i otvorite Mix2Vial. <b>Nemojte</b> vaditi Mix2Vial iz blister pakiranja!
	2. Stavite <b>bočicu otapala</b> na ravnu, čistu površinu i čvrsto je uhvatite. Uzmite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem i gurnite šiljak <b>plavog</b> kraja nastavka ravno <b>prema dolje</b> kroz čep bočice s otapalom.

 <p>3</p>	<p>3. Pažljivo uklonite blister pakiranje s kompleta Mix2Vial držeći ga za rub i povlačeći ga <b>okomito</b> prema gore. Pazite da odvojite samo blister pakiranje, a ne i komplet Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Stavite <b>bočicu s praškom</b> na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom s pričvršćenim kompletom Mix2Vial i gurnite šiljak <b>prozirnog</b> kraja nastavka ravno <b>prema dolje</b> kroz čep bočice s praškom. Otapalo će automatski protjecati u bočicu s praškom.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Jednom rukom uhvatite dio kompleta Mix2Vial s lijekom, a drugom rukom dio s otapalom pa pažljivo odvijte komplet u smjeru suprotnom od kazaljke na satu tako da se komplet razdvoji u dva dijela. Bacite bočicu otapala s pričvršćenim plavim nastavkom Mix2Vial.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Lagano vrtite bočicu s lijekom s pričvršćenim prozirnim nastavkom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Uvucite zrak u praznu, sterilnu štrcaljku. Dok je bočica s lijekom u uspravnom položaju, spojite štrcaljku na navojni spoj (luer lock) nastavka Mix2Vial navijanjem u smjeru kazaljke na satu. Istisnite zrak u bočicu s lijekom.</p>

### Izvlačenje lijeka i primjena

 <p>8</p>	<p>8. Držeći klip štrcaljke pritisnutim, okrenite sustav naopako i izvucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa prema nazad.</p>
--	--



Za injiciranje lijeka AFSTYLA preporučuje se upotreba priloženih kompleta za primjenu jer se može dogoditi neuspjeh u liječenju kao posljedica adsorpcije faktora VIII na unutarnje površine neke opreme za injiciranje.

Treba paziti da krv ne uđe u štrcaljku napunjenu lijekom jer postoji rizik od zgrušavanja krvi u štrcaljki, te bi se ugrušci fibrina stoga mogli primijeniti bolesniku.

Otopina lijeka AFSTYLA ne smije se razrijediti.

Rekonstituirana otopina treba se primijeniti zasebnom injekcijskom/infuzijskom linijom sporom intravenskom injekcijom, brzinom koja je ugodna za bolesnika, do najviše 10 ml/min.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

## 9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: {DD mjesec GGGG}

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I  
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE  
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I  
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA  
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I  
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

### Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija 250 IU**

**1. NAZIV LIJEKA**

AFSTYLA 250 IU  
prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

lonoktokog alfa 250 IU

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbitat 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
1 bočica s praškom: 250 IU lonoktokoga alfa (100 IU/ml nakon rekonstitucije)  
1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije  
Jedno pakiranje s pomoćnom napravom sadrži:  
1 napravu za prijenos s filtrom 20/20  
1 jednokratnu štrcaljku od 5 ml  
1 set za venepunkciju  
2 blazinice natopljene alkoholom  
1 nesterilni flaster

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Za primjenu u venu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.**

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1158/001

**13. BROJ SERIJE**

Seriya

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 250 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

<PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]>

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Bočica s praškom 250 IU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

AFSTYLA 250 IU prašak za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa  
Za primjenu u venu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija 500 IU****1. NAZIV LIJEKA**

AFSTYLA 500 IU  
prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

lonoktokog alfa 500 IU

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbat 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom: 500 IU lonoktokoga alfa (200 IU/ml nakon rekonstitucije)

1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije

Jedno pakiranje s pomoćnom napravom sadrži:

1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

1 jednokratnu štrcaljku od 5 ml

1 set za venepunkciju

2 blazinice natopljene alkoholom

1 nesterilni flaster

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u venu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.**

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1158/002

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 500 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

<PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]>

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Bočica s praškom 500 IU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

AFSTYLA 500 IU prašak za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa  
Za primjenu u venu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Serijska

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija 1000 IU****1. NAZIV LIJEKA**

AFSTYLA 1000 IU  
prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

lonoktokog alfa 1000 IU

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom: 1000 IU lonoktokoga alfa (400 IU/ml nakon rekonstitucije)

1 bočica s 2,5 ml vode za injekcije

Jedno pakiranje s pomoćnom napravom sadrži:

1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

1 jednokratnu štrcaljku od 5 ml

1 set za venepunkciju

2 blazinice natopljene alkoholom

1 nesterilni flaster

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u venu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1158/003

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 1000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

<PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]>

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Bočica s praškom 1000 IU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

AFSTYLA 1000 IU prašak za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa  
Za primjenu u venu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija 1500 IU****1. NAZIV LIJEKA**

AFSTYLA 1500 IU  
prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

lonoktokog alfa 1500 IU

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom: 1500 IU lonoktokoga alfa (300 IU/ml nakon rekonstitucije)

1 bočica s 5 ml vode za injekcije

Jedno pakiranje s pomoćnom napravom sadrži:

1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml

1 set za venepunkciju

2 blazinice natopljene alkoholom

1 nesterilni flaster

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u venu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.**

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1158/004

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 1500 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

<PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]>

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Bočica s praškom 1500 IU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

AFSTYLA 1500 IU prašak za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa  
Za primjenu u venu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija 2000 IU****1. NAZIV LIJEKA**

AFSTYLA 2000 IU  
prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

lonoktokog alfa 2000 IU

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbat 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom: 2000 IU lonoktokoga alfa (400 IU/ml nakon rekonstitucije)

1 bočica s 5 ml vode za injekcije

Jedno pakiranje s pomoćnom napravom sadrži:

1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml

1 set za venepunkciju

2 blazinice natopljene alkoholom

1 nesterilni flaster

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u venu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1158/005

**13. BROJ SERIJE**

Serija

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 2000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

<PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]>

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Bočica s praškom 2000 IU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

AFSTYLA 2000 IU prašak za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa  
Za primjenu u venu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija 2500 IU****1. NAZIV LIJEKA**

AFSTYLA 2500 IU  
prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

lonoktokog alfa 2500 IU

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbat 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 bočica s praškom: 2500 IU lonoktokog alfa (500 IU/ml nakon rekonstitucije)

1 bočica s 5 ml vode za injekcije

Jedno pakiranje s pomoćnom napravom sadrži:

1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml

1 set za venepunkciju

2 blazinice natopljene alkoholom

1 nesterilni flaster

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u venu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1158/006

**13. BROJ SERIJE**

Serijska

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 2500 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

<PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]>

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Bočica s praškom 2500 IU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

AFSTYLA 2500 IU prašak za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa  
Za primjenu u venu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****Kutija 3000 IU****1. NAZIV LIJEKA**

AFSTYLA 3000 IU  
prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa (rekombinantni koagulacijski faktor VIII)

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

lonoktokog alfa 3000 IU

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Ostali sastojci: L-histidin, polisorbat 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid, saharoza

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

prašak i otapalo za otopinu za injekciju

1 božica s praškom: 3000 IU lonoktokoga alfa (600 IU/ml nakon rekonstitucije)

1 božica s 5 ml vode za injekcije

Jedno pakiranje s pomoćnom napravom sadrži:

1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml

1 set za venepunkciju

2 blazinice natopljene alkoholom

1 nesterilni flaster

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u venu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi do 25 °C u jednokratnom razdoblju od 3 mjeseca.

Bočice čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/16/1158/007

**13. BROJ SERIJE**

Serijski

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

AFSTYLA 3000 IU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

<PC: {broj} [oznaka lijeka]

SN: {broj} [serijalizacijski broj]

NN: {broj} [nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]>

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Bočica s praškom 3000 IU**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

AFSTYLA 3000 IU prašak za otopinu za injekciju  
lonoktokog alfa  
Za primjenu u venu

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Seriya

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

Naljepnica na bočici s otapalom 2,5 ml i 5 ml

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Voda za injekcije

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Serijski broj

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

2,5 ml [za rekonstituciju lijeka jačine 250/500/1000 IU]

5 ml [za rekonstituciju lijeka jačine 1500/2000/2500/3000 IU]

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**AFSTYLA 250 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**AFSTYLA 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**AFSTYLA 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**AFSTYLA 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**AFSTYLA 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**AFSTYLA 2500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
**AFSTYLA 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju**  
lonoktokog alfa (rekombinantni, jednolančani koagulacijski faktor VIII)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je AFSTYLA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AFSTYLA
3. Kako primjenjivati lijek AFSTYLA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek AFSTYLA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### 1. Što je AFSTYLA i za što se koristi

AFSTYLA je lijek s ljudskim faktorom zgrušavanja (koagulacije) VIII koji se proizvodi tehnologijom rekombinantne DNK. Djelatna tvar u lijeku AFSTYLA je lonoktokog alfa.

AFSTYLA se koristi za liječenje i sprječavanje epizoda krvarenja u bolesnika sa hemofilijom A (urođenim nedostatkom faktora VIII). Faktor VIII uključen je u zgrušavanje krvi. Nedostatak ovog faktora znači da se krv ne zgrušava onoliko brzo koliko bi trebala i stoga postoje veći izgledi za krvarenje. AFSTYLA djeluje tako da zamjenjuje faktor VIII koji nedostaje u bolesnika s hemofilijom A kako bi omogućio normalno zgrušavanje njihove krvi.

AFSTYLA se može primjenjivati u svim dobnim skupinama.

### 2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek AFSTYLA

**Nemojte primjenjivati lijek AFSTYLA**

- ako ste imali alergijsku reakciju na lijek AFSTYLA ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste alergični na proteine hrčka.

## Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite lijek AFSTYLA.

- Moguće su alergijske reakcije (preosjetljivost). Lijek sadrži proteine hrčka u tragovima (vidjeti „Nemojte primjenjivati lijek AFSTYLA”). **Ako se pojave simptomi alergijskih reakcija, odmah prestanite primjenjivati lijek i obratite se liječniku.** Vaš liječnik treba Vas obavijestiti o **ranim znakovima alergijskih reakcija.** Oni uključuju koprivnjaču, generalizirani kožni osip, stezanje u prsištu, piskanje pri disanju, pad krvnog tlaka i anafilaksiju (ozbiljnu alergijsku reakciju koja uzrokuje jako otežano disanje i omaglicu).
- Nastanak **inhibitora** (protutijela koja neutraliziraju djelovanje lijeka) poznata je komplikacija koja se može pojaviti tijekom liječenja, a koja sprječava odgovarajuće djelovanje liječenja. Ako Vaše krvarenje nije stavljeno pod kontrolu lijekom AFSTYLA, odmah obavijestite svog liječnika. Potrebno Vas je pažljivo nadzirati zbog mogućeg razvoja inhibitora.
- Ako Vam je rečeno da imate bolest srca ili postoji rizik od bolesti srca, obratite se svojem liječniku ili ljekarniku.
- Ako je potreban centralni venski kateter (za ubrizgavanje lijeka AFSTYLA), Vaš liječnik treba uzeti u obzir rizik od komplikacija uključujući lokalne infekcije, bakterije u krvi (bakterijemiju) i stvaranje krvnih ugrušaka u krvnim žilama (tromboza) na mjestu uvođenja katetera.

## Bilježenje uporabe

Izrazito se preporučuje da za svaku primjenu lijeka AFSTYLA bilježite datum primjene, broj serije i ubrizgani volumen u svoj dnevnik liječenja.

## Drugi lijekovi i AFSTYLA

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

## Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Tijekom trudnoće i dojenja lijek AFSTYLA treba davati samo ako je to prijeko potrebno.

## Upravljanje vozilima i strojevima

AFSTYLA ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## AFSTYLA sadrži natrij

AFSTYLA sadrži do 7 mg (0,3 mmol) natrija po ml nakon rekonstitucije.

Međutim, ovisno o Vašoj tjelesnoj težini i dozi lijeka AFSTYLA, možete primiti više od jedne bočice. Ovo se mora uzeti u obzir ako ste na prehrani s kontroliranim unosom natrija.

## 3. Kako primjenjivati lijek AFSTYLA

Liječenje treba nadgledati liječnik s iskustvom u liječenju poremećaja zgrušavanja krvi.

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

## Doza

Količina lijeka AFSTYLA koju trebate uzeti i trajanje liječenja ovise o:

- težini Vaše bolesti
- mjestu i intenzitetu krvarenja
- Vašem kliničkom stanju i odgovoru
- Vašoj tjelesnoj težini

Pridržavajte se uputa koje Vam je dao liječnik.

## Rekonstitucija i primjena

### Opće upute

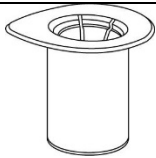
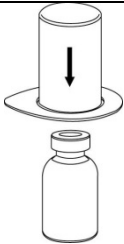


- Prašak se mora pomiješati s otapalom (tekućinom) te izvući iz bočice u aseptičkim uvjetima.
- AFSTYLA se ne smije miješati s drugim lijekovima ili otapalima osim onih navedenih u dijelu 6.
- Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna, žuta do bezbojna, tj. može se sjajiti kad se drži prema svjetlu, ali ne smije sadržavati nikakve vidljive čestice. Nakon filtriranja ili izvlačenja (vidjeti u nastavku), a prije same primjene, otopinu treba vizualno provjeriti. Nemojte primijeniti otopinu koja je vidno zamućena ili sadrži pahuljice ili čestice.
- Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima te prema uputama liječnika.

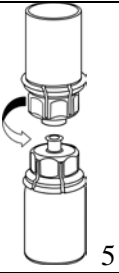

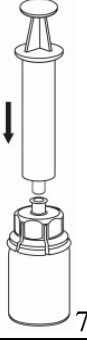
### Rekonstitucija i primjena

Bez otvaranja bočica zagrijte prašak AFSTYLA i tekućinu na sobnu ili tjelesnu temperaturu. To možete postići tako da bočice ostavite na sobnoj temperaturi otprilike jedan sat ili držeći ih u rukama nekoliko minuta.

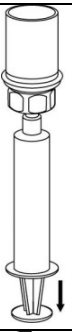

Nemojte izlagati bočice izravnom izvoru topline. Bočice se ne smiju zagrijati iznad tjelesne temperature (37 °C).

Pažljivo uklonite zaštitne poklopce s bočica i očistite izložene gumene čepove blazinicama natopljenima alkoholom. Pustite da se bočice osuše prije nego što otvorite Mix2Vial (pakiranje s pomoćnom napravom), a potom se pridržavajte uputa u nastavku.

 1	1. Odljepite pokrov i otvorite Mix2Vial. <b>Nemojte</b> vaditi Mix2Vial iz blister pakiranja!
 2	2. Stavite <b>bočicu otapala</b> na ravnu, čistu površinu i čvrsto je uhvatite. Uzmite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem i gurnite šiljak <b>plavog</b> kraja nastavka ravno <b>prema dolje</b> kroz čep bočice s otapalom.
 3	3. Pažljivo uklonite blister pakiranje s kompleta Mix2Vial držeći ga za rub i povlačeći ga <b>okomito</b> prema gore. Pazite da odvojite samo blister pakiranje, a ne i komplet Mix2Vial.
 4	4. Stavite <b>bočicu s praškom</b> na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom s pričvršćenim kompletom Mix2Vial i gurnite šiljak <b>prozirnog</b> kraja nastavka ravno <b>prema dolje</b> kroz čep bočice s praškam. Otapalo će automatski protjecati u bočicu s praškom.

	<p>5. Jednom rukom uhvatite dio kompleta Mix2Vial s lijekom, a drugom rukom dio s otapalom pa pažljivo odvijte komplet u smjeru suprotnom od kazaljke na satu tako da se komplet razdvoji u dva dijela. Bacite bočicu otapala s pričvršćenim plavim nastavkom Mix2Vial.</p>
	<p>6. Lagano vrtite bočicu s lijekom s pričvršćenim prozirnim nastavkom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu.</p>
	<p>7. Uvucite zrak u praznu, sterilnu štrcaljku. Dok je bočica s lijekom u uspravnom položaju, spojite štrcaljku na navojni spoj (luer lock) nastavka Mix2Vial navijanjem u smjeru kazaljke na satu. Istisnite zrak u bočicu s lijekom.</p>

#### Izvlačenje lijeka i primjena

	<p>8. Držeći klip štrcaljke pritisnutim, okrenite sustav naopako i izvucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa prema nazad.</p>
	<p>9. Kad se otopina prenese u štrcaljku, čvrsto uhvatite tijelo štrcaljke (dok je klip štrcaljke okrenut prema dolje) i odvojite prozirni nastavak Mix2Vial od štrcaljke odvijanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.</p>

Upotrijebite set za venepunkciju koji je priložen s ovim lijekom te stavite iglu u venu. Krv treba poteći prema kraju cjevčice. Pričvrstite štrcaljku na navojni, zaporni kraj seta za venepunkciju. **Polako ubrizgajte rekonstituiranu otopinu (brzinom koja Vam je ugodna, do najviše 10 ml/min) u venu** slijedeći upute koje Vam da liječnik. Pazite da ne uvučete krv u štrcaljku koja sadrži lijek.

Provjerite imate li nuspojave koje bi se mogle pojaviti odmah. Ako opazite neku nuspojavu koja bi mogla biti povezana s primjenom lijeka AFSTYLA, potrebno je prekinuti injekciju (vidjeti također dio 2).

### **Primjena u djece i adolescenata**

AFSTYLA se može primjenjivati u djece i adolescenata svih dobi. U djece dobi manje od 12 godina mogu biti potrebne više doze ili češće injekcije. Djeca dobi iznad 12 godina mogu upotrebljavati doze jednake onima za odrasle.

### **Ako primijenite više lijeka AFSTYLA nego što ste trebali**

Ako ste ubrizgali više lijeka AFSTYLA nego što ste trebali, obavijestite svog liječnika.

### **Ako ste zaboravili primijeniti lijek AFSTYLA**

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Odmah uzmite sljedeću dozu i nastavite kako Vas je savjetovao liječnik ili ljekarnik.

### **Ako prestanete primjenjivati lijek AFSTYLA**

Ako prestanete primjenjivati lijek AFSTYLA, možda više nećete biti zaštićeni od krvarenja ili trenutno krvarenje možda neće prestati. Nemojte prestati primjenjivati lijek AFSTYLA bez savjetovanja sa svojim liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, AFSTYLA može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Molimo odmah prestanite uzimati lijek te se obratite svom liječniku ako:**

- **primijetite simptome alergijskih reakcija**  
Alergijske reakcije mogu uključivati sljedeće simptome: koprivnjaču, generaliziranu urtikariju (osip koji svrbi), stezanje u prsištu, otežano disanje, piskanje pri disanju, nizak krvni tlak, omaglicu i anafilaksiju. Ako se to dogodi, morate odmah prestati primjenjivati lijek i obratiti se liječniku.
- **ako primijetite da je lijek prestao odgovarajuće djelovati** (krvarenje ne prestaje)  
Možete razviti inhibitor (protutijelo koje neutralizira djelovanje lijeka) faktora VIII, a u tom slučaju faktor VIII više neće odgovarajuće djelovati. Ako se to dogodi, morate odmah prestati primjenjivati lijek i obratiti se liječniku. Takve reakcije nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima s lijekom AFSTYLA.

### **Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika)**

- alergijska reakcija
- omaglica
- trnci ili utrnulost (parestezija)
- osip
- vrućica

### **Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika)**

- svrbež
- crvenilo kože
- bol na mjestu injekcije
- zimica
- osjećaj vrućine

### **Nuspojave u djece i adolescenata**

Nisu primijećene razlike prema dobi u nuspojavama između djece, adolescenata i odraslih ispitanika.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati lijek AFSTYLA

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).
- Prije nego što se prašak AFSTYLA rekonstituira, može se čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 25 °C) tijekom jednokratnog razdoblja ne dužeg od 3 mjeseca, unutar roka valjanosti otisnutoga na kutijama i bočicama. Na kutiji lijeka zabilježite datum kada ste počeli čuvati lijek AFSTYLA na sobnoj temperaturi.
- Jednom kad se lijek izvadi iz hladnjaka, ne smije se više vraćati u hladnjak.
- Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Rekonstituirani lijek trebao bi se upotrijebiti odmah.
- Ako se rekonstituirani lijek ne primijeni odmah, trajanje i uvjeti čuvanja do primjene lijeka odgovornost su korisnika.

## 6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### Što AFSTYLA sadrži

#### Djelatna tvar je:

250 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije otopina sadrži 100 IU/ml lonoktokoga alfa.

500 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije otopina sadrži 200 IU/ml lonoktokoga alfa.

1000 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 2,5 ml vode za injekcije otopina sadrži 400 IU/ml lonoktokoga alfa.

1500 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije otopina sadrži 300 IU/ml lonoktokoga alfa.

2000 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije otopina sadrži 400 IU/ml lonoktokoga alfa.

2500 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije otopina sadrži 500 IU/ml lonoktokoga alfa.

3000 IU po bočici; nakon rekonstitucije s 5 ml vode za injekcije otopina sadrži 600 IU/ml lonoktokoga alfa.

#### Drugi sastojci su:

L-histidin, polisorbit 80, kalcijev klorid dihidrat, natrijev klorid (pogledajte posljednji odjeljak 2. dijela), saharoza.

Otapalo: Voda za injekcije.

### Kako AFSTYLA izgleda i sadržaj pakiranja

AFSTYLA izgleda kao bijeli ili žućkasti prašak ili drobljiva masa i bistro, bezbojno otapalo za otopinu za injekciju.

Rekonstituirana otopina treba biti bistra do blago opalescentna, žuta do bezbojna, tj. može se sjajiti kad se drži prema svjetlu, ali ne smije sadržavati nikakve vidljive čestice.

### Pakiranja

Jedno pakiranje s 250, 500 ili 1000 IU sadrži:

1 bočicu s praškom

1 bočicu s 2,5 ml vode za injekcije

Jedno pakiranje s pomoćnom napravom sadrži:

1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

1 jednokratnu štrcaljku od 5 ml

1 set za venepunkciju

2 blazinice natopljene alkoholom

1 nesterilni flaster

Jedno pakiranje s 1500, 2000, 2500 ili 3000 IU sadrži:

1 bočicu s praškom

1 bočicu s 5 ml vode za injekcije

Jedno pakiranje s pomoćnom napravom sadrži:

1 napravu za prijenos s filtrom 20/20

1 jednokratnu štrcaljku od 10 ml

1 set za venepunkciju

2 blazinice natopljene alkoholom

1 nesterilni flaster

### Unutarnji spremnici

250 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, narančastim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
500 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, plavim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
1000 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, zelenim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
1500 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, tirkiznim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
2000 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, ljubičasto plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
2500 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, svijetlo sivim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom
3000 IU	Staklena bočica sa gumenim čepom, žutim plastičnim diskom i zelenim prugastim aluminijskim prstenom

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

**Lietuva**  
CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

**България**

Новимед ООД  
Тел: +359 2 850 8617

**Česká republika**

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

**Danmark**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

**Eesti**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

**Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

CSL Behring UK Ltd.  
Tel: +44 1444 447405

**Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

**Italia**

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

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

**Nederland**

CSL Behring BV  
Tel: + 31 85 111 96 00

**Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46 8 544 966 70

**Österreich**

CSL Behring GmbH  
Tel: +43 1 80101 2463

**Polska**

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

**Portugal**

CSL Behring Lda  
Tel: +351 21 782 62 30

**România**

Prisum 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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:**

#### Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni

Sigurnost i djelotvornost lijeka AFSTYLA u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

#### Nadzor liječenja

Tijekom liječenja savjetuje se odgovarajuće određivanje razine faktora VIII da bi se mogla odrediti doza koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja injekcija. Pojedini bolesnici mogu imati različite odgovore na faktor VIII, pri čemu se postižu različite vrijednosti poluvijekova i povrata. Doza koja se temelji na tjelesnoj težini možda će se trebati prilagoditi u pothranjenih ili pretelih bolesnika. Osobito u slučaju većih kirurških zahvata neizostavno je precizno praćenje nadomjesne terapije pomoću analize koagulacija (određivanja aktivnosti faktora VIII u plazmi).

Kada se upotrebljava in vitro jednostupanjski test koagulacije na temelju tromboplastinskog vremena (aPTT) za određivanje aktivnosti faktora VIII u uzorcima krvi bolesnika, na rezultate aktivnosti faktora VIII u plazmi mogu značajno utjecati vrsta aPTT reagensa i referentni standard koji se upotrebljava u testu. Također mogu postojati značajna odstupanja između rezultata testa koji se dobiju jednostupanjskim testom koagulacije na temelju aPPT-a i kromogenim testom prema Europskoj farmakopeji. Ovo je posebno važno kod promjene laboratorija i/ili reagensa koji se upotrebljavaju u testu.

U bolesnika koji primaju lijek AFSTYLA potrebno je nadzirati aktivnost faktora VIII u plazmi pomoću kromogenog testa ili jednostupanjskog testa koagulacije kako bi se odredila doza koju treba primijeniti i učestalost ponavljanja injekcija. Rezultat kromogenog testa najtočnije odražava klinički hemostatski potencijal lijeka AFSTYLA i preferira se. Jednostupanjski test koagulacije podcjenjuje razinu aktivnosti faktora VIII u usporedbi s rezultatom kromogenog testa za oko 45 %. Ako se upotrijebi jednostupanjski test koagulacije, pomnožite rezultat faktorom konverzije 2 kako biste odredili razinu aktivnosti faktora VIII bolesnika.

#### Doziranje

Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o težini nedostatka faktora VIII, mjestu i opsegu krvarenja te kliničkom stanju bolesnika.

Broj primijenjenih jedinica faktora VIII izražava se u međunarodnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za lijekove koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi izražava se ili postotkom (u odnosu na normalnu ljudsku plazmu) ili radije u međunarodnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za faktor VIII u plazmi).

Jedna međunarodna jedinica (IU) aktivnosti faktora VIII jednaka je količini faktora VIII u jednome ml normalne ljudske plazme.

Potentnost se određuje upotrebom testa s kromogenim supstratom.

Razine faktora VIII u plazmi mogu se nadzirati upotrebom testa s kromogenim supstratom ili jednostupanjskog testa koagulacije.

### Liječenje prema potrebi

Izračun potrebne doze faktora VIII temelji se na empirijskom saznanju da 1 međunarodna jedinica (IU) faktora VIII po kg tjelesne težine povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za 2 IU/dl.

Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Doza (IU) = tjelesna težina (kg) x željeno povećanje faktora VIII (IU/dl ili % normalne vrijednosti) x 0,5 (IU/kg po IU/dl).

Količinu koju treba primijeniti i učestalost primjene uvijek treba uskladiti s kliničkom učinkovitosti u svakom pojedinom slučaju.

U slučaju sljedećih događaja krvarenja, aktivnost faktora VIII ne smije pasti ispod navedene razine aktivnosti u plazmi (izražene u % normalne vrijednosti ili u IU/dl) u odgovarajućem razdoblju. Sljedeća se tablica može upotrijebiti kao vodič za doziranje kod epizoda krvarenja i kirurških zahvata:

Stupanj krvarenja / vrsta kirurškog zahvata	Potrebna razina faktora VIII (%) (IU/dl)	Učestalost doziranja (sati) / trajanje terapije (dani)
<u>Krvarenje</u>		
Rana hemartroza, krvarenje u mišiću ili krvarenje u usnoj šupljini	20 – 40	Ponavljati injekciju svakih 12 do 24 sata. Barem 1 dan, dok se ne zaustavi krvarenje na koje upućuje bol ili do zacjeljenja.
Intenzivnija hemartroza, krvarenje u mišiću ili hematoma	30 – 60	Ponavljati injekciju svakih 12 do 24 sata tijekom 3 – 4 dana ili dulje do prestanka boli i akutne onesposobljenosti.
Krvarenja opasna po život	60 – 100	Ponavljati injekciju svakih 8 – 24 sata do otklanjanja opasnosti.
<u>Kirurški zahvat</u>		
Manji kirurški zahvat uključujući vadenje zuba	30 – 60	Injekcija svaka 24 sata, barem 1 dan do zacjeljenja.
Veći kirurški zahvat	80 – 100 (prije i nakon zahvata)	Ponavljati injekciju svakih 8 do 24 sata do odgovarajućeg zacjeljenja rane, a zatim nastaviti liječenje tijekom još najmanje 7 dana kako bi se aktivnost faktora VIII održala između 30 % i 60 % (IU/dl).

### Profilaksa

Preporučeni je početni režim od 20 do 50 IU/kg lijeka AFSTYLA koji se primjenjuje od 2 do 3 puta tjedno. Režim se može prilagoditi na temelju odgovora bolesnika.

### Pedijatrijska populacija

Preporučeni početni režim u djece (od 0 do <12 godina) jest od 30 do 50 IU/kg lijeka AFSTYLA primijenjeno 2 do 3 puta tjedno. Češće ili više doze mogu biti potrebne u djece < 12 godina kako bi se uzeo u obzir viši klirens u ovoj dobnoj skupini.

Za adolescente u dobi od 12 godina ili starije preporuke za doziranje iste su kao i za odrasle osobe (vidjeti dio 5.2).

### Starije osobe

Klinička ispitivanja lijeka AFSTYLA nisu uključivala ispitanike starije od 65 godina.