

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AFSTYLA 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

AFSTYLA 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

AFSTYLA 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

AFSTYLA 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

AFSTYLA 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

AFSTYLA 2500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

AFSTYLA 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

AFSTYLA 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 250 IU rekombinantního jednořetězcového koagulačního faktoru VIII (jednořetězcový rVIII, INN = lonoctocogum alfa). Po rekonstituci s 2,5 ml vody pro injekci roztok obsahuje 100 IU/ml jednořetězcového faktoru rVIII.

AFSTYLA 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 500 IU rekombinantního jednořetězcového koagulačního faktoru VIII (jednořetězcový rVIII, INN = lonoctocogum alfa). Po rekonstituci s 2,5 ml vody pro injekci roztok obsahuje 200 IU/ml jednořetězcového faktoru rVIII.

AFSTYLA 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1000 IU rekombinantního jednořetězcového koagulačního faktoru VIII (jednořetězcový rVIII, INN = lonoctocogum alfa). Po rekonstituci s 2,5 ml vody pro injekci roztok obsahuje 400 IU/ml jednořetězcového faktoru rVIII.

AFSTYLA 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 1500 IU rekombinantního jednořetězcového koagulačního faktoru VIII (jednořetězcový rVIII, INN = lonoctocogum alfa). Po rekonstituci s 5 ml vody pro injekci roztok obsahuje 300 IU/ml jednořetězcového faktoru rVIII.

AFSTYLA 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 2000 IU rekombinantního jednořetězcového koagulačního faktoru VIII (jednořetězcový rVIII, INN = lonoctocogum alfa). Po rekonstituci s 5 ml vody pro injekci roztok obsahuje 400 IU/ml jednořetězcového faktoru rVIII.

AFSTYLA 2500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 2500 IU rekombinantního jednořetězcového koagulačního faktoru VIII (jednořetězcový rVIII, INN = lonoctocogum alfa). Po rekonstituci s 5 ml vody pro injekci roztok obsahuje 500 IU/ml jednořetězcového faktoru rVIII.

AFSTYLA 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje nominálně 3000 IU rekombinantního jednořetězcového koagulačního faktoru VIII (jednořetězcový rVIII, INN = Ionoctocogum alfa). Po rekonstituci s 5 ml vody pro injekci roztok obsahuje 600 IU/ml jednořetězcového faktoru rVIII.

Účinnost (IU) se určuje pomocí chromogenní metody Evropského lékopisu. Specifická aktivita přípravku AFSTYLA je 7400 - 16000 IU/mg/protein.

Přípravek AFSTYLA je rekombinantní jednořetězcový lidský faktor VIII produkovaný v buňkách vaječnicků čínské křečičky (CHO). Jedná se o konstrukt, z něhož byla odstraněna podstatná část B-domény, vyskytující se v přirozeném faktoru VIII s úplnou délkou, a 4 aminokyseliny sousedící kyselá domény a3 (aminokyseliny od 765 do 1652 plné délky faktoru VIII) byly odstraněny.

Nově vytvořená vazba těžkého a lehkého řetězce faktoru VIII představuje nové N-glykosylační místo. Vzhledem k tomu, že místo štěpení furinem přítomné v přirozeném faktoru VIII mezi B-doménou a a3 doménou bylo odstraněno, přípravek AFSTYLA je prezentován jako molekula faktoru VIII s jedním řetězcem.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Přípravek AFSTYLA 250, 500 a 1000 IU (2,5 ml rozpouštědla)
Jedna injekční lahvička obsahuje 17,5 mg (0,76 mmol) sodíku.

Přípravek AFSTYLA 1500, 2000, 2500 a 3000 IU (5 ml rozpouštědla)
Jedna injekční lahvička obsahuje 35 mg (1,52 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Bílý nebo nažloutlý prášek nebo lyofilizát a čiré, bezbarvé rozpouštědlo pro injekční roztok.

pH: 6,6 - 7,3

Osmolalita: 500 – 600 mOsm/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII).

Přípravek AFSTYLA je indikován k léčbě všech věkových skupin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou hemofilie.

Monitorování léčby

Během léčby se doporučuje provádět příslušné stanovení hladin faktoru VIII, aby se určila velikost dávky, která se má podat, a frekvence podávání opakovaných injekcí. Odpověď jednotlivých pacientů na faktor VIII se může lišit, čímž se projeví různé biologické poločasy a zlepšení. Dávku odvozenou od tělesné hmotnosti může být třeba upravit u pacientů s nízkou tělesnou hmotností nebo u pacientů s nadváhou.

Především v případě velkých chirurgických výkonů je nezbytné pečlivě sledovat substituční léčbu pomocí koagulační analýzy (aktivita faktoru VIII v plazmě).

Při použití jednostupňového testu srážlivosti *in vitro* založeného na tromboplastinovém čase (aPTT) na stanovení aktivity faktoru VIII z krevních vzorků pacientů mohou být výsledky aktivity faktoru VIII v plazmě významně ovlivněny typem činidla aPTT i referenčním standardem použitým v testu. Kromě toho se mohou vyskytnout významné rozdíly mezi výsledky získanými z jednostupňového testu srážlivosti (aPTT) a chromogenního testu podle Evropského lékopisu (European Pharmacopoeia, Ph. Eur). Tato skutečnost je důležitá zejména tehdy, pokud se změní laboratoř, která test provádí, nebo se změní činidla použitá v testu.

Aktivita faktoru VIII v plazmě se má sledovat u pacientů léčených přípravkem AFSTYLA pomocí chromogenního testu nebo jednostupňového testu srážlivosti ke stanovení podávaných dávek a frekvence opakovaných injekcí. Výsledek chromogenního testu nejpřesněji odráží klinický hemostatický potenciál přípravku AFSTYLA a je upřednostňován. Výsledek jednostupňového testu srážlivosti podhodnocuje hladinu aktivity faktoru VIII ve srovnání s výsledkem chromogenního testu o přibližně 45 %. Při použití jednostupňového testu srážlivosti na určení hladiny aktivity faktoru VIII u pacienta vynásobte výsledek konverzním faktorem 2.

Dávkování

Dávka a délka substituční léčby závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, od místa a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek podávaného faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které odpovídají aktuálnímu standardu Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) pro přípravky obsahující koncentrát faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje v procentech (v poměru k normální lidské plazmě) nebo přednostně v mezinárodních jednotkách (v poměru k mezinárodnímu standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Účinnost se stanoví chromogenním substrátovým testem.

Hladiny faktoru VIII v plazmě lze sledovat pomocí chromogenního substrátového testu nebo jednostupňového testu srážlivosti.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirického zjištění, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti zvýší aktivitu faktoru VIII v plazmě o 2 IU/dl.

Požadovaná dávka se stanoví pomocí následujícího vzorce:

Dávka (IU) = tělesná hmotnost (kg) x požadované zvýšení faktoru VIII (IU/dl nebo % normálu) x 0,5 (IU/kg na IU/dl)

Množství přípravku, které se má podat, a četnost podávání je třeba vždy řídit podle klinické účinnosti v jednotlivých případech.

V případě následujících krvácivých příhod aktivita faktoru VIII nemá v daném období klesnout pod určenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulku lze použít jako návod na dávkování při epizodách krvácení nebo při chirurgickém výkonu:

Stupeň krvácení/typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny)/ trvání léčby (dny)
<u>Krvácení</u>		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny	20 – 40	Injekci opakujte každých 12 až 24 hodin. Alespoň 1 den, dokud se krvácení indikované bolesti nezastaví, nebo do zhojení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom	30 – 60	Injekci opakujte každých 12 až 24 hodin po dobu 3 - 4 dnů nebo déle, dokud bolest a akutní slabost nevyjmizí.
Život ohrožující krvácení	60 – 100	Opakujte injekci každých 8 až 24 hodin, dokud ohrožení nevyjmizí.
<u>Chirurgický výkon</u>		
Menší chirurgický výkon včetně extrakce zubu	30 – 60	Injekci podávejte každých 24 hodin, nejméně 1 den až do zhojení.
<u>Velký chirurgický výkon</u>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekci každých 8 až 24 hodin až do přiměřeného zhojení rány, pak pokračujte v léčbě nejméně dalších 7 dní k udržení aktivity faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Profylaxe

Doporučený počáteční režim dávkování je 20 až 50 IU/kg přípravku AFSTYLA podávané dvakrát až třikrát týdně. Dávkování se může upravit na základě odpovědi pacienta.

Pediatrická populace

Doporučený počáteční režim dávkování u dětí (ve věku 0 až <12 let) je 30 až 50 IU/kg přípravku AFSTYLA podávané dvakrát až třikrát týdně. U dětí mladších 12 let se mohou požadovat častější nebo vyšší dávky zohledňující vyšší clearance v této věkové skupině.

Pro dospívající ve věku 12 let a starších je doporučené dávkování stejné jako pro dospělé (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Klinické studie přípravku AFSTYLA nezahrnují pacienty starší než 65 let.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Pokyny pro rekonstituci tohoto léčivého přípravku před podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

Rekonstituovaný přípravek se má podávat pomalou injekcí rychlostí, která vyhovuje pacientovi, ale maximálně 10 ml/min.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

Známá alergická reakce na křeččí proteiny.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hypersenzitivita

U přípravku AFSTYLA se může vyskytnout hypersenzitivita alergického typu. Přípravek obsahuje stopová množství křeččích proteinů. Pacienti musí být poučeni, aby v případě výskytu příznaků hypersenzitivity okamžitě přestali používat tento přípravek a kontaktovali svého lékaře. Pacienti mají být informováni o počátečních projevech reakcí včetně kopřivky, generalizované kopřivky, pocitu tísně na hrudi, sípotu, hypotenze a anafylaxe.

U pacientů s předchozími hypersenzitivními reakcemi je třeba zvážit premedikaci.

V případě šoku je třeba dodržovat standardní lékařskou léčbu šoku.

Inhibitory

Tvorba neutralizujících protilátek (inhibitorů) faktoru VIII je známou komplikací léčby jedinců s hemofilií A. Tyto inhibitory jsou obvykle imunoglobuliny IgG zaměřené proti prokoagulační aktivitě faktoru VIII, které jsou kvantifikovány v Bethesda jednotkách (Bethesda units, BU) na ml plazmy s použitím modifikovaného testu. Riziko vzniku inhibitorů souvisí se závažností onemocnění i s expozicí faktoru VIII, přičemž toto riziko je nejvyšší během prvních 50 dnů expozice, ale pokračuje po celý život, i když je riziko méně časté.

Klinický význam vzniku inhibitorů bude záviset na titru inhibitoru, inhibitory nízkého titru představují menší riziko nedostatečné klinické odpovědi než inhibitory vysokého titru.

Obecně platí, že všichni pacienti léčení přípravky s koagulačním faktorem VIII musí být pečlivě sledováni s ohledem na vznik inhibitorů pomocí příslušných klinických pozorování a laboratorních testů. Pokud není dosaženo očekávaných hladin aktivity faktoru VIII v plazmě nebo pokud není krvácení patřičnou dávkou zvládnuto, je třeba provést test na přítomnost inhibitoru faktoru VIII. U pacientů s vysokými hladinami inhibitoru nemusí být terapie faktorem VIII účinná a je třeba zvážit jiné možnosti léčby. Léčba takových pacientů má být vedena lékaři se zkušenostmi v péči o pacienty s hemofilií a inhibitory faktoru VIII.

Monitoring laboratorních testů

Při použití jednostupňového testu srážlivosti na určení hladiny aktivity faktoru VIII u pacienta vynásobte výsledek konverzním faktorem 2 (viz bod 4.2).

Kardiovaskulární příhody

U pacientů s existujícími kardiovaskulárními rizikovými faktory může substituční léčba faktorem VIII zvyšovat kardiovaskulární riziko.

Komplikace související s katétrem

Pokud je vyžadováno zařízení pro centrální žilní přístup (Central Venous Access Device, CVAD), musí se zvážit riziko komplikací souvisejících s CVAD včetně lokálních infekcí, bakteriémie a trombózy v místě zavedení katétru.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje až 35,0 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Pediatrická populace

Uvedená upozornění a opatření se vztahují na dospělé i děti.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly hlášeny žádné interakce léčivých přípravků obsahujících lidský koagulační faktor VIII s jinými léčivými přípravky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nebyly prováděny reprodukční studie s faktorem VIII na zvířatech. Vzhledem k vzácnému výskytu hemofilie A u žen nejsou k dispozici zkušenosti s podáváním faktoru VIII během těhotenství a kojení. Z toho důvodu se má faktor VIII používat během těhotenství a kojení pouze v tom případě, je-li to jasně indikováno.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek AFSTYLA nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Při používání přípravků s obsahem faktoru VIII byly vzácně pozorovány hypersenzitivní reakce nebo alergické reakce (které mohou zahrnovat angioedém, pálení a bodání v místě vpichu, zimnici, zrudnutí, generalizovanou kopřivku, bolest hlavy, vyrážku, hypotenzi, letargii, nauzeu, neklid, tachykardii, pocit tísně na hrudi, parestezie, zvracení, sípot), které v některých případech mohou vést k závažné anafylaxi (včetně šoku).

K rozvoji neutralizujících protilátek (inhibitorů) může dojít u pacientů s hemofilií A, kteří jsou léčeni faktorem VIII, včetně přípravku AFSTYLA. Pokud se takové inhibitory objeví, může se tento stav projevit jako nedostatečná klinická odpověď. V těchto případech se doporučuje kontaktovat specializované hemofilické centrum.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka je uspořádána podle klasifikace orgánových systémů MedDRA (SOC a frekvence výskytu).

Frekvence uvedené v tabulce níže byly pozorovány v dokončených klinických studiích u dříve léčených pacientů s těžkou hemofilií A.

Frekvence byly vyhodnoceny podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$), velmi vzácné ($<1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému	Inhibice faktoru VIII	Méně časté (PTP) * Velmi časté (PUP)*
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita	Časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
	Parestezie	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vyrážka	Časté
	Erytém	Méně časté
	Pruritus	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Časté
	Reakce v místě vpichu	Méně časté
	Zimnice	Méně časté
	Pocit horka	Méně časté

*Frekvence vychází ze studií se všemi přípravky s faktorem VIII, které zahrnovaly pacienty se závažnou hemofilií A. PTP = dříve léčení pacienti, PUP = dříve neléčení pacienti.

Pediatrická populace

Nebyly pozorovány žádné rozdíly v nežádoucích reakcích související s věkem mezi pediatrickými a dospělými pacienty.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pacient, který v dokončené klinické studii obdržel více než dvojnásobek předepsané dávky přípravku AFSTYLA, pocíval závrať, pocit horka, svědění, které nebyly považovány za související s přípravkem AFSTYLA, ale s větší pravděpodobností souvisely se současným podáváním analgetika.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragika: Krevní koagulační faktor VIII.
ATC kód: B02BD02

Mechanismus účinku

Přípravek AFSTYLA (INN: lonoctocog alfa) je rekombinantní lidský protein, který nahrazuje chybějící koagulační faktor VIII, potřebný pro účinnou hemostázu. Přípravek AFSTYLA je jeden polypeptidový řetězec se zkrácenou B doménou, která umožňuje spojit kovalentním můstkem těžké a lehké řetězce faktoru VIII. Přípravek AFSTYLA prokázal vyšší VWF afinitu ve vztahu k plně délce rFVIII. VWF stabilizuje faktor VIII a chrání ho před degradací. Aktivovaný přípravek AFSTYLA má aminokyselinovou sekvenci identickou s endogenním FVIIIa.

Farmakodynamické účinky

Komplex faktoru VIII/von Willebrandova faktoru se skládá ze dvou molekul (faktor VIII a von Willebrandův faktor) s různými fyziologickými funkcemi. Při podávání infuzí pacientovi s hemofilií se faktor VIII váže na von Willebrandův faktor v pacientově krevním oběhu. Aktivovaný faktor VIII působí jako kofaktor pro aktivovaný faktor IX, urychlující konverzi faktoru X na aktivovaný faktor X. Aktivovaný faktor X přeměňuje protrombin na trombin. Trombin pak přeměňuje fibrinogen na fibrin a může se vytvořit krevní sraženina.

Hemofilie A je dědičná porucha srážlivosti krve vázána na chromozom X, způsobená sníženými hladinami faktoru VIII a má za následek profuzní krvácení do kloubů, svalů nebo vnitřních orgánů, které vzniká buď spontánně nebo jako důsledek úrazu nebo chirurgického výkonu. Substituční léčbou se zvýší hladina faktoru VIII v plazmě, čímž se dočasně upraví deficit faktoru a sklon ke krvácení.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dospělí a dospívající ve věku 12 - 65 let

Studie 1001 určovala účinnost a bezpečnost v prevenci krvácivých příhod, v profylaxi, hemostatické účinnosti při kontrole krvácivých příhod a během perioperačního řízení. Do studie bylo zařazeno 175 dříve léčených pacientů (ve věku 12 až 65 let) s těžkou hemofilií A (1 pacient >60 let byl zařazen), kteří byli účinku jednořetězcového rVIII vystaveni celkem 14 306 dnů. U žádného pacienta se nevytvořil inhibitor ani se nevyskytla anafylaktická reakce.

Profylaxe: 146 pacientů bylo zařazeno do skupiny podstupující profylaktické léčebné režimy (medián ABR, 1,14 (mezikvartilový rozsah: 0,0; 4,2)), 79 (54 %) bylo zařazeno do skupiny s léčebným režimem třikrát týdně a 47 (32 %) do skupiny s léčebným režimem dvakrát týdně. Pacienti ve skupině s profylaxí dvakrát a třikrát týdně měli určenou střední dávku 35 a 30 IU/kg na injekci, respektive s průměrnou roční spotřebou přes všechny režimy profylaxe 4 283 IU/kg za rok.

Léčba krvácení: Z 848 událostí krvácení pozorovaných ve studii 1001, 93,5 % bylo léčeno podáním 2 nebo méně injekcí. Střední hodnota dávky pro léčbu epizody krvácení byla 34,7 IU/kg.

Perioperační léčba (chirurgická profylaxe): Ve studii 1001 se celkově provedlo a vyhodnotilo 16 velkých chirurgických výkonů u 13 osob. Hemostatická účinnost jednořetězcového rVIII v chirurgické profylaxi byla hodnocena jako vynikající nebo dobrá u všech chirurgických výkonů. Žádní pediatričtí pacienti <18 let nebyli zahrnuti do chirurgické profylaxe.

Pediatriká populace ve věku <12 let

Do studie 3002 bylo zařazeno celkem 84 dříve léčených pacientů ve věku <12 let (35 ve věku <6 let a 49 ve věku 6 až <12 let). Účastníci studie byli účinku jednořetězcového rVIII vystavováni celkem 5239 dní. U žádného z pacientů nebyla pozorována tvorba inhibitorů ani se nevyskytla anafylaktická reakce.

Individualizovaná profylaxe: Z 81 pacientů ve skupině s profylaxí (medián ABR 3,69 (mezikvartilový rozsah: 0,00; 7,20)), mělo 43 pacientů (53 %) určený léčebný režim dvakrát týdně a 25 pacientů (31 %) léčebný režim třikrát týdně. Pacientům s profylaxí dvakrát a třikrát týdně byly přiřazené dávky s mediánem 35 a 32 IU/kg v jedné injekci, respektive s průměrnou roční spotřebou v rámci všech režimů profylaxe 4 109 IU/kg za rok.

Léčba krvácení: Z 347 událostí krvácení pozorovaných ve studii 3002, 95,7 % bylo léčeno podáním dvěma nebo méně injekcemi. Střední hodnota celkové dávky pro léčbu události krvácení byla 27,6 IU/kg.

Do prodloužené studie 3001 bylo zařazeno 222 dříve léčených pacientů (67 pacientů ve věku <12 let). Průměrný (SD) počet expozičních dní (ED) pro dříve léčené pacienty (PTP) byl v této studii 341,9 (135,48). Celkem 212 pacientů dosáhlo > 100 ED. Nebyly zjištěny žádné nové bezpečnostní signály nebo obavy.

Výsledky účinnosti byly srovnatelné s výsledky uváděnými v předchozích studiích.

Dříve neléčení pacienti (PUP)

Do studie 3001 bylo zařazeno celkem 24 PUP s mediánem věku 1,0 rok (rozmezí: 0 až 5 let).

Účastníci studie nashromáždili celkem 5909 ED s rVIII-SingleChain (průměr (SD): 245,5 (161,56) ED).

Individualizovaná profylaxe: Celkem 23 PUP bylo během studie v profylaktickém režimu (11 přešlo z režimu on-demand). Při profylaxi byl medián ABR 1,84 (rozmezí: 0,0 až 23,6), medián AsBR byl 0,88 (rozmezí: 0,0 až 19,7).

Léčba krvácení: Ze 315 pozorovaných pacientů léčených na krvácivé příhody (jedno velké krvácení) bylo 88,9 % léčeno 2 nebo méně injekcemi.

Údaje o indukci imunitní tolerance (ITI) byly shromážděny u pacientů s hemofilií A, u kterých se vyvinuly inhibitory FVIII.

Je třeba poznamenat, že roční výskyt krvácení (ABR) není porovnatelný mezi různými koncentráty faktorů ani mezi různými klinickými studii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Dospělí

Farmakokinetika přípravku AFSTYLA byla hodnocena u 81 dříve léčených dospělých pacientů ve věku 18 - 60 let s diagnostikovanou těžkou hemofilií A s <1 % faktoru VIII po intravenózní injekci 50 IU/kg.

Farmakokinetické parametry byly založeny na aktivitě faktoru VIII v plazmě měřené chromogenním substrátovým testem (rozdíl v aktivitě faktoru VIII určené jednostupňovým testem srážlivosti, viz bod 4.2). Farmakokinetický profil získaný 3 až 6 měsíců po počátečním hodnocení farmakokinetiky byl srovnatelný s farmakokinetickým profilem získaným po první dávce.

Farmakokinetické parametry po jedné injekci 50 IU/kg přípravku AFSTYLA - chromogenní substrátový test:

PK parametry	Jednořetězcový rVIII 50 IU/kg (n = 81) Průměr (CV %) Střední hodnota (Min, Max)
IR (IU/dl)/(IU/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C _{max} (IU/dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC _{0-inf} (IU*h/dl)	1 960 (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 = přírůstková recovery zaznamenaná 30 minut po injekci; C_{max} = maximální koncentrace, AUC_{0-inf} = plocha pod křivkou časového průběhu aktivity FVIII extrapolovaná na nekonečno; t_{1/2} = terminální poločas; MRT = průměrná

doba zdržení; CL = clearance upravená na základě tělesné hmotnosti s n = 80; V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu upravený na základě tělesné hmotnosti. Hodnoty IR a C_{max} byly korigovány úvodní hodnotou, zatímco ostatní parametry nebyly korigovány úvodní hodnotou s n = 81.

Pediatriká populace

Farmakokinetika přípravku AFSTYLA byla hodnocena u 10 dříve léčených dospívajících pacientů (ve věku 12 až <18 let) a 39 dříve léčených dětí (ve věku 0 až <12 let) po intravenózní injekci jedné dávky 50 IU/kg. Všichni pacienti měli diagnostikovanou závažnou hemofilii A s <1 % faktoru VIII.

Farmakokinetické parametry byly založeny na aktivitě faktoru VIII v plazmě měřené chromogenním substrátovým testem (rozdíl v aktivitě faktoru VIII určené jednostupňovým testem srážlivosti, viz bod 4.2).

Porovnání farmakokinetických parametrů podle věkové kategorie po jedné injekci 50 IU/kg přípravku AFSTYLA - chromogenní test:

PK parametry	0 až < 6 let (n = 20) Průměr (CV %) Střední hodnota (Min, Max)	6 až < 12 let (n = 19) Průměr (CV %) Střední hodnota (Min, Max)	12 až < 18 let (n = 10) Průměr (CV %) Střední hodnota (Min, Max)
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 _{max} (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 _{0-inf} (IU*h/dl)	1 080 (31,0) 985 (561; 2 010)	1 170 (26,3) 1 120 (641; 1 810)	1 540 (36,5) 1 520 (683; 2 380)
t _{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 = přírůstková recovery zaznamenaná 30 minut po injekci u pacientů ve věku 12 až < 18 let a 60 minut po injekci u pacientů ve věku 1 až < 12 let; C_{max} = maximální koncentrace, AUC = plocha pod křivkou časového průběhu aktivity FVIII extrapolovaná na nekonečno; t_{1/2} = terminální poločas; MRT = průměrná doba zdržení; CL = clearance upravený na základě tělesné hmotnosti; V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu upravený na základě tělesné hmotnosti. Hodnoty IR a C_{max} byly korigované úvodní hodnotou, zatímco ostatní parametry nebyly korigované úvodní hodnotou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, farmakologie, toxicity po jednorázovém a opakovaném podání, lokální tolerance a trombogenicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek
histidin

polysorbát 80
dihydrát chloridu vápenatého
chlorid sodný
sacharóza

Rozpouštědlo

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky nebo roztoky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodech 2 a 6.5.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po rekonstituci byla prokázána chemická a fyzikální stabilita během 48 hodin při uchovávání při pokojové teplotě (do 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud se přípravek nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku během používání jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem. Injekční lahvičky uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Přípravek AFSTYLA lze uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nepřesahující 3 měsíce do data expirace vyznačeného na krabičce a štítcích lahviček. Jakmile byl přípravek vyjmut z chladničky, nesmí se vrátit zpět do chladničky. Prosím zaznamenejte na krabičku přípravku zahájení uchovávání při pokojové teplotě.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

AFSTYLA 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek (250 IU) v 6 ml injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) a oranžovým diskem (plast), a zeleným pruhovaným víčkem (hliník).

2,5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž), diskem (plast) a víčkem (hliník).

AFSTYLA 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek (500 IU) v 6 ml injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) a modrým diskem (plast), a zeleným pruhovaným víčkem (hliník).

2,5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž), diskem (plast) a víčkem (hliník).

AFSTYLA 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek (1000 IU) v 6 ml injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) a zeleným diskem (plast) a zeleným pruhovaným víčkem (hliník).

2,5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž), diskem (plast) a víčkem (hliník).

AFSTYLA 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek (1500 IU) v 10 ml injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) a tyrkysovým diskem (plast) a zeleným pruhovaným víčkem (hliník).

5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž), diskem (plast) a víčkem (hliník).

AFSTYLA 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek (2000 IU) v 10 ml injekční lahvičce (sklo typu I) se zátkou (pryž) a purpurovým diskem (plast) a zeleným pruhovaným víčkem (hliník).

5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž), diskem (plast) a víčkem (hliník).

AFSTYLA 2500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek (2500 IU) v 10 ml injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) a světle šedým diskem (plast) a zeleným pruhovaným víčkem (hliník).

5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž), diskem (plast) a víčkem (hliník).

AFSTYLA 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Prášek (3000 IU) v 10 ml injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž) a žlutým diskem (plast) a zeleným pruhovaným víčkem (hliník).

5 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (pryž), diskem (plast) a víčkem (hliník).

Velikost balení

Jedno balení s 250, 500 nebo 1000 IU obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem

1 injekční lahvičku s 2,5 ml vody pro injekci

1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 5 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

Jedno balení s 1500, 2000, 2500 nebo 3000 IU obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem

1 injekční lahvičku s 5 ml vody pro injekci

1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.



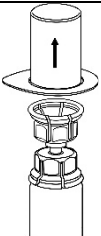
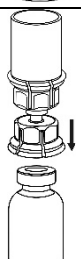
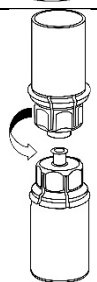

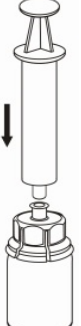
6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecné pokyny

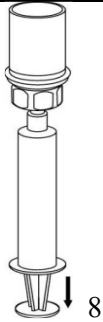
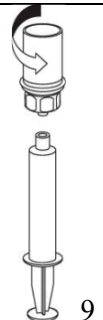
- Roztok má být téměř bezbarvý, čirý nebo mírně opalizující. Po filtraci/natažení do injekční stříkačky (viz níže) se má rekonstituovaný přípravek před podáním vizuálně zkontrolovat na přítomnost částic nebo změnu barvy.
- Nepoužívejte roztoky, které jsou viditelně zakalené nebo obsahující vločky nebo částice.
- Rekonstituce a natažení do injekční stříkačky se musí provádět za aseptických podmínek.

Rekonstituce a podání

Nechte rozpouštědlo zahřát na pokojovou teplotu. Před otevřením balení Mix2Vial se přesvědčte, zda jsou odstraněny vyklápěcí víčka z injekčních lahviček s práškem a rozpouštědlem a zátky jsou ošetřeny antiseptickým roztokem a vysušené.

 1	1. Otevřte Mix 2 Vial odklopením víčka. Nevytahujte soupravu Mix Vial z blistru!
 2	2. Postavte injekční lahvičku s rozpouštědlem na rovný a čistý povrch a pevně ji držte. Uchopte Mix2Vial spolu s blistrem a zatlačte hrot na konci modrého adaptéru rovně dolů přes zátku lahvičky s rozpouštědlem.
 3	3. Opatrně odstraňte blister ze soupravy Mix2Vial podržením za okraje vytažením svise vzhůru. Dbejte na to, abyste vytáhli pouze blistrový obal a ne sadu Mix2Vial.
 4	4. Postavte injekční lahvičku s práškem na rovný a pevný povrch. Injekční lahvičku s rozpouštědlem a připojenou soupravou Mix2Vial otočte dnem vzhůru a zatlačte hrot na konci průsvitného adaptéru rovně dolů přes zátku injekční lahvičky s práškem. Rozpouštědlo bude automaticky přetékat do injekční lahvičky s práškem.
 5	5. Jednou rukou uchopte část soupravy Mix2Vial s přípravkem. Druhou rukou uchopte část soupravy s rozpouštědlem a opatrně odšroubujte soupravu proti směru hodinových ručiček na dvě části. Injekční lahvičku s rozpouštědlem a nasazeným modrým adaptérem Mix2Vial zlikvidujte.
 6	6. Jemně promíchejte injekční lahvičku s přípravkem s nasazeným průsvitným adaptérem, dokud se prášek zcela nerozpustí. Neprotřepávejte.
 7	7. Natáhněte vzduch do prázdné sterilní injekční stříkačky. Injekční lahvičku s přípravkem držte svise a připojte injekční stříkačku ke konektoru Luer Lock soupravy Mix2Vial otáčením ve směru hodinových ručiček. Vstříkněte vzduch do injekční lahvičky s přípravkem.

Natažení a podání

	<p>8. Během držení stlačeného pístu injekční stříkačky převraťte soupravu dnem vzhůru a natáhněte roztok do injekční stříkačky pomalým zpětným vytahováním pístu.</p>
	<p>9. Nyní se roztok přemístil do injekční stříkačky. Pevně uchopte tělo injekční stříkačky (píst směřuje směrem dolů) a odpojte průhledný adaptér Mix2Vial od injekční stříkačky odšroubováním proti směru hodinových ručiček.</p>

Na injekční podání přípravku AFSTYLA se používá pouze dodávaná aplikační souprava, protože může dojít k selhání léčby následkem adsorpce faktoru VIII na vnitřní povrch injekční soupravy.

Je třeba dbát na to, aby se do injekční stříkačky s přípravkem nedostala žádná krev, protože hrozí, že by se krev mohla srážet v injekční stříkačce a sraženina fibrinu by mohla být podána pacientovi.

Roztok přípravku AFSTYLA se nesmí ředit.

Rekonstituovaný roztok se má podávat samostatnou injekční/infuzní linkou pomalou intravenózní injekcí, která je pohodlná pro pacienta, maximálně do 10 ml/min.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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 PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. ledna 2017
Datum posledního prodloužení registrace: 20. srpna 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

srpen 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A
VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 250 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AFSTYLA 250 IU
prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Ionoctocogum alfa (rekombinantní koagulační faktor VIII)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Ionoctocogum alfa 250 IU

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem: Ionoctocogum alfa 250 IU (100 IU/ml po rekonstituci)

1 injekční lahvičku s 2,5 ml vody pro injekci

1 prepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 5 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek může být uchováván při pokojové teplotě do 25 °C po dobu max. 3 měsíců.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1158/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

AFSTYLA 250 IU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem 250 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

AFSTYLA 250 IU prášek pro injekční roztok
lonococogum alfa
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 500 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AFSTYLA 500 IU
prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
lonoctocogum alfa (rekombinantní koagulační faktor VIII)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

lonoctocogum alfa 500 IU

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem: lonoctocogum alfa 500 IU (200 IU/ml po rekonstituci)

1 injekční lahvičku s 2,5 ml vody pro injekci

1 prepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 5 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek může být uchováván při pokojové teplotě do 25 °C po dobu max. 3 měsíců.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1158/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AFSTYLA 500 IU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem 500 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

AFSTYLA 500 IU prášek pro injekční roztok
lonococogum alfa
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 1000 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AFSTYLA 1000 IU
prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
lonoctocogum alfa (rekombinantní koagulační faktor VIII)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

lonoctocogum alfa 1000 IU

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem: lonoctocogum alfa 1000 IU (400 IU/ml po rekonstituci)

1 injekční lahvičku s 2,5 ml vody pro injekci

1 prepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 5 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek může být uchováván při pokojové teplotě do 25 °C po dobu max. 3 měsíců.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1158/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AFSTYLA 1000 IU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem 1000 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

AFSTYLA 1000 IU prášek pro injekční roztok
lonococogum alfa
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 1500 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AFSTYLA 1500 IU
prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Ionoctocogum alfa (rekombinantní koagulační faktor VIII)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Ionoctocogum alfa 1500 IU

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem: Ionoctocogum alfa 1500 IU (300 IU/ml po rekonstituci)

1 injekční lahvičku s 5 ml vody pro injekci

1 prepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek může být uchováván při pokojové teplotě do 25 °C po dobu max. 3 měsíců.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1158/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AFSTYLA 1500 IU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem 1500 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

AFSTYLA 1500 IU prášek pro injekční roztok
lonococogum alfa
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 2000 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AFSTYLA 2000 IU
prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Ionoctocogum alfa (rekombinantní koagulační faktor VIII)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Ionoctocogum alfa 2000 IU

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem: Ionoctocogum alfa 2000 IU (400 IU/ml po rekonstituci)

1 injekční lahvičku s 5 ml vody pro injekci

1 prepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek může být uchováván při pokojové teplotě do 25 °C po dobu max. 3 měsíců.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1158/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AFSTYLA 2000 IU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem 2000 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

AFSTYLA 2000 IU prášek pro injekční roztok
Isonicotinamid
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 2500 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AFSTYLA 2500 IU
prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Ionoctocogum alfa (rekombinantní koagulační faktor VIII)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Ionoctocogum alfa 2500 IU

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem: Ionoctocogum alfa 2500 IU (500 IU/ml po rekonstituci)

1 injekční lahvičku s 5 ml vody pro injekci

1 prepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek může být uchováván při pokojové teplotě do 25 °C po dobu max. 3 měsíců.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1158/006

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

AFSTYLA 2500 IU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem 2500 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

AFSTYLA 2500 IU prášek pro injekční roztok
lonococogum alfa
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička 3000 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

AFSTYLA 3000 IU
prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
lonoctocogum alfa (rekombinantní koagulační faktor VIII)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

lonoctocogum alfa 3000 IU

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: histidin, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný, sacharóza

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Jedno balení obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem: lonoctocogum alfa 3000 IU (600 IU/ml po rekonstituci)

1 injekční lahvičku s 5 ml vody pro injekci

1 prepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce (2 °C až 8 °C). Chraňte před mrazem.

Přípravek může být uchováván při pokojové teplotě do 25 °C po dobu max. 3 měsíců.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1158/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

AFSTYLA 3000 IU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s práškem 3000 IU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

AFSTYLA 3000 IU prášek pro injekční roztok
Ionoctocogum alfa
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

Injekční lahvička s rozpouštědlem 2,5 ml a 5 ml

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Voda pro injekci

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE <, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU>

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2,5 ml [pro rekonstituci sil 250/500/1000 IU]

5 ml [pro rekonstituci sil 1500/2000/2500/3000 IU]

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička s aplikační soupravou (vnitřní krabička)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Aplikační souprava

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

AFSTYLA 250 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
AFSTYLA 500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
AFSTYLA 1000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
AFSTYLA 1500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
AFSTYLA 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
AFSTYLA 2500 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
AFSTYLA 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
lonoctocogum alfa (rekombinantní jednořetězcový koagulační faktor VIII)

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete Vy nebo Vaše dítě tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám nebo Vašemu dítěti. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek AFSTYLA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek AFSTYLA používat
3. Jak se přípravek AFSTYLA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek AFSTYLA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek AFSTYLA a k čemu se používá

Přípravek AFSTYLA obsahuje lidský koagulační faktor VIII (faktor krevní srážlivosti) vyráběný rekombinantní DNA technologií. Léčivou látkou v přípravku AFSTYLA je lonoctocogum alfa.

Přípravek AFSTYLA se používá k léčbě a prevenci krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozený nedostatek faktoru VIII). Faktor VIII je bílkovina potřebná pro srážení krve. Pacienti s hemofilií A mají nedostatek tohoto faktoru, proto se krevní sraženina nevytváří tak rychle, jak je třeba, a mají zvýšený sklon ke krvácení. Přípravek AFSTYLA působí tak, že nahrazuje chybějící faktor VIII u pacientů s hemofilií A, čímž umožní normální srážení krve.

Přípravek AFSTYLA se může používat ve všech věkových skupinách.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Vy nebo Vaše dítě přípravek AFSTYLA používat

Nepoužívejte přípravek AFSTYLA

- pokud jste alergický(á) na přípravek AFSTYLA nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- pokud jste alergický(á) na bílkoviny křečička.

Upozornění a opatření

Sledovatelnost

Je důležité zaznamenávat číslo šarže Vašeho přípravku AFSTYLA.

Proto pokaždé, když dostanete nové balení přípravku AFSTYLA, poznamenejte si datum a číslo šarže (které je uvedené na obalu za „Lot“) a uschovejte tyto informace na bezpečném místě.

Před použitím přípravku AFSTYLA se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Mohou se vyskytnout alergické reakce (přecitlivělost). Přípravek obsahuje bílkoviny křečička (viz také bod „Nepoužívejte přípravek AFSTYLA“. Pokud se vyskytnou příznaky alergických reakcí, ihned přerušete používání přípravku a kontaktujte svého lékaře. Lékař Vás má informovat o prvotních projevech alergických reakcí. Patří mezi ně kopřivka, generalizovaná kožní vyrážka, pocit tísně na hrudi, sípání, nízký krevní tlak a anafylaxe (těžká alergická reakce, která způsobuje vážné problémy s dýcháním a závratě).
- Tvorba inhibitorů (protilátek) je známou komplikací, k níž může dojít během léčby všemi přípravky s faktorem VIII. Tyto inhibitory, zejména při vysokých hladinách, zabraňují správnému fungování léčby. Vznik inhibitorů bude u Vás nebo Vašeho dítěte pečlivě sledován. Jestliže u Vás nebo Vašeho dítěte nebude krvácení zvládnuto přípravkem AFSTYLA, ihned informujte svého lékaře.
- Pokud Vám nebo Vašemu dítěti již bylo oznámeno, že máte srdeční onemocnění nebo jste vystaveni riziku onemocnění srdce, informujte svého lékaře nebo lékárníka.
- Jestliže se používá zařízení pro centrální žilní přístup (CVAD) pro podání přípravku AFSTYLA, musí lékař zvážit a projednat s Vámi riziko vzniku komplikací, včetně místní infekce, bakterií v krvi (bakteriemie) a vytvoření krevních sraženin (trombóz) v cévách v místě jeho vstupu.

Další léčivé přípravky a přípravek AFSTYLA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Těhotenství a kojení

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.
- Během těhotenství a kojení se přípravek AFSTYLA může podávat, jen pokud je to nezbytně nutné.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek AFSTYLA nemá vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Přípravek AFSTYLA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje až 35,0 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 1,8 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek AFSTYLA používá

Vaše léčba má být sledována lékařem, který má zkušenosti s léčbou poruch krevní srážlivosti.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Dávka

Množství přípravku AFSTYLA, které potřebujete Vy nebo Vaše dítě dostat, a délka léčby závisí na:

- závažnosti Vašeho onemocnění

- místě a intenzitě krvácení
- Vašem klinickém stavu a odpovědi
- Vaší tělesné hmotnosti

Postupujte podle pokynů, které Vám dal lékař.

Rekonstituce (rozpuštění) a podání


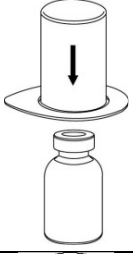

Obecné pokyny

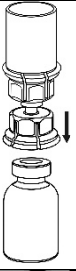



- Prášek se musí rozpustit v rozpouštědle (tekutině) a natáhnout z injekční lahvičky za aseptických podmínek.
- Přípravek AFSTYLA se nesmí míchat s jinými léčivými přípravky nebo rozpouštědly kromě těch, které jsou uvedeny v bodě 6.
- Roztok musí být čirý nebo lehce opalizující, žlutý až bezbarvý, to znamená, že může drobnými částicemi rozptýlit světlo, ale nesmí obsahovat žádné viditelné částice. Po filtraci nebo natažení (viz dále) se musí roztok před použitím znovu zkontrolovat. Nepoužívejte roztok, pokud je viditelně zakalený nebo obsahuje vločky nebo částice.
- Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky a podle pokynů lékaře.

Rekonstituce a podání

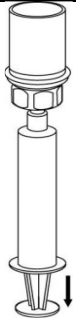

Zajistěte, aby neotevřené injekční lahvičky s práškem přípravku AFSTYLA a tekutinou měly pokojovou teplotu nebo teplotu těla. Toto můžete udělat buď ponecháním lahviček při pokojové teplotě asi 1 hodinu, nebo podržením lahviček v rukou na několik minut. Nevystavujte injekční lahvičky přímému zdroji tepla. Injekční lahvičky se nesmí zahřát na teplotu převyšující teplotu lidského těla (37 °C).

Opatrně odstraňte ochranná víčka z injekčních lahviček a očistěte odkryté gumové zátky tamponem namočeným v alkoholu. Před otevřením balení Mix2Vial (které obsahuje přepouštěcí adaptér s filtrem) nechte injekční lahvičky oschnout, pak postupujte podle pokynů níže.

 <p>1</p>	<p>1. Otevřete Mix 2 Vial odklopením víčka. Nevytahujte soupravu Mix Vial z blistru!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Postavte injekční lahvičku s rozpouštědlem na rovný a čistý povrch a pevně ji držte. Uchopte Mix2Vial spolu s blistrem a zatlačte hrot na konci modrého adaptéru rovně dolů přes zátku lahvičky s rozpouštědlem.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Opatrně odstraňte blistr ze soupravy Mix2Vial podržením za okraje vytažením svisle vzhůru. Dbejte na to, abyste vytáhli pouze blistrový obal a ne sadu Mix2Vial.</p>

 <p>4</p>	<p>4. Postavte injekční lahvičku s práškem na rovný a pevný povrch. Injekční lahvičku s rozpouštědlem a připojenou soupravou Mix2Vial otočte dnem vzhůru a zatlačte hrot na konci průsvitného adaptéru rovně dolů přes zátku injekční lahvičky s práškem. Rozpouštědlo bude automaticky přetékat do injekční lahvičky s práškem.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Jednou rukou uchopíte část soupravy Mix2Vial s přípravkem. Druhou rukou uchopíte část soupravy s rozpouštědlem a opatrně odšroubujete soupravu proti směru hodinových ručiček na dvě části. Injekční lahvičku s rozpouštědlem a nasazeným modrým adaptérem Mix2Vial zlikvidujte.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Jemně promíchejte injekční lahvičku s přípravkem s nasazeným průsvitným adaptérem, dokud se prášek zcela nerozpustí. Neprotřepávejte.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Natáhněte vzduch do prázdné sterilní injekční stříkačky. Injekční lahvičku s přípravkem držte svisle a připojte injekční stříkačku ke konektoru Luer Lock soupravy Mix2Vial otáčením ve směru hodinových ručiček. Vstříkněte vzduch do injekční lahvičky s přípravkem.</p>

Natažení a podání

 <p>8</p>	<p>8. Během držení stlačeného pístu injekční stříkačky převraťte soupravu dnem vzhůru a natáhněte roztok do injekční stříkačky pomalým zpětným vytahováním pístu.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Nyní, když byl roztok převeden do injekční stříkačky, pevně uchopíte tělo injekční stříkačky (píst směřuje směrem dolů) a odpojte průhledný adaptér Mix2Vial od injekční stříkačky odšroubováním proti směru hodinových ručiček.</p>

Pomocí venepunkčního setu dodávaného spolu s přípravkem zaveďte jehlu do žíly. Nechte protékat krev zpět na konec hadičky. Připojte injekční stříkačku se závitěm na uzavřený konec venepunkčního

setu.

Přípravený roztok podávejte pomalu (jak Vám je pohodlné, maximálně do 10 ml/min.) do žíly podle pokynů, které Vám dal lékař. Dávejte pozor, aby se do injekční stříkačky obsahující přípravek nedostala žádná krev.

Pozorujte se, zda se u Vás nevyskytnou jakékoliv nežádoucí účinky, které se mohou objevit hned. Pokud se u Vás vyskytnou jakékoliv nežádoucí účinky, které mohou souviset s podáním přípravku AFSTYLA, injekci musíte přerušit (viz také bod 2).

Použití u dětí a dospívajících

Přípravek AFSTYLA se může používat u dětí a dospívajících všech věkových kategorií. U dětí mladších 12 let mohou být nutné vyšší dávky nebo častější injekce. Děti nad 12 let mohou používat stejné dávky jako dospělí.

Pokud použijete více přípravku AFSTYLA, než máte

Pokud jste si podali více přípravku AFSTYLA, než máte, informujte svého lékaře.

Pokud zapomenete použít přípravek AFSTYLA

Neužívejte dvojnásobnou dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Pokračujte okamžitě s další dávkou, a pak pokračujte podle pokynů lékaře.

Pokud přestanete používat přípravek AFSTYLA

Pokud přestanete používat přípravek AFSTYLA, nemusíte už být chráněný(á) proti krvácení nebo probíhající krvácení se nemusí zastavit.

Nepřestávejte používat přípravek AFSTYLA, aniž jste se o tom poradil(a) se svým lékařem.

Pokud máte jakékoli další dotazy týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Prosím, přestaňte okamžitě používat přípravek a kontaktujte svého lékaře, jestliže:

- **zaznamenáte příznaky alergických reakcí**
Alergické reakce mohou zahrnovat následující příznaky: kopřivka, generalizovaná kopřivka (vyrážka), tlak na hrudi, sípot, nízký krevní tlak a anafylaxe (závažná reakce způsobující těžké potíže s dýcháním nebo závrať). Pokud k tomu dojde, přestaňte okamžitě přípravek používat a kontaktujte svého lékaře.
- **si všimnete, že přípravek přestal správně působit (krvácení se nezastaví)**
U dětí, které nebyly dříve léčeny přípravky s faktorem VIII, se mohou protilátky inhibitorů (viz bod 2) tvořit velmi často (více než 1 z 10 pacientů); avšak riziko u pacientů, kteří byli dříve léčeni faktorem VIII (více než 150 dní léčby), je méně časté (méně než 1 ze 100 pacientů). Pokud se u Vás nebo u Vašeho dítěte vytvořil inhibitor pro tento přípravek, může se objevit přetrvávající krvácení. V takovém případě je třeba, abyste se ihned obrátil(a) na svého lékaře.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat méně než 1 z 10 pacientů)

- pocit brnění a necitlivosti (parestezie)
- vyrážka
- horečka

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihovat méně než 1 ze 100 pacientů)

- svědění
- zarudnutí kůže
- bolest v místě vpichu
- zimnice
- pocit horka

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

Nebyly pozorovány žádné rozdíly v nežádoucích účincích u dětí, dospívajících a dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek AFSTYLA uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
- Před rekonstitucí prášku s přípravkem AFSTYLA může být přípravek uchovávaný při pokojové teplotě do 25 °C po dobu nepřesahující 3 měsíce do doby použitelnosti vyznačené na krabičce a injekčních lahvičkách. Vyznačte na krabičku přípravku datum, kdy jste začali uchovávat přípravek AFSTYLA při pokojové teplotě.
- Jakmile byl přípravek vyjmut z chladničky, nesmí se vrátit zpět do chladničky.
- Chraňte před mrazem.
- Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Rekonstituovaný přípravek je nejvhodnější použít okamžitě.
- Pokud není rekonstituovaný přípravek použit okamžitě, za dobu a podmínky uchovávání před použitím odpovídá uživatel.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek AFSTYLA obsahuje

Léčivou látkou je:

lonococogum alfa 250 IU v jedné injekční lahvičce; po rekonstituci s 2,5 ml vody pro injekci roztok obsahuje lonococogum alfa 100 IU/ml.

lonococogum alfa 500 IU v jedné injekční lahvičce; po rekonstituci s 2,5 ml vody pro injekci roztok obsahuje lonococogum alfa 200 IU/ml.

lonococogum alfa 1000 IU v jedné injekční lahvičce; po rekonstituci s 2,5 ml vody pro injekci roztok obsahuje lonococogum alfa 400 IU/ml.

lonococogum alfa 1500 IU v jedné injekční lahvičce; po rekonstituci s 5 ml vody pro injekci roztok obsahuje lonococogum alfa 300 IU/ml.

lonococogum alfa 2000 IU v jedné injekční lahvičce; po rekonstituci s 5 ml vody pro injekci roztok obsahuje lonococogum alfa 400 IU/ml.

lonococogum alfa 2500 IU v jedné injekční lahvičce; po rekonstituci s 5 ml vody pro injekci roztok obsahuje lonococogum alfa 500 IU/ml.

lonococogum alfa 3000 IU v jedné injekční lahvičce; po rekonstituci s 5 ml vody pro injekci roztok obsahuje lonococogum alfa 600 IU/ml.

Pomocnými látkami jsou:

histidin, polysorbát 80, dihydrát chloridu vápenatého, chlorid sodný (viz poslední odstavec bodu 2.), sacharóza.

Rozpouštědlo: voda pro injekci.

Jak přípravek AFSTYLA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek AFSTYLA se dodává jako bílý až světle žlutý prášek nebo lyofilizát a čiré bezbarvé rozpouštědlo pro injekční roztok.

Rekonstituovaný roztok má být čirý nebo lehce opalizující, žlutý až bezbarvý, to znamená, že může drobnými částicemi rozptýlit světlo, ale nesmí obsahovat žádné viditelné částice.

Velikost balení

Jedno balení s 250, 500 nebo 1000 IU obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem

1 injekční lahvičku s 2,5 ml vody pro injekci

1 prepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 5 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

Jedno balení s 1500, 2000, 2500 nebo 3000 IU obsahuje:

1 injekční lahvičku s práškem

1 injekční lahvičku s 5 ml vody pro injekci

1 prepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Jedna vnitřní krabička obsahuje:

1 injekční stříkačku 10 ml k jednorázovému použití

1 venepunkční set

2 tampony s alkoholem

1 nesterilní náplast

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Vnitřní obaly

250 IU	Skleněná injekční lahvička s pryžovou zátkou, oranžovým plastovým diskem a zeleně pruhovaným hliníkovým uzávěrem
500 IU	Skleněná injekční lahvička s pryžovou zátkou, modrým plastovým diskem a zeleně pruhovaným hliníkovým uzávěrem
1000 IU	Skleněná injekční lahvička s pryžovou zátkou, zeleným plastovým diskem a zeleně pruhovaným hliníkovým uzávěrem
1500 IU	Skleněná injekční lahvička s pryžovou zátkou, tyrkysovým plastovým diskem a zeleně pruhovaným hliníkovým uzávěrem
2000 IU	Skleněná injekční lahvička s pryžovou zátkou, purpurovým plastovým diskem a zeleně pruhovaným hliníkovým uzávěrem
2500 IU	Skleněná injekční lahvička s pryžovou zátkou, světle šedým plastovým diskem a zeleně pruhovaným hliníkovým uzávěrem
3000 IU	Skleněná injekční lahvička s pryžovou zátkou, žlutým plastovým diskem a zeleně pruhovaným hliníkovým uzávěrem

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien CSL Behring NV Tél/Tel: +32 15 28 89 20	Lietuva CentralPharma Communications UAB Tel: +370 5 243 0444
България МагнаФарм България ЕАД Тел: +359 2 810 3949	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 Tlf: +46 8 544 966 70	Malta AM Mangion Ltd. Tel: +356 2397 6333
Deutschland CSL Behring GmbH Tel: +49 6190 75 84810	Nederland CSL Behring BV Tel: + 31 85 111 96 00
Eesti CentralPharma Communications OÜ Tel: +3726015540	Norge CSL Behring AB Tlf: +46 8 544 966 70
Ελλάδα CSL Behring ΕΠΕ Τηλ: +30 210 7255 660	Österreich CSL Behring GmbH Tel: +43 1 80101 1040

España CSL Behring S.A. Tel: +34 933 67 1870	Polska CSL Behring Sp.z o.o. Tel: +48 22 213 22 65
France CSL Behring S.A. Tél: + 33 -(0)-1 53 58 54 00	Portugal CSL Behring Lda Tel: +351 21 782 62 30
Hrvatska PharmaSwiss d.o.o. Tel: +385 (1) 631-1833	România Prisum Healthcare S.R.L. Tel: +40 21 322 0171
Ireland CSL Behring GmbH Tel: +49 6190 75 84700	Slovenija Emmes Biopharma Global s.r.o.-podružnica v Sloveniji Tel:+ 386 41 42 0002
Ísland CSL Behring AB Sími: +46 8 544 966 70	Slovenská republika CSL Behring Slovakia s.r.o. Tel: +421 911 653 862
Italia CSL Behring S.p.A. Tel: +39 02 34964 200	Suomi/Finland CSL Behring AB Puh/Tel: +46 8 544 966 70
Κύπρος CSL Behring ΕΠΕ Τηλ: +30 210 7255 660	Sverige CSL Behring AB Tel: +46 8 544 966 70
Latvija CentralPharma Communications SIA Tel: +371 6 7450497	

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Monitorování léčby

Během léčby se doporučuje provádět příslušné stanovení hladin faktoru VIII, aby se určila velikost dávky, která se má podat, a frekvence podávání opakovaných injekcí. Odpověď jednotlivých pacientů na faktor VIII se může lišit, čímž se projeví různé biologické poločasy a zlepšení. Dávku odvozenou od tělesné hmotnosti může být třeba upravit u pacientů s podváhou nebo u pacientů s nadváhou. Především v případě velkých chirurgických výkonů je nezbytné pečlivě sledovat substituční léčbu pomocí koagulační analýzy (aktivita faktoru VIII v plazmě).

Při použití jednostupňového testu srážlivosti *in vitro* založeného na tromboplastinovém čase (aPTT) na stanovení aktivity faktoru VIII z krevních vzorků pacientů mohou být výsledky aktivity faktoru VIII v plazmě významně ovlivněny typem činidla aPTT i referenčním standardem použitým v testu. Kromě toho se mohou vyskytnout významné rozdíly mezi výsledky získanými z jednostupňového

testu srážlivosti (aPTT) a chromogenního testu podle Evropského lékopisu (European Pharmacopoeia, Ph. Eur). Tato skutečnost je důležitá zejména tehdy, pokud se změní laboratoř, která test provádí, nebo se změní činidla použitá v testu.

Aktivita faktoru VIII v plazmě se má sledovat u pacientů léčených přípravkem AFSTYLA pomocí chromogenního testu nebo jednostupňového testu srážlivosti ke stanovení podávaných dávek a frekvence opakovaných injekcí. Výsledek chromogenního testu nejpřesněji odráží klinický hemostatický potenciál přípravku AFSTYLA a je upřednostňován. Výsledek jednostupňového testu srážlivosti podhodnocuje hladinu aktivity faktoru VIII ve srovnání s výsledkem chromogenního testu o přibližně 45 %. Při použití jednostupňového testu srážlivosti na určení hladiny aktivity faktoru VIII u pacienta vynásobte výsledek konverzním faktorem 2.

Dávkování

Dávka a délka substituční léčby závisí na závažnosti nedostatku faktoru VIII, od místa a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Počet jednotek podávaného faktoru VIII se vyjadřuje v mezinárodních jednotkách (International Units, IU), které odpovídají aktuálnímu standardu Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) pro přípravky obsahující koncentrát faktoru VIII. Aktivita faktoru VIII v plazmě se vyjadřuje v procentech (v poměru k normální lidské plazmě) nebo přednostně v mezinárodních jednotkách (v poměru k mezinárodnímu standardu pro faktor VIII v plazmě).

Jedna mezinárodní jednotka (IU) aktivity faktoru VIII odpovídá množství faktoru VIII v jednom ml normální lidské plazmy.

Účinnost se stanoví chromogenním substrátovým testem.

Hladiny faktoru VIII v plazmě lze sledovat pomocí chromogenního substrátového testu nebo jednostupňového testu srážlivosti.

Léčba podle potřeby

Výpočet požadované dávky faktoru VIII vychází z empirického zjištění, že 1 mezinárodní jednotka (IU) faktoru VIII na kg tělesné hmotnosti zvýší aktivitu faktoru VIII v plazmě o 2 IU/dl.

Potřebná dávka se stanoví pomocí následujícího vzorce:

$$\text{Dávka (IU)} = \text{tělesná hmotnost (kg)} \times \text{požadované zvýšení faktoru VIII (IU/dl nebo \% \text{ normálu})} \times 0,5$$

(IU/kg na IU/dl)

Množství přípravku, které se má podat, a četnost podávání je třeba vždy řídit podle klinické účinnosti v jednotlivých případech.

V případě následujících krvácivých příhod aktivita faktoru VIII nemá v daném období klesnout pod určenou hladinu plazmatické aktivity (v % normálu nebo IU/dl). Následující tabulku lze použít jako návod na dávkování při epizodách krvácení nebo při chirurgickém výkonu:

Stupeň krvácení/typ chirurgického výkonu	Požadovaná hladina faktoru VIII (%) (IU/dl)	Frekvence dávek (hodiny)/ trvání léčby (dny)
<u>Krvácení</u>		
Časný hemartros, krvácení do svalů nebo ústní dutiny	20 – 40	Injekci opakujte každých 12 až 24 hodin. Alespoň 1 den, dokud se krvácení indikované bolestí nezastaví, nebo do zhojení.
Rozsáhlejší hemartros, krvácení do svalů nebo hematom	30 – 60	Injekci opakujte každých 12 až 24 hodin po dobu 3 - 4 dnů nebo déle, dokud bolest a akutní slabost nevyjmizí.
Život ohrožující krvácení	60 – 100	Opakujte injekci každých 8 až 24 hodin, dokud ohrožení nevyjmizí.
<u>Chirurgický výkon</u>		
Menší chirurgický výkon včetně extrakce zubu	30 – 60	Injekci podávejte každých 24 hodin, nejméně 1 den až do zhojení.
<u>Velký chirurgický výkon</u>	80 – 100 (před a po operaci)	Opakujte injekci každých 8 až 24 hodin až do přiměřeného zhojení rány, pak pokračujte v léčbě nejméně dalších 7 dní k udržení aktivity faktoru VIII na 30 % až 60 % (IU/dl).

Profylaxe

Doporučený počáteční režim dávkování je 20 až 50 IU/kg přípravku AFSTYLA podávané dvakrát až třikrát týdně. Dávkování se může upravit na základě odpovědi pacienta.

Pediatrická populace

Doporučený počáteční režim dávkování u dětí (ve věku 0 až <12 let) je 30 až 50 IU/kg přípravku AFSTYLA podávané dvakrát až třikrát týdně. U dětí mladších 12 let se mohou požadovat častější nebo vyšší dávky zohledňující vyšší clearance v této věkové skupině.

Pro dospívající ve věku 12 let a starších je doporučené dávkování stejné jako pro dospělé (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Klinické studie přípravku AFSTYLA nezahrnují pacienty starší než 65 let.