

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

AFSTYLA 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

AFSTYLA 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

AFSTYLA 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

AFSTYLA 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

AFSTYLA 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

AFSTYLA 2500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

AFSTYLA 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### AFSTYLA 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 250 NE rekombináns, egyláncú (single-chain) VIII-as véralvadási faktort (rVIII-SingleChain, INN = alfa lonoktokog) tartalmaz. A 2,5 ml injekcióhoz való vízzel való feloldást követően az oldat 100 NE rVIII-SingleChain-t tartalmaz milliliterenként.

### AFSTYLA 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 500 NE rekombináns, egyláncú (single-chain) VIII-as véralvadási faktort (rVIII-SingleChain, INN = alfa lonoktokog) tartalmaz. A 2,5 ml injekcióhoz való vízzel való feloldást követően az oldat 200 NE rVIII-SingleChain-t tartalmaz milliliterenként.

### AFSTYLA 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 1000 NE rekombináns, egyláncú (single-chain) VIII-as véralvadási faktort (rVIII-SingleChain, INN = alfa lonoktokog) tartalmaz. A 2,5 ml injekcióhoz való vízzel való feloldást követően az oldat 400 NE rVIII-SingleChain-t tartalmaz milliliterenként.

### AFSTYLA 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 1500 NE rekombináns, egyláncú (single-chain) VIII-as véralvadási faktort (rVIII-SingleChain, INN = alfa lonoktokog) tartalmaz. Az 5 ml injekcióhoz való vízzel való feloldást követően az oldat 300 NE rVIII-SingleChain-t tartalmaz milliliterenként.

### AFSTYLA 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 2000 NE rekombináns, egyláncú (single-chain) VIII-as véralvadási faktort (rVIII-SingleChain, INN = alfa lonoktokog) tartalmaz. Az 5 ml injekcióhoz való vízzel való feloldást követően az oldat 400 NE rVIII-SingleChain-t tartalmaz milliliterenként.

### AFSTYLA 2500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 2500 NE rekombináns, egyláncú (single-chain) VIII-as véralvadási faktort (rVIII-SingleChain, INN = alfa lonoktokog) tartalmaz. Az 5 ml injekcióhoz való vízzel való feloldást követően az oldat 500 NE rVIII-SingleChain-t tartalmaz milliliterenként.

### AFSTYLA 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Egy injekciós üveg névlegesen 3000 NE rekombináns, egyláncú (single-chain) VIII-as véralvadási faktort (rVIII-SingleChain, INN = alfa lonoktokog) tartalmaz. Az 5 ml injekcióhoz való vízzel való feloldást követően az oldat 600 NE rVIII-SingleChain-t tartalmaz milliliterenként.

A hatáserősséget (NE) az Európai Gyógyszerkönyv által előírt kromogén vizsgálattal határozzák meg. Az AFSTYLA fajlagos aktivitása 7400 – 16 000 NE/mg fehérje.

Az AFSTYLA kínai hörcsög ovarium sejtekben (CHO - Chinese hamster ovary) előállított rekombináns, egyláncú (single-chain) humán VIII-as faktor. Ez egy olyan konstrukció, ahol a vad típusú, teljes hosszúságú VIII-as faktorban előforduló B-domén többsége, és a szomszédos savas a3- doménról 4 aminosav eltávolításra került (teljes hosszúságú VIII-as faktor 765-1652 közötti aminosavak).

A VIII-as faktor nehéz és könnyű láncai között újonnan kialakított kapcsolat megteremtett egy új N-glikolizációs helyet. Mivel a vad típusú VIII-as faktorban, a B-domén és az a3-domén közötti furin hasítási hely eltávolításra került, az AFSTYLA egyláncú (single-chain) VIII-as faktor molekulaként jelenik meg.

#### Ismert hatású segédanyag:

AFSTYLA 250, 500 és 1000 NE (2,5 ml oldószer)  
Egy injekciós üveg 17,5 mg (0,76 mmol) nátriumot tartalmaz

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 and 3000 NE (5 ml oldószer)  
Egy injekciós üveg 35 mg (1,52 mmol) nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

### **3. GYÓGYSZERFORMA**

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Fehér vagy halványsárga por vagy porlékony anyag és tiszta, színtelen oldószer oldatos injekcióhoz.

pH: 6.6.-7.3

Ozmolalitás: 500 – 600 mOsm/kg

### **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

#### **4.1 Terápiás javallatok**

Vérzés kezelése és prophylaxisa A-típusú haemophiliában (a VIII-as faktor congenitalis hiánya) szenvedő betegeknél.

Az AFSTYLA valamennyi korcsoportban alkalmazható.

#### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A kezelést a haemophilia kezelésében tapasztalt orvos felügyelete alatt kell végezni.

Nem állnak rendelkezésre adatok.

### A kezelés monitorozása

A kezelés időtartama alatt a beadandó adagra és az ismételt injekciók gyakoriságára vonatkozó iránymutatáshoz javasolt a VIII-as faktor-szint megfelelő meghatározása. Az egyes betegek eltérő választ adhatnak a VIII-as faktorra, különböző felezési időket és hasznosulást mutatva. A testtömegben alapuló adag módosítására lehet szükség alacsony testsúlyú vagy túlsúlyos betegeknél. Különösen nagyműtétes beavatkozásoknál a szubsztitúciós terápia precíz monitorozása véralvadási vizsgálattal (plazma VIII-as faktor aktivitás) elengedhetetlen.

Amikor az aktivált parciális thromboplastin idő (APTT) mérésén alapuló *in vitro* egy lépéses véralvadási vizsgálatot alkalmaznak a beteg vérmintájában a VIII-as faktor aktivitásának meghatározására, a VIII-as faktor aktivitás eredményeit jelentősen befolyásolhatja a vizsgálatban használt APPT-reagens típusa és a vonatkoztatási standard. Jelentős különbségek lehetnek az APTT alapú egy lépéses véralvadási vizsgálat és a Ph. Eur. szerinti kromogén vizsgálat eredményei között. Ez különösen akkor fontos, amikor módosul a vizsgálatban alkalmazott laboratórium és/vagy a reagens.

Az AFSTYLA-val kezelt betegek plazmájának VIII-as faktor aktivitása monitorozható akár kromogén vizsgálattal, akár egy lépéses véralvadási vizsgálattal, aminek eredménye iránymutatást ad a dózis és az injekció alkalmazása gyakoriságának meghatározásához. Az AFSTYLA klinikai vérzésesillapító potenciálját a kromogén vizsgálat eredménye tükrözi legpontosabban, ezért ezt célszerű alkalmazni. A kromogén vizsgálat eredményéhez hasonlóan az egy lépéses véralvadási vizsgálat eredménye kb. 45%-kal aláméri a VIII-as faktor aktivitás szintet. Amennyiben egy lépéses véralvadási vizsgálat kerül alkalmazásra, az eredményt meg kell szorozni egy konverziós faktoral, aminek az értéke 2, hogy meghatározásra kerüljön a beteg VIII-as faktor aktivitás szintje.

### Adagolás

A szubsztitúciós kezelés adagolása és időtartama függ a VIII-as faktorhiány súlyosságától, a vérzés helyétől és kiterjedésétől, valamint a beteg klinikai állapotától.

Az alkalmazásra kerülő VIII-as faktor mennyiségét nemzetközi egységben (NE) fejezik ki, ami a VIII-as faktorkészítmények aktuális WHO koncentrációjára vezethető vissza. A plazmában lévő VIII-as faktor aktivitás vagy százalékosan (a normál human plazmára vonatkoztatva) vagy inkább nemzetközi egységben (NE) (VIII-as faktor tartalmú plazma Nemzetközi Standardra vonatkoztatva) fejezhető ki.

A VIII-as faktor aktivitás egy nemzetközi egysége (NE) megfelel a normál human plazma 1 ml-ében lévő VIII-as faktor mennyiségének.

A potenciál mértéket kromogén szubsztrát vizsgálattal határozzák meg. Plazma VIII-as faktorszintek monitorozhatók akár kromogén szubsztrát vizsgálattal, akár egy lépéses véralvadási vizsgálattal.

### *Szükség szerinti kezelés*

A szükséges VIII-as faktor mennyiségének kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapul, hogy a testtömeg-kilogrammonként adott 1 nemzetközi egysége (NE) VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel emeli meg

A szükséges mennyiséget az alábbi képlettel lehet meghatározni:  
Szükséges adag (NE) = testtömeg [kg] × kívánatos VIII-as faktor-emelkedés (NE/dl vagy a normálérték %-a) × 0,5 NE/kg per NE/dl

A szükséges mennyiséget és a kezelés gyakoriságát mindig az egyedi esetben elért klinikai hatékonyságra való tekintettel kell meghatározni.

A következő vérzések esetében a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott szint alá a kezelési időszakban (a normál szint %-ában kifejezve). A következő táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatásul az adagolás meghatározásához:

Vérzés mértéke / sebészeti beavatkozás típusa	A szükséges VIII-as faktor szint (%) (NE/dl)	Adagolás gyakorisága (órák) / A kezelés időtartama (napok)
<u>Haemorrhagia</u>		
Kezdeti haemarthros, izomvérzés vagy szájüregi vérzés	20 - 40	Az injekció 12-24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napon át, a vérzéses epizód fájdalommentessé válásáig vagy gyógyulásig.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma	30 - 60	Az injekció 12-24 óránként ismétlendő, 3-4 vagy több napon át, a fájdalom és akut mozgáskorlátozottság elmúltáig.
Életveszélyes vérzések	60 - 100	Az injekció 8-24 óránként ismétlendő, a veszély elmúltáig.
<u>Sebészeti beavatkozások</u>		
Kis műtét Beleértve a foghúzást is	30 - 60	24 óránként ismétlendő. Legalább 1 napos kezelés, teljes gyógyulásig.
<u>Nagy műtét</u>	80 - 100 (pre- és posztoperatív)	8-24 óránként ismételni kell az infúziót a teljes sebgyógyulásig, majd további 7 napig, mivel a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-on (NE/dl) kell tartani.

### Prophylaxis

Az ajánlott kezdeti adag 20-50 NE AFSTYLA testsúly-kilogrammonként hetente 2-3-szor alkalmazva. Az adagolás a beteg válaszána megfelelően módosítható.

### Gyermekek és serdülők

Gyermekeknél (12 éves kor alatt) az ajánlott kezdeti adag 30-50 NE AFSTYLA testtömeg-kilogrammonként hetente 2-3-szor alkalmazva. A 12 év alatti gyermekeknél, gyakoribb alkalmazásra vagy a nagyobb dózisa lehet szükség, számítva a gyorsabb kiürülésre a korcsoportnál.

A 12 év feletti serdülőknél az ajánlott adag megegyezik a felnőttekével (lásd 5.2 pont).

### Idősek

Az AFSTYLA klinikai vizsgálataiban 65 évnél idősebb beteg nem vett részt.

### Az alkalmazás módja

Intravénás alkalmazás.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

A feloldott készítményt lassan kell beadni olyan sebességgel, ami a betegnek kényelmes, a beadás sebessége nem haladhatja meg a 10 ml/perc értéket

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Ismert allergiás reakció hörcsög fehérje ellen.

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

##### Túlérzékenység

Az AFSTYLA alkalmazása közben allergiás típusú túlérzékenységi reakciók előfordulhatnak. A készítmény nyomokban hörcsög fehérjéket tartalmaz. Amennyiben túlérzékenységi tünetek jelentkeznek, azt kell tanácsolni a betegeknek, hogy azonnal szüntessék meg a gyógyszer adagolását, és vegyék fel a kapcsolatot a kezelőorvosukkal. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről, köztük a csalánkiütésről, generalizált urticariáról, nehézlégzésről, légszomjról, vérnyomásesésről és anaphylaxiáról.

Azoknál a betegeknél, akiknél korábban túlérzékenységi reakciók jelentkeztek, a megfelelő premedikáció megfontolandó.

Shock esetén a shock kezelésre vonatkozó korszerű kezelési irányelveket kell alkalmazni.

##### Inhibitorok

A haemophilia A-ban szenvedő betegek kezelésének ismert szövődménye a VIII-as faktort semlegesítő antitestek (inhibitorok) kialakulása. Ezek az inhibitorok általában a VIII-as faktor véralvadást serkentő hatását gátló IgG immunoglobulinok, melyek mennyiségét – a módosított Assay alapján – az egy milliliter plazmában található Bethesda Egységben (BE/ml) fejezik ki. Az inhibitorok kialakulásának veszélye a betegség súlyosságával és a VIII-as faktor expozíciójával arányos. Ez a kockázat a VIII-as faktor-kezelés első 50 napjában a legnagyobb, de életfogytig fennáll, bár kialakulása nem gyakori.

Az inhibitorok megjelenésének klinikai jelentősége az inhibitorok titerétől függ: ő alacsony titerű inhibitorok kisebb eséllyel okoznak elégtelen klinikai hatást, mint a nagy titerű inhibitorok.

Általában a VIII-as véralvadási faktor termékekkel kezelt összes betegnél megfelelő klinikai és laboratóriumi vizsgálatok alapján gondosan kell követni, hogy megjelennek-e inhibitorok. Ha a plazmában a várt VIII-as faktor aktivitási szintet nem sikerült elérni, vagy ha a vérzés nem kontrollálható a megfelelő dózissal, akkor vizsgálni kell a VIII-as faktor elleni inhibitorok jelenlétét. A magas inhibitorszintű betegeknél a VIII-as faktor kezelés hatástalan lehet, és egyéb terápiás lehetőségeket kell mérlegelni. Az ilyen betegek kezelését a haemophilia kezelésében jártas és a VIII-as faktor inhibitorokkal tapasztalatot szerzett szakorvosnak kell irányítania.

##### Ellenőrző laboratóriumi vizsgálatok

Amennyiben egylépéses véralvadási vizsgálat kerül alkalmazásra, az eredményt meg kell szorozni egy konverziós faktoral, aminek az értéke 2, hogy meghatározásra kerüljön a beteg VIII-as faktor aktivitás szintje (lásd 4.2 pont).

##### Cardiovascularis események

A VIII-as faktoral végzett szubsztitúciós kezelés a cardiovascularis rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél növelheti a szív- és érrendszeri kockázatot.

##### Katéter alkalmazásával kapcsolatos szövődmények

Ha centrális vénás katéterre (CVAD) van szükség, a CVAD alkalmazásával kapcsolatos szövődmények kockázatát, köztük a lokális fertőzéseket, a bacteriaemiát és a kanül helyén kialakuló thrombositist figyelembe kell venni.

##### Nátrium tartalom

Ez a gyógyszer maximum 35,0 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként. Ez a mennyiség a WHO által a felnőttek számára javasolt 2 g-os napi maximális nátrium-bevitel 1,8%-ával azonos.

#### Gyermekek és serdülők

A felsorolt figyelmeztetések és óvintézkedések felnőttekre és gyermekekre egyaránt vonatkoznak.

#### **4.5 Gyógyszerkölesönhatások és egyéb interakciók**

A humán VIII-as alvadási faktor készítmények egyéb gyógyszerrel való kölcsönhatásairól nem számoltak be.

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

Nem végeztek állatoknál reprodukciós vizsgálatokat VIII-as faktoral. Az A típusú haemophilia nők körében ritka előfordulása miatt a VIII-as faktor terhesség és szoptatás alatti alkalmazásával kapcsolatban nem áll rendelkezésre tapasztalat. Ezért a VIII-as faktort terhes vagy szoptató nőknek csak kifejezett indikáció esetén szabad adni.

#### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az FSTYLA nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Ritka esetekben túlérzékenységi vagy allergiás reakciók léphetnek fel (ezek a következők lehetnek: angiooedema, égő és csípő érzés az injekció helyén, hidegrázás, kipirulás, generalizált urticaria, fejfájás, csalánkiütés, hypotonia, letargia, hányinger, nyugtalanság, tachycardia, mellkasi szorítás, bizsergés, hányás, sípoló légzés), és egyes esetekben súlyos anaphylaxiává progrediálhatnak (beleértve a shockot is).

VIII-as faktoral – így például AFSTYLA-val – kezelt, haemophilia A-ban szenvedő betegekben neutralizáló antitestek (inhibitorok) jelenhetnek meg. Ha ilyen inhibitorok jelennek meg, ez az állapot elégtelen klinikai válasz formájában nyilvánulhat meg. Ilyen esetekben ajánlott felvenni a kapcsolatot egy haemophiliás betegek kezelésére specializálódott központtal.

##### Mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázat a MedDRA szervrendszerek szerinti csoportosításának (System Organ Class, SOC és preferált kifejezések) megfelelően készült. A táblázatban megadott gyakoriságokat a súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegekkel végzett, befejezett klinikai vizsgálatban figyelték meg.

A gyakoriságot a következő megállapodás alapján értékelték: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\ 000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

MedDRA szerinti szervrendszer osztályozás	Mellékhatások	Gyakoriság
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	VIII-as faktorok gátlása (inhibitorok)	Nem gyakori (PTPs)* Nagyon gyakori (PUPs) *
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Túlérzékenység	Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés	Gyakori
	Paraesthesia	Gyakori
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés	Gyakori
	Erythema	Nem gyakori
	Pruritus	Nem gyakori
Általános tünetek és az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz	Gyakori
	Fájdalom az injekció helyén	Nem gyakori
	Hidegrázás	Nem gyakori
	Melegség érzés	Nem gyakori

\* A gyakoriság az összes VIII-as faktor készítmény klinikai vizsgálatain alapul, amelyben részt vettek súlyos haemophilia A-ban szenvedő betegek is. PTPs (previously-treated patients) = korábban már kezelt betegek. PUPs = korábban nem kezelt betegek.

#### Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és a felnőtteknél előforduló mellékhatások nem mutattak korspecifikus különbségeket.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### 4.9 Túladagolás

Befejezett klinikai vizsgálatban egy beteg az előírt adag több mint kétszeresét kapta, de a tapasztalt szédülés, melegérzet és viszketés nem kapcsolódik az AFSTYLA-hoz, valószínűleg az együttesen beadott fájdalomcsillapító okozta.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: antihemorrhagicum / VIII-as véralvadási faktor, ATC kód: B02B D02

#### Hatásmechanizmus

Az AFSTYLA (INN: alfa lonoktokog) egy rekombináns humán fehérje, hogy helyettesítse a hatékony haemostasishoz szükséges hiányzó VIII-as alvadási faktort. Az AFSTYLA egyláncú polipeptid, rövidített B-doménnel, amely lehetővé teszi, hogy egy kovalens hídron keresztül kapcsolódjon a VIII-



as faktor nehéz és könnyű lánc. Az AFSTYLA bizonyítottan nagyobb von Willebrand factor (VWF) affinitással rendelkezik, mint a teljes hosszúságú rFVIII. A VWF stabilizálja a VIII-as faktort és megvédi a lebomlástól. Az aktivált AFSTYLA és az aktivált VIII-as faktor aminosav szekvenciája azonos.

#### Farmakodinámiás hatások

A VIII-as faktor / von Willebrand faktor komplex két eltérő fiziológiai funkcióval rendelkező molekulából áll (VIII-as faktor és von Willebrand faktor). Hemophiliás betegeknél infúzióban beadva a VIII-as faktor a beteg keringésében az endogén von Willebrand faktorhoz kötődik. Az aktivált VIII-as faktor az aktivált IX-es faktor kofaktoraként hat, meggyorsítva a X-es faktor aktivált X-es faktorrá alakulását. Az aktivált X-es faktor alakítja a prothrombint thrombinná. Majd a thrombin a fibrinogént fibrinné alakítja, és kialakulhat a véralvadék.

A haemophilia-A nemhez kötött, a VIII:C faktor alacsony szintje miatt kialakuló véralvadási zavar, és az ízületekben, izmokban és a belső szervekben spontán módon vagy baleset vagy műtéti trauma következtében kialakuló erős vérzést okoz. A faktorpótló kezelés következtében a VIII-as faktor plazmaszintje növekszik, ezáltal a faktorhiány időlegesen korrekcióra kerül, és javul a vérzéshajlam is.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Felnőttek és serdülők 12 évestől 65 éves korig*

Az 1001-es vizsgálat meghatározta a vérzéses események megelőzésének hatásosságát és biztonságosságát prophylaxisban, a vérzéscsillapítás hatásosságát a vérzéses események kontrollálásában és perioperatív szakban. A vizsgálatba összesen 175, korábban már kezelt súlyos haemophilia-A-ban szenvedő férfi beteget (12-65 év között) vontak be (1, hatvan évnél idősebb beteget választottak be), akik összesen 14 306 expozíciós nap (ED) kaptak rVIII-SingleChain-t. A betegeknél nem alakult ki inhibitor és nem tapasztaltak anaphylaxiás reakciót

*Prophylaxis:* 146 beteg részesült prophylaxisban (a medián egy évre vetített vérzési arány [ABR: Annualised Bleeding Rate) 1,14 volt (interkvartilis tartomány 0,0 ; 4,2)], 79-en (54%) hetente háromszor, 47-en (32%) pedig hetente kétszer kaptak kezelést. A hetente kétszer és háromszor prophylaktikusan kezelt betegek medián adagja 35 és 30NE/kg/injekció volt, illetve az összes prophylaktikus kezelés medián éves felhasználása 4283 NE/kg/év volt

*Vérzés kezelése:* az 1001-es vizsgálatban 848 vérzést figyeltek meg, amelyeknek 93,5%-a 2 vagy kevesebb injekcióval kontrollálható volt. A vérzéses epizód kezelésére a medián dózis 34,7 NE/kg volt.

*Perioperatív szak (sebészeti prophylaxis):* az 1001-es vizsgálatban 16 nagy műtétet végeztek, és 13 beteget értékelték. Minden műtétet alapul véve az rVIII-SingleChain vérzéscsillapító hatásosságát kiválónak vagy jónak minősítették sebészeti profilaxisban. Gyermekek és serdülők, 18 évnél fiatalabbak nem voltak a műtéten átesett betegek között.

##### *Gyermekek és serdülők, 12 évesnél fiatalabbak*

A 3002-es vizsgálatba összesen 84, korábban kezelt, 12 évesnél fiatalabb (35 volt 6 évnél fiatalabb, 49 pedig 6-12 éves közötti) beteget választottak be. A vizsgálatban résztvevők összesen 5239 expozíciós nap kaptak rVIII-SingleChain-t. A betegeknél nem alakult ki inhibitor, és nem tapasztaltak anaphylaxiás reakciót.

*Személyre szabott prophylaxis:* a 81, prophylaktikusan kezelt beteg [a medián ABR 3,69 volt (interkvartilis tartomány: 0,00; 7,20)], közül 43 (53%) kapott hetente 2-szer és 25 (31%) kapott hetente 3-szor kezelést. A hetente 2-szer és 3-szor prophylaktikusan kezelt betegek medián adagja 35 és 32 NE/kg/injekció volt, illetve az összes prophylaktikus kezelés medián éves felhasználása 4109 NE/kg/év volt.

*Vérzés kezelése:* a 3002-es vizsgálatban 347 vérzéses epizódot figyeltek meg, amelyeknek 95,7%-a 2 vagy kevesebb injekcióval kontrollálható volt. A vérzéses epizód kezelésére a medián dózis 27,6 NE/kg volt.

A 3001-es kiterjesztéses vizsgálatba 222 korábban kezelt beteget vontak be (67 beteg 12 évesnél fiatalabb volt). Ebben a vizsgálatban a korábban kezelt betegeknél (PTP) az átlagos (SD) expozíciós napok száma (ED) 341,9 (135,48) volt. Összesen 212 betegnél (95,5%) az expozíciós napok (ED) száma meghaladta a 100-at. A kiterjesztéses vizsgálat során nem azonosítottak új biztonságossági szignálokat vagy aggályokat.

A hatásosság hasonló volt a korábbi vizsgálatokban közöltekhez.

#### *Korábban nem kezelt betegek (PUP)*

A 3001-es vizsgálatba összesen 24 korábban nem kezelt beteget (PUP) vontak be, átlagos életkoruk 1,0 év (tartomány: 0-5 év) volt. A vizsgálatban résztvevők összesen 5909 expozíciós nap kaptak rVIII-SingleChain-t (átlag (SD): 245,5 (161,56) ED).

*Személyre szabott prophylaxis:* Összesen 23 korábban nem kezelt beteget (PUP) kapott prophylaktikus kezelést a vizsgálat során (11 betegnél váltottak az igény szerinti kezelésről). A prophylaxis során a medián évesített vérzési arány (ABR) 1,84 (tartomány: 0,0-23,6), az évesített spontán vérzési arány (AsBR) medián értéke 0,88 (tartomány: 0,0-19,7) volt.

*Vérzés kezelése:* A 315 kezelt vérzéses esemény (egy jelentős vérzés) 88,9%-át 2 vagy kevesebb injekcióval sikerült kontrollálni.

Immuntolerancia-indukcióval (ITI) kapcsolatos adatokat olyan hemofília A-ban szenvedő betegek kezelése közben gyűjtötték, akiknél FVIII inhibitorok alakultak ki.

Meg kell jegyezni, hogy az évesített vérzési arány (annualized bleeding rate: ABR) a különböző faktorkoncentrátumok és a különböző klinikai vizsgálatok között nem összehasonlítható.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Felnőttek

Az AFSTYLA farmakokinetikai (PK) tulajdonságait 50 NE/kg intravénás injekció beadását követően értékelték 81, korábban kezelt, 18 és 60 év közötti felnőtt betegnél, akiknél súlyos A-típusú haemophiliát, 1%-nál alacsonyabb VIII-as faktor szinttel diagnosztizáltak. A PK paraméterek a plazma VIII-as faktor aktivitásán alapultak, amit kromogén szubsztrát vizsgálattal határoztak meg (az egylépéses alvadási vizsgálattal kapott VIII faktor aktivitás eltérő, lásd 4.2 pont). A kezdeti PK értékelés után 3-6 hónappal megismételt vizsgálatban kapott PK profil összehasonlítható hasonló volt az első adag utáni PK jellemzőkkel.

Farmakokinetikai jellemzők 50 NE/kg AFSTYLA egyszeri beadását követően - Kromogén szubsztrát vizsgálat:

<b>Farmakokinetikai (PK) jellemzők</b>	<b>rVIII-SingleChain 50 NE/kg (N=81) Átlag (CV%) Medián (Min, Max)</b>
IR (NE/dl)/(NE/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868, 2,90)
C <sub>max</sub> (NE/dl)	106 (18,1) 106 (62,4, 151)
AUC <sub>0-inf</sub> (NE×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 = inkrementális hasznosulás az injekció beadása után 30 perccel; C<sub>max</sub> = maximális koncentráció; AUC<sub>0-inf</sub> = VIII-as faktor aktivitás-ido görbe alatti terület végtelenre extrapolálva; t<sub>1/2</sub> = Felezési idő; MRT = átlagos tartózkodási idő; CL = testtömegre korrigált kiürülés N=80 ; V<sub>ss</sub> = eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban. IR és C<sub>max</sub> a kiindulási FVIII aktivitásra korrigált N=81, míg a többi paraméter nem.

#### Gyermekek és serdülők

Az AFSTYLA farmakokinetikai (PK) tulajdonságait 50 NE/kg intravénás injekció beadását követően értékelték 10, korábban kezelt serdülő (12 és 18 év közötti) és 39, korábban kezelt gyermek (0 és 12 év közötti) betegnél. Minden betegnél súlyos A-típusú haemophiliát, 1%-nál alacsonyabb VIII-as faktor szinttel diagnosztizáltak.

A PK paraméterek a plazma VIII-as faktor aktivitásán alapultak, amit kromogén szubsztrát vizsgálattal határoztak meg (az egy lépéses alvadási vizsgálattal kapott VIII faktor aktivitás eltérő, lásd 4.2 pont).

Farmakokinetikai jellemzők korosztályonkénti összehasonlítása 50 NE/kg AFSTYLA dózis egyszeri beadását követően – Kromogén vizsgálat:

<b>Farmakokinetikai (PK) jellemzők</b>	<b>0-tól 6 éves korig (N=20) Átlag (CV%) Medián (Min, Max)</b>	<b>6-tól 12 éves korig (N=19) Átlag (CV%) Medián (Min, Max)</b>	<b>12-től 18 éves korig (N=10) Átlag (CV%) Medián (Min, Max)</b>
IR (NE/dl)/(NE/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> (NE/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> (NE*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 = inkrementális hasznosulás az injekció beadása után 30 perccel a 12 - < 18 éves korosztályban és a beadás után 60 perccel a 1- < 12 éves korosztályban ; C<sub>max</sub> =maximális koncentráció; AUC<sub>0-inf</sub> = VIII-as faktor aktivitás-idő görbe alatti terület végtelenre extrapolálva; t<sub>1/2</sub> = Felezési idő; MRT = átlagos tartózkodási idő; CL = testtömegre korrigált kiürülés; V<sub>ss</sub> = eloszlási térfogat dinamikus egyensúlyi állapotban. IR és C<sub>max</sub> a kiindulási FVIII aktivitásra korrigált, míg a többi paraméter nem.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos -farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású toxicitási, genotoxicitási, thrombogenitási és helyi tolerancia- vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### Por

L-hisztidin

Poliszorbát 80

Kalcium-klorid-dihidrát

Nátrium-klorid

Szaharóz

#### Oldószer

Injekcióhoz való víz

### 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel vagy oldószerrel, kivéve a 2. és 6.5 pontban felsoroltakat.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Feloldás után az oldat szobahőmérsékleten (25 °C alatt) 48 órán át kémiaiilag és fizikailag bizonyítottan stabil. Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a feloldás utáni, használat közbeni tárolási idő és körülmények a felhasználó felelősségét képezik.

#### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az AFSTYLA egyszeri alkalommal, maximum 3 hónapig tárolható szobahőmérsékleten, 25°C alatt, a dobozon és az injekciós üveg címkéjén megadott lejárati időn belül. A hűtőszekrényből kivett gyógyszert nem szabad ismételtén visszatenni. A szobahőmérsékleten való tárolás kezdeti időpontját a gyógyszer dobozán fel kell tüntetni.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

#### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése és speciális eszközök az alkalmazáshoz**

##### AFSTYLA 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Por (250 NE) 6 ml-es injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható narancssárga koronggal (műanyag) és zöld csíkos kupakkal (alumínium).

2,5 ml oldószer injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható koronggal (műanyag), kupakkal (alumínium).

##### AFSTYLA 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Por (500 NE) 6 ml-es injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható kék koronggal (műanyag), és zöld csíkos kupakkal (alumínium).

2,5 ml oldószer injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható koronggal (műanyag), kupakkal (alumínium).

##### AFSTYLA 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Por (1000 NE) 6 ml-es injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható zöld koronggal (műanyag), és zöld csíkos kupakkal (alumínium).

2,5 ml oldószer injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható koronggal (műanyag), kupakkal (alumínium).

##### AFSTYLA 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Por (1500 NE) 10 ml-es injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható türkiz koronggal (műanyag), és zöld csíkos kupakkal (alumínium).

5 ml oldószer injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható koronggal (műanyag), kupakkal (alumínium).

##### AFSTYLA 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Por (2000 NE) 10 ml-es injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható bíbor koronggal (műanyag), és zöld csíkos kupakkal (alumínium).

5 ml oldószer injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható koronggal (műanyag), kupakkal (alumínium).

##### AFSTYLA 2500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Por (2500 NE) 10 ml-es injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható világosszürke koronggal (műanyag), és zöld csíkos kupakkal (alumínium).

5 ml oldószer injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható koronggal (műanyag), kupakkal (alumínium).

### AFSTYLA 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

Por (3000 NE) 10 ml-es injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható sárga koronggal (műanyag), és zöld csíkos kupakkal (alumínium).

5 ml oldószer injekciós üvegben (I-es típusú üveg), dugóval (gumi), lepattintható koronggal (műanyag), kupakkal (alumínium).

### Kiszerezések

Egy 250, 500 vagy 1000 NE-es csomag tartalma:

- 1 port tartalmazó injekciós üveg
- 1 injekciós üveg 2,5 ml injekcióhoz való vízzel
- 1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Egy belső doboz tartalma:

- 1 db 5 ml-es egyszer használatos fecskendő
- 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
- 2 db alkoholos törlő
- 1 db nem steril tapasz

Egy 1500, 2000, 2500 vagy 3000 NE-es csomag tartalma:

- 1 port tartalmazó injekciós üveg
- 1 injekciós üveg 5 ml injekcióhoz való vízzel
- 1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Egy belső doboz tartalma:

- 1 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő
- 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
- 2 db alkoholos törlő
- 1 db nem steril tapasz

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

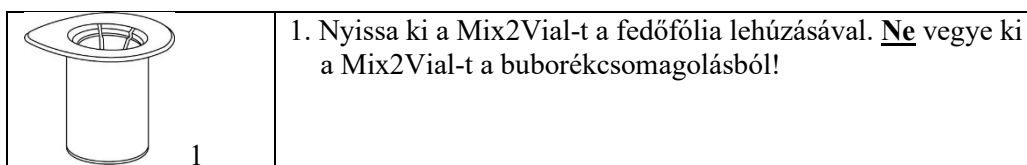
## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**



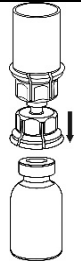
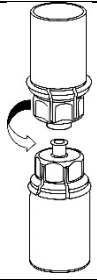
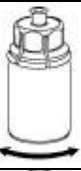
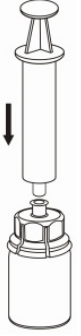
### Általános teendők

- Feloldás után az oldat csaknem színtelen, tiszta vagy kissé opálos lehet. Alkalmazás előtt a felszívott, megszűrt (lásd alább) oldatot szemmel ellenőrizni kell, hogy vannak-e benne részecskék, vagy megváltozott-e a színe.
- Láthatóan zavaros vagy üledéket, részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni.
- A feloldást és a felszívást aseptikus körülmények között kell végezni.

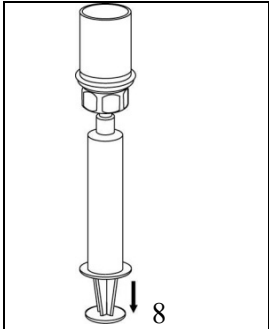
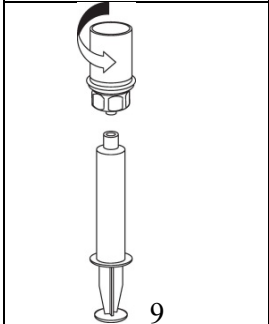
### Feloldás és beadás

Az oldószert hagyni kell szobahőmérsékletűre melegedni. Távolítsa el a port és az oldószert tartalmazó injekciós üvegek védőkupakját, majd a gumidugókat kezelje fertőtlenítő oldattal, és hagyja megszáradni mielőtt a Mix2Vial csomagot kibontaná.



 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Helyezze az <b>oldószeret tartalmazó injekciós üveget</b> egy sima, tiszta felületre, és tartsa az üveget szorosan. A buboréksomagolással együtt a Mix2Vial készlet <b>kék</b> végében lévő tüt nyomja <b>egyenesen lefelé</b> és szűrje át az oldószeret tartalmazó injekciós üveg gumidugóját.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Óvatosan távolítsa el a buboréksomagolást a Mix2Vial készletről úgy, hogy a tartót a pereménél fogva <b>felfelé</b> húzza. Győződjön meg róla, hogy csak a buboréksomagolást húzta le, és nem a Mix2Vial készletet.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Helyezze a <b>port tartalmazó injekciós üveget</b> egy sima és szilárd felületre. Az oldószeret tartalmazó injekciós üveget a rajta lévő Mix2Vial készlettel együtt fordítsa meg, és a készlet <b>átlátszó</b> végében lévő tüt nyomja <b>egyenesen lefelé</b> és szűrje át a port tartalmazó injekciós üveg gumidugóját. Az oldószer automatikusan átfolyik a port tartalmazó injekciós üvegbe.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Egyik kezével fogja meg a Mix2Vial készlet port tartalmazó injekciós üveghez csatlakozó részét, másik kezével az oldószeret tartalmazó injekciós üveghez csatlakozó darabot, és óvatosan az óra járásával ellentétesen csavarja szét két részre. Az oldószeret tartalmazó injekciós üveget a hozzá kapcsolódó kék színű Mix2Vial darabbal együtt távolítsa el.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. A készítményt tartalmazó injekciós üveget a rajta lévő átlátszó adapterrel enyhén mozgassa, és győződjön meg róla, hogy a készítmény teljesen feloldódik. Ne rázza az üveget!</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Szívjon levegőt az üres, steril fecskendőbe. Csatlakoztassa a fecskendőt az óramutató járásával megegyező irányba csavarva a függőlegesen álló injekciós üvegen lévő Mix2Vial készlet Luer Lock csatlakozójához. Nyomja a levegőt a készítményt tartalmazó üvegbe</p>

## Felszívás és alkalmazás

	8. Tartsa a fecskendő dugattyúját benyomva, és fordítsa meg az üveget a fecskendővel együtt, majd a dugattyú lassú visszahúzásával szívja ki az oldatot.
	9. Amint az oldat teljes mennyisége a fecskendőbe került, fogja szorosan a fecskendőt (a dugattyúval lefelé tartva), és az óramutató járásával ellentétes irányba csavarva a Mix2Vial készlet átlátszó részét válassza le a fecskendőről.

Az AFSTYLA injekció beadására csak a mellékelt szerelékét szabad használni, mert a kezelés sikertelenségét okozhatja, ha a VIII-as faktor kitapad bizonyos injekciós eszközök belső felületére.

Ügyelni kell arra, hogy vér ne jusson a készítményt tartalmazó fecskendőbe, mert fennáll a kockázata, hogy a vér megalvad a fecskendőben, és az alvadék beadásra kerülhet a betegbe.

Az AFSTYLA oldatot nem szabad hígítani.

Az oldatot külön infúziós/injekciós szereléken lassan, intravénásan kell beadni, a beadás sebességét a beteg kényelem érzete határozza meg, ami ne legyen több mint 10 ml/perc.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. Január 04.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. Augusztus 20.

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA  
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK  
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ  
ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A  
GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY  
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Különleges és korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**Külső doboz 250 NE**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

AFSTYLA 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog (rekombináns egyláncú (single-chain) VIII-as faktor)

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Alfa lonoktokog 250 NE

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: L-hisztidin, poliszorbát 80, kalcium-klorid-dihidrát, nátrium-klorid, szaharóz

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg: 250 NE alfa lonoktokog (feloldás után 100 NE/ml)

1 injekciós üveg 2,5 ml injekcióhoz való vízzel

1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Egy belső doboz tartalma:

1 db 5 ml-es egyszer használatos fecskendő

1 db vénapunkcióra szolgáló készlet

2 db alkoholos törlő

1 db nem steril tapasz

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!**

Egyszeri alkalommal, maximum 3 hónapig tárolható szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1158/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AFSTYLA 250 NE

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Port tartalmazó injekciós üveg 250 NE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

AFSTYLA 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**Külső doboz 500 NE**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

AFSTYLA 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog (rekombináns egyláncú (single-chain) VIII-as faktor)

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

alfa lonoktokog 500 NE

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: L-hisztidin, poliszorbát 80, kalcium-klorid-dihidrát, nátrium-klorid, szaharóz

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg: 500 NE alfa lonoktokog (feloldás után 200 NE/ml)

1 injekciós üveg 2,5 ml injekcióhoz való vízzel

1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Egy belső doboz tartalma:

1 db 5 ml-es egyszer használatos fecskendő

1 db vénapunkcióra szolgáló készlet

2 db alkoholos törlő

1 db nem steril tapasz

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!**

Egyszeri alkalommal, maximum 3 hónapig tárolható szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.  
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1158/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AFSTYLA 500 NE

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Port tartalmazó injekciós üveg 500 NE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

AFSTYLA 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Külső doboz 1000 NE**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

AFSTYLA 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog (rekombináns egyláncú (single-chain) VIII-as faktor)

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

alfa lonoktokog 1000 NE

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Egyéb összetevők: L-hisztidin, poliszorbát 80, kalcium-klorid-dihidrát, nátrium-klorid, szaharóz

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg: 1000 NE alfa lonoktokog (feloldás után 400 NE/ml)

1 injekciós üveg 2,5 ml injekcióhoz való vízzel

1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Egy belső doboz tartalma:

1 db 5 ml-es egyszer használatos fecskendő

1 db vénapunkcióra szolgáló készlet

2 db alkoholos törlő

1 db nem steril tapasz

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!**

Egyszeri alkalommal, maximum 3 hónapig tárolható szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1158/003

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AFSTYLA 1000 NE

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Port tartalmazó injekciós üveg 1000 NE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

AFSTYLA 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Külső doboz 1500 NE**

### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

AFSTYLA 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz  
alfa lonoktokog (rekombináns egyláncú (single-chain) VIII-as faktor)

### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Alfa lonoktokog 1500 NE

### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Egyéb összetevők: L-hisztidin, poliszorbát 80, kalcium-klorid-dihidrát, nátrium-klorid, szaharóz

### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg: 1500 NE alfa lonoktokog (feloldás után 300 NE/ml)

1 injekciós üveg 5 ml injekcióhoz való vízzel

1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Egy belső doboz tartalma:

1 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő

1 db vénapunkcióra szolgáló készlet

2 db alkoholos törlő

1 db nem steril tapasz

### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra

### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!**

Egyszeri alkalommal, maximum 3 hónapig tárolható szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.  
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1158/004

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AFSTYLA 1500 NE

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN



**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Port tartalmazó injekciós üveg 1500 NE

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

AFSTYLA 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**Külső doboz 2000 NE**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

AFSTYLA 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog (rekombináns egyláncú (single-chain) VIII-as faktor)

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

alfa lonoktokog 2000 NE

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: L-hisztidin, poliszorbát 80, kalcium-klorid-dihidrát, nátrium-klorid, szaharóz

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg: 2000 NE alfa lonoktokog (feloldás után 400 NE/ml)

1 injekciós üveg 5 ml injekcióhoz való vízzel

1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Egy belső doboz tartalma:

1 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő

1 db vénapunkcióra szolgáló készlet

2 db alkoholos törlő

1 db nem steril tapasz

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!**

Egyszeri alkalommal, maximum 3 hónapig tárolható szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1158/005

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AFSTYLA 2000 NE

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Port tartalmazó injekciós üveg 2000 NE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

AFSTYLA 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**Külső doboz 2500 NE**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

AFSTYLA 2500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog (rekombináns egyláncú (single-chain) VIII-as faktor)

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

alfa lonoktokog 2500 NE

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: L-hisztidin, poliszorbát 80, kalcium-klorid-dihidrát, nátrium-klorid, szaharóz

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg: 2500 NE alfa lonoktokog (feloldás után 500 NE/ml)

1 injekciós üveg 5 ml injekcióhoz való vízzel

1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Egy belső doboz tartalma:

1 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő

1 db vénapunkcióra szolgáló készlet

2 db alkoholos törlő

1 db nem steril tapasz

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

**Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!**

Egyszeri alkalommal, maximum 3 hónapig tárolható szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1158/006

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AFSTYLA 2500 NE

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Port tartalmazó injekciós üveg 2500 NE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

AFSTYLA 2500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz  
alfa lonoktokog  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**Külső doboz 3000 NE**

### 1. A GYÓGYSZER NEVE

AFSTYLA 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog (rekombináns egyláncú (single-chain) VIII-as faktor)

### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

alfa lonoktokog 3000 NE

### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Egyéb összetevők: L-hisztidin, poliszorbát 80, kalcium-klorid-dihidrát, nátrium-klorid, szaharóz

### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

por és oldószer oldatos injekcióhoz

1 port tartalmazó injekciós üveg: 3000 NE alfa lonoktokog (feloldás után 600 NE/ml)

1 injekciós üveg 5 ml injekcióhoz való vízzel

1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Egy belső doboz tartalma:

1 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő

1 db vénapunkcióra szolgáló készlet

2 db alkoholos törlő

1 db nem steril tapasz

### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Intravénás alkalmazásra

### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK



**Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!**

Egyszeri alkalommal, maximum 3 hónapig tárolható szobahőmérsékleten, 25 °C alatt.

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Németország

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/16/1158/007

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

AFSTYLA 3000 NE

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Port tartalmazó injekciós üveg 3000 NE**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

AFSTYLA 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog  
Intravénás alkalmazásra

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Injekcióhoz való vizet tartalmazó injekciós üveg 2,5 ml és 5 ml**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Injekcióhoz való víz

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

2,5 ml [a 250/500/1000 NE hatáserősségű készítmények feloldására].  
5 ml [a 1500/2000/2500/3000 NE hatáserősségű készítmények feloldására].

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK  
(beadásra szolgáló szerelék csomagolása)**

**Doboz**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Beadásra szolgáló szerelék

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS  
MÓDJA(I)**

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT  
GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK  
VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK  
ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

CSL Behring

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG  
SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

AFSTYLA 250 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz  
AFSTYLA 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz  
AFSTYLA 1000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz  
AFSTYLA 1500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz  
AFSTYLA 2000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz  
AFSTYLA 2500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz  
AFSTYLA 3000 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

alfa lonoktokog (rekombináns egyláncú (single-chain) VIII-as faktor)

**Mielőtt Ön vagy gyermeke elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek vagy gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az AFSTYLA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az AFSTYLA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az AFSTYLA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az AFSTYLA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### 1. Milyen típusú gyógyszer az AFSTYLA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

#### Milyen típusú gyógyszer az AFSTYLA?

Az AFSTYLA egy emberi VIII-as véralvadási (koagulációs) faktor, amit rekombináns DNS technológiával állítanak elő. Az AFSTYLA hatóanyaga az alfa lonoktokog.

Az AFSTYLA-t vérzés kezelésére vagy megelőzésére alkalmazzák A-típusú hemofiliában (veleszületett VIII-as faktor hiány, vérzékenység) A VIII-as faktor a vér alvadásához szükséges fehérje. A hemofília A-ban szenvedő betegeknél ennek a faktornak a hiánya azt jelenti, hogy a vér nem alvad meg olyan gyorsan, ahogy kellene és megnövekszik a vérzési hajlam. A hemofília A-ban szenvedő betegeknél az AFSTYLA pótolja a hiányzó VIII-as faktort, ezzel lehetővé teszi náluk a normális véralvadást.

Az AFSTYLA minden korcsoportban alkalmazható.

### 2. Tudnivalók az AFSTYLA alkalmazása előtt

#### Ne alkalmazza az AFSTYLA-t

- ha az AFSTYLA-t alkalmazó beteg allergiás az AFSTYLA-ra vagy a gyógyszer (a 6 pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- ha az AFSTYLA-t alkalmazó beteg allergiás a hörcsög fehérjékre.

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

### Nyomon követhetőség

Fontos feljegyezni az Ön által alkalmazott AFSTYLA gyártási számát.

Tehát minden alkalommal, amikor Ön új AFSTYLA csomagot kap, jegyezze fel a dátumot és a gyártási számot (ami a csomagoló anyagon található a „Lot” szó után), és ezeket az információkat tartsa biztos helyen.

Az AFSTYLA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- Allergiás (túlérzékenységi) reakciók előfordulhatnak. A készítmény nyomokban hörcsög fehérjét tartalmaz (lásd „Ne alkalmazza az AFSTYLA-t”). **Ha allergiás reakciók tünetei jelentkeznek, Önnek azonnal abba kell hagynia a gyógyszer alkalmazását, és fel kell vennie a kapcsolatot a kezelőorvosával.** Kezelőorvosának tájékoztatnia kell Önt az **reakciók korai tüneteiről**. Ezek közé tartozik a csalánkiütés, testszerte jelentkező bőrkiütés, mellkasi szorító érzés, sípoló légzés, alacsony vérnyomás (hipotonia) és az anafilaxia (súlyos allergiás reakció, ami súlyos légzési nehézséget és szédülést okoz).
- Az **inhibitorok**, azaz gátló hatású ellenanyagok (antitestek) kialakulása egy ismert komplikáció, amely valamennyi VIII-as faktor tartalmú készítmény alkalmazásakor előfordulhat. Ezek az inhibitorok – különösen akkor, ha nagy mennyiségben vannak jelen – megakadályozzák, hogy a kezelés megfelelően kifejtsen a hatását, ezért gondosan ellenőrizni fogják, hogy Önnél, illetve gyermekénél nem jelennek-e meg ilyen inhibitorok. Amennyiben a vérzés nem kontrollálható Önnél, illetve gyermekénél az AFSTYLA-val, azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát.
- Korábban azt mondták Önnek vagy gyermekének, hogy szívbetegségben szenved, vagy szívbetegség kockázata áll fenn Önnél vagy gyermekénél.
- Amennyiben Önnél egy centrális vénás kanülre van szükség (az AFSTYLA beadásához), akkor kezelőorvosának mérlegelnie kell a szövődmények, köztük a helyi fertőzések, baktériumok véráramba kerülésének (bakteriémia), valamint a kanül bevezetésének helyén az érben kialakuló vérrög (trombózis) kockázatát, amiről Önt tájékoztatnia kell.

### Alkalmazással kapcsolatos feljegyzés

Az AFSTYLA alkalmazásakor erősen ajánlott minden alkalommal, hogy a kezelési naplóba feljegyezze a beadás dátumát, a gyógyszer gyártási számát és a beadott injekció térfogatát.

### Egyéb gyógyszerek és az AFSTYLA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

### Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.
- Terhesség vagy szoptatás alatt az AFSTYLA csak egyértelmű javallat esetén alkalmazható.

### A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az AFSTYLA nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

### Az AFSTYLA nátriumot tartalmaz

Az AFSTYLA maximum 35 mg nátriumot (a konyhasó fő komponense) tartalmaz injekciós üvegenként. Ez a mennyiség a felnőttek számára javasolt maximális nátrium bevitel 1,8%-ával azonos.



### 3. Hogyan kell alkalmazni az AFSTYLA-t?

Az Ön kezelését a véralvadási zavarok kezelésében jártas orvosnak kell ellenőriznie.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

#### Adag

Az Önnek vagy gyermekének szükséges AFSTYLA mennyiségét és az alkalmazás időtartamát az alábbi tényezők befolyásolják:

- betegségének súlyossága
- a vérzés helye és intenzitása
- az Ön klinikai állapota és a kezelésre adott válasza
- az Ön testtömege

Kövesse kezelőorvosa utasításait.

#### Feloldás és beadás

##### Általános tudnivalók


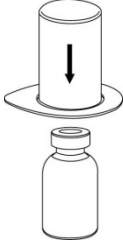
- A port steril körülmények között el kell keverni az oldószerral (folyadék), és az oldatot fel kell szívni az injekciós üvegből.
- Az AFSTYLA nem keverhető más gyógyszerrel vagy oldószerekkel, kivéve a 6. pontban felsoroltakat.
- Az oldat tiszta vagy kissé opálos lehet, sárgától a színtelenig, fény felé tartva buborékok lehetnek benne, de látható részecskét nem tartalmazhat. Az oldat megszűrése vagy felszívása után (lásd alább), az alkalmazás előtt az oldatot szemmel ismételten ellenőrizni kell. Láthatóan zavaros, pelyhes csapadékot vagy részecskéket tartalmazó oldatot nem szabad felhasználni.
- Alkalmazás után a fel nem használt oldatot, a keletkezett hulladékot a helyi előírásoknak és az Ön kezelőorvosa által adott instrukcióknak megfelelően kell kezelni.


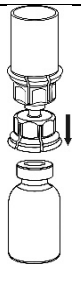
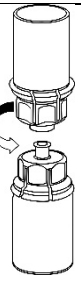


##### Feloldás és beadás

Az injekciós üvegek kinyitása nélkül az AFSTYLA port és oldószert melegítse szoba- vagy testhőmérsékletre. Ezt megteheti úgy, hogy az injekciós üvegeket egy órán keresztül szobahőmérsékleten tartja, vagy néhány percig a kezében tartva melegíti.

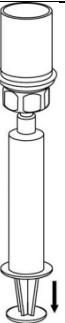
Közvetlen hő hatásának ne tegye ki az injekciós üvegeket. Az injekciós üvegeket ne melegítse testhőmérsékletnél (37°C) magasabbra.

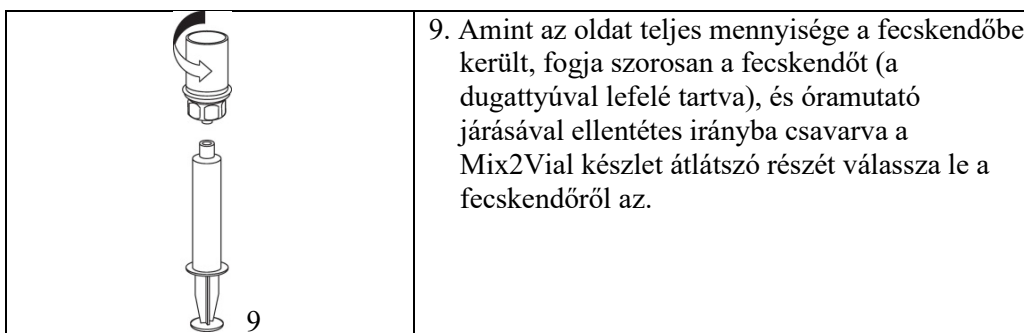
Óvatosan távolítsa el az injekciós üvegek védőkupakjait, és alkoholos törlőkendővel tisztítsa meg a szabaddá tett gumidugókat. Hagyja megszáradni, mielőtt a Mix2Vial csomagot (amely tartalmazza az áttöltő eszközt) kibontaná, majd az alábbiak szerint járjon el:

 1	1. Nyissa ki a Mix2Vial-t a fedőfólia lehúzásával. <b>Ne</b> vegye ki a Mix2Vial-t a buboréksomagolásból!
 2	2. Helyezze az <b>oldószert tartalmazó injekciós üveget</b> egy sima, tiszta felületre, és tartsa az üveget szorosan. A buboréksomagolással együtt a Mix2Vial készlet <b>kék</b> végében lévő tűt nyomja <b>egyenesen lefelé</b> és szűrje át az oldószert tartalmazó injekciós üveg gumidugóját.

 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Óvatosan távolítsa el a buborécsomagolást a Mix2Vial készletről úgy, hogy a tartót a pereménél fogva <b>felfelé</b> húzza. Győződjön meg róla, hogy csak a buborécsomagolást húzta le, és nem a Mix2Vial készletet.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Helyezze a <b>port tartalmazó injekciós üveget</b> egy sima és szilárd felületre. Az oldószert tartalmazó injekciós üveget a rajta lévő Mix2Vial készlettel együtt fordítsa meg, és a készlet <b>átlátszó</b> végében lévő tüt nyomja <b>egyenesen lefelé</b> és szűrje át a port tartalmazó injekciós üveg gumidugóját. Az oldószert automatikusan átfolyik a port tartalmazó injekciós üvegbe.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Egyik kezével fogja meg a Mix2Vial készlet port tartalmazó injekciós üveghez csatlakozó részét, másik kezével az oldószert tartalmazó injekciós üveghez csatlakozó darabot, és óvatosan az óra járásával ellentétesen csavarja szét két részre. Az oldószert tartalmazó injekciós üveget a hozzá kapcsolódó kék színű Mix2Vial darabbal együtt távolítsa el.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. A készítményt tartalmazó injekciós üveget a rajta lévő átlátszó adapterrel enyhén mozgassa és győződjön meg róla, hogy a készítmény teljesen feloldódik. Ne rázza az üveget.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Szívjon levegőt az üres, steril fecskendőbe. Csatlakoztassa a fecskendőt az óramutató járásával megegyező irányba csavarva a függőlegesen álló injekciós üvegen lévő Mix2Vial készlet Luer Lock csatlakozójához. Nyomja a levegőt a készítményt tartalmazó üvegbe.</p>

### Felszívás és beadás

 <p style="text-align: right;">8</p>	<p>8. Tartsa a fecskendő dugattyúját benyomva, és fordítsa meg az injekciós üveget a fecskendővel együtt, majd a dugattyú lassú visszahúzásával szívja ki az oldatot.</p>
---	---



Használja a készítmény mellé adott vénapunkciós készletet, a készlet tűjét szúrja egy vénába. Engedje visszafolyni a vért a cső végéig. A fecskendőt csatlakoztassa a vénapunkciós készlet menetes zárású végéhez. **Az elkészített oldatot lassan (ahogy Önnek kényelmes, maximum 10 ml/perc) fecskendezze vénájába** a kezelőorvosától kapott utasításoknak megfelelően. Ügyeljen arra, hogy ne kerüljön vér a készítményt tartalmazó fecskendőbe.

Ellenőrizze saját magánál az esetlegesen azonnal megjelenő mellékhatásokat. Amennyiben az AFSTYLA beadásával kapcsolatba hozható mellékhatás lép fel, az injekció beadást le kell állítani (lásd a 2. fejezetet is)!

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Az AFSTYLA gyermekeknek és serdülőknél is adható, minden életkorban. Gyermekek esetében 12 éven aluliaknál nagyobb adagokra vagy gyakoribb alkalmazásra lehet szükség. A tizenkét év feletti serdülőknél az ajánlott adag megegyezik a felnőttekével.

#### **Ha az előírtnál több AFSTYLA-t alkalmazott**

Ha az előírtnál több AFSTYLA-t alkalmazott, tájékoztassa kezelőorvosát.

#### **Ha elfelejtette alkalmazni az AFSTYLA-t**

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Azonnal adja be a következő adagot, majd folytassa a készítmény alkalmazását kezelőorvosa utasításainak megfelelően.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az AFSTYLA alkalmazását**

Ha idő előtt abbahagyja az AFSTYLA alkalmazását, valószínűleg a továbbiakban nem lesz védett a vérvérzések ellen vagy a pillanatnyi vérzése sem állítható el. Ne hagyja abba az AFSTYLA alkalmazását anélkül, hogy egyeztetne kezelőorvosával.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így az AFSTYLA is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

**Kérjük, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal vegye fel a kapcsolatot kezelőorvosával, ha:**

- **Ön allergiás reakciók tüneteit észleli**  
Allergiás reakciók tünetei lehetnek a következők: csalánkiütés, viszkető bőrkiütések az egész testen (generalizált urtikaria), mellkasi szorító érzés (nehéz légzés), sípoló légzés, alacsony vérnyomás, szédülés és anafilaxia (súlyos reakció, amely súlyos légzési nehézségeket vagy szédülést okoz. Ha ezeket tapasztalja, hagyja abba a gyógyszer alkalmazását, és azonnal forduljon kezelőorvosához
- **Ön észleli, hogy a gyógyszer hatása nem megfelelő** (a vérzés nem áll el)  
Azoknál a gyerekeknél, akiket korábban nem kezeltek VIII-as faktor készítménnyel, nagyon gyakran (10 beteg közül több mint 1 esetben) kialakulhatnak inhibitor (a hatást gátló)

ellenanyagok (lásd 2. pont). A VIII-as faktor készítménnyel korábban már (legalább 150 napig) kezelt betegeknel nem gyakran (100 beteg közül kevesebb mint 1 esetben) inhibitor ellenanyagok (gátló hatású antitestek) jelenhetnek meg (lásd 2. pont). Ha Önnél vagy gyermekénél a gyógyszerrel szemben inhibitor hatás lépett fel, akkor tartós vérzést tapasztalhat. Ilyen esetben azonnal forduljon kezelőorvosához.

#### **Az alábbi mellékhatások gyakran előfordultak (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- zsibbadás vagy bizsergés (paresztézia)
- kiütés
- láz

#### **Az alábbi mellékhatások nem gyakran előfordultak (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)**

- viszketés
- bőrvörösség
- fájdalom az injekció beadásának helyén
- hidegrázás
- melegség érzés

#### **Mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél**

A gyermekeknél, serdülőknél és a felnőtteknél előforduló mellékhatások nem mutattak életkorra jellemző különbségeket.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell az AFSTYLA-t tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható:) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
- Feloldás előtt az AFSTYLA egyszeri alkalommal, maximum 3 hónapig tárolható szobahőmérsékleten, 25 °C alatt, a dobozon és az injekciós üveg címkéjén megadott lejárati időn belül. Amikor elkezdi szobahőmérsékleten tárolni az AFSTYLA-t, kérjük, jegyezze fel a dátumot a gyógyszer dobozára.
- A hűtőszekrényből kivett gyógyszert nem szabad ismételtén visszatenni.
- Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- Az elkészített oldatot lehetőleg azonnal fel kell használni.
- Amennyiben az elkészített oldatot nem használják fel azonnal, felhasználás előtt a tárolás ideje és a körülmények a felhasználó felelősségét képezik.

### **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

#### **Mit tartalmaz az AFSTYLA?**

##### A készítmény hatóanyaga:

Injekciós üvegenként 250 NE: 2,5 ml injekcióhoz való vízben való feloldás után az oldat 100 NE/ml alfa lonoktokogot tartalmaz.

Injekciós üvegenként 500 NE: 2,5 ml injekcióhoz való vízben való feloldás után az oldat 200 NE/ml alfa lonoktokogot tartalmaz.  
 Injekciós üvegenként 1000 NE: 2,5 ml injekcióhoz való vízben való feloldás után az oldat 400 NE/ml alfa lonoktokogot tartalmaz.  
 Injekciós üvegenként 1500 NE: 5 ml injekcióhoz való vízben való feloldás után az oldat 300 NE/ml alfa lonoktokogot tartalmaz.  
 Injekciós üvegenként 2000 NE: 5 ml injekcióhoz való vízben való feloldás után az oldat 400 NE/ml alfa lonoktokogot tartalmaz.  
 Injekciós üvegenként 2500 NE: 5 ml injekcióhoz való vízben való feloldás után az oldat 500 NE/ml alfa lonoktokogot tartalmaz.  
 Injekciós üvegenként 3000 NE: 5 ml injekcióhoz való vízben való feloldás után az oldat 600 NE/ml alfa lonoktokogot tartalmaz.

Egyéb összetevők:

L-hisztidin, poliszorbát 80, kalcium-klorid-dihidrát, nátrium-klorid (lásd az utolsó bekezdést a 2. fejezetben), szaharóz.  
 Oldószer: Injekcióhoz való víz

**Milyen az AFSTYLA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az AFSTYLA fehér vagy halványsárga por vagy perszerű anyag és tiszta, szintelen oldószer oldatos injekcióhoz.

Az oldat tiszta vagy kissé opálos lehet, sárgától a szintelenig, fény felé tartva buborékok lehetnek benne, de látható részecskét nem tartalmazhat.

Kiszereelés

Egy 250, 500 vagy 1000 NE-es csomag tartalma:

- 1 port tartalmazó injekciós üveg
- 1 injekciós üveg 2,5 ml injekcióhoz való vízzel
- 1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Egy belső doboz tartalma:

- 1 db 5 ml-es egyszer használatos fecskendő
- 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
- 2 db alkoholos törlő
- 1 db nem steril tapasz

Egy 1500, 2000, 2500 vagy 3000 NE-es csomag tartalma:

- 1 port tartalmazó injekciós üveg
- 1 injekciós üveg 5 ml injekcióhoz való vízzel
- 1 db szűrővel ellátott áttöltő eszköz 20/20

Egy belső doboz tartalma:

- 1 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő
- 1 db vénapunkcióra szolgáló készlet
- 2 db alkoholos törlő
- 1 db nem steril tapasz

Nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

Elsődleges csomagolóanyag

250 NE	Injekciós üveg gumidugóval, lepattintható narancssárga koronggal, és zöld csíkos kupakkal
500 NE	Injekciós üveg gumidugóval, lepattintható kék koronggal, és zöld csíkos kupakkal
1000 NE	Injekciós üveg gumidugóval, lepattintható zöld koronggal, és zöld csíkos kupakkal
1500 NE	Injekciós üveg gumidugóval, lepattintható türkiz koronggal, és zöld csíkos kupakkal
2000 NE	Injekciós üveg gumidugóval, lepattintható bíbor koronggal, és zöld csíkos kupakkal

2500 NE	Injekciós üveg gumidugóval, lepattintható világos szürke koronggal, és zöld csíkos kupakkal
3000 NE	Injekciós üveg gumidugóval, lepattintható sárga koronggal, és zöld csíkos kupakkal

## A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

### **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  
Tel: +46 8 544 966 70

### **Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

### **Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 30584437

### **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 2463

### **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 Healthcaresrl  
Tel: +40 21 322 0171

### **Ireland**

CSL Behring GmbH

### **Slovenija**

NEOX s.r.o.-podružnica v Sloveniji

Tel: +49 69 30517254

Tel:+ 386 41 42 0002

#### **Ísland**

CSL Behring AB  
Sími: +46 8 544 966 70

#### **Slovenská republika**

CSL Behring 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 EΠE  
Τηλ: +30 210 7255 660

#### **Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

#### **Latvija**

CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49 69 305 17254

### **A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található

---

### **Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:**

#### A kezelés monitorozása

A kezelés időtartama alatt a beadandó adagra és az ismételt injekciók gyakoriságára vonatkozó iránymutatáshoz javasolt a VIII-as faktor-szint megfelelő meghatározása. Az egyes betegek eltérő választ adhatnak a VIII-as faktorra, különböző felezési időket és hasznosulást mutatva. A testtömegem alapuló adag módosítására lehet szükség alacsony testsúlyú vagy túlsúlyos betegeknél. Különösen nagyműtétes beavatkozásoknál a szubsztitúciós terápia precíz monitorozása véralvadási vizsgálattal (plazma VIII-as faktor aktivitás) elengedhetetlen.

Amikor az aktivált parciális thromboplastin idő (APTT) mérésén alapuló *in vitro* egy lépéses véralvadási vizsgálatot alkalmaznak a beteg vérmintájában a VIII-as faktor aktivitásának meghatározására, a VIII-as faktor aktivitás eredményeit jelentősen befolyásolhatja a vizsgálatban használt APPT-reagens típusa és a vonatkoztatási standard. Jelentős különbségek lehetnek az APTT alapú egy lépéses véralvadási vizsgálat és a Ph. Eur. szerinti kromogén vizsgálat eredményei között. Ez különösen akkor fontos, amikor módosul a vizsgálatban alkalmazott laboratórium és/vagy a reagens.

Az AFSTYLA-val kezelt betegek plazmájának VIII-as faktor aktivitása monitorozható akár kromogén vizsgálattal, akár egy lépéses véralvadási vizsgálattal, aminek eredménye iránymutatást ad a dózis és az injekció alkalmazása gyakoriságának meghatározásához. Az AFSTYLA klinikai vérzéscsillapító potenciálját a kromogén vizsgálat eredménye tükrözi legpontosabban, ezért ezt célszerű alkalmazni. A kromogén vizsgálat eredményéhez hasonlítva az egy lépéses véralvadási vizsgálat eredménye kb. 45%-kal aláméri a VIII-as faktor aktivitás szintet. Amennyiben egy lépéses véralvadási vizsgálat kerül alkalmazásra, az eredményt meg kell szorozni egy konverziós faktoral, aminek az értéke 2, hogy meghatározásra kerüljön a beteg VIII-as faktor aktivitás szintje.

#### Adagolás

A szubsztitúciós kezelés adagolása és időtartama függ a VIII-as faktorhiány súlyosságától, a vérzés helyétől és kiterjedésétől, valamint a beteg klinikai állapotától.

Az alkalmazásra kerülő VIII-as faktor mennyiségét nemzetközi egységben (NE) fejezik ki, ami a a VIII-as faktorkészítmények aktuális WHO koncentrációjára vezethető vissza. A plazmában lévő VIII-as faktor aktivitás vagy százalékosan (a normál human plazmára vonatkoztatva) vagy inkább nemzetközi egységben (NE) (VIII-as faktor tartalmú plazma Nemzetközi Standardra vonatkoztatva) fejezhető ki.

A VIII-as faktor aktivitás egy nemzetközi egysége (NE) megfelel a normál human plazma 1 ml-ében lévő VIII-as faktor mennyiségének.

A potenciál mértéket kromogén szubsztrát vizsgálattal határozzák meg. Plazma VIII-as faktorszintek monitorozhatók akár kromogén szubsztrát vizsgálattal, akár egy lépéses véralvadási vizsgálattal.

#### *Szükség szerinti kezelés*

A szükséges VIII-as faktor mennyiségének kiszámítása azon a tapasztalati tényen alapul, hogy a testtömeg-kilogrammonként adott 1 nemzetközi egysége (NE) VIII-as faktor a plazma VIII-as faktor aktivitását 2 NE/dl-rel emeli meg

A szükséges mennyiséget az alábbi képlettel lehet meghatározni:  
 Szükséges adag (NE) = testtömeg [kg] × kívánatos VIII-as faktor-emelkedés (NE/dl vagy a normálérték %-a) × 0,5 NE/kg per NE/dl

A szükséges mennyiséget és a kezelés gyakoriságát mindig az egyedi esetben elért klinikai hatékonyságra való tekintettel kell meghatározni.

A következő vérzések esetében a VIII-as faktor aktivitása nem eshet a megadott szint alá a kezelési időszakban (a normál szint %-ában kifejezve). A következő táblázat a vérzések és műtétek esetében szolgál útmutatásul az adagolás meghatározásához:

<b>Vérzés mértéke / sebészeti beavatkozás típusa</b>	<b>A szükséges VIII-as faktor szint (%) (NE/dl)</b>	<b>Adagolás gyakorisága (órák) / A kezelés időtartama (napok)</b>
<b>Haemorrhagia</b>		
Kezdeti haemarthros, izomvérzés vagy szájüregi vérzés	20 - 40	Az injekció 12-24 óránként ismétlődő. Legalább 1 napon át, a vérzéses epizód fájdalommentessé válásáig vagy gyógyulásig.
Kiterjedtebb haemarthros, izomvérzés vagy haematoma	30 - 60	Az injekció 12-24 óránként ismétlődő, 3-4 vagy több napon át, a fájdalom és akut mozgáskorlátozottság elmúltáig.
Életveszélyes vérzések	60 - 100	Az injekció 8-24 óránként ismétlődő, a veszély elmúltáig.
<b>Sebészeti beavatkozások</b>		
Kis műtét Beleértve a foghúzást is	30 - 60	24 óránként ismétlődő. Legalább 1 napos kezelés, teljes gyógyulásig.
<u>Nagy műtét</u>	80 - 100 (pre- és posztoperatív)	8-24 óránként ismételni kell az infúziót a teljes sebgyógyulásig, majd további 7 napig, mivel a VIII-as faktor aktivitást 30-60%-on (NE/dl) kell tartani.

#### *Prophylaxis*

Az ajánlott kezdeti adag 20-50 NE AFSTYLA testsúly-kilogrammonként hetente 2-3-szor alkalmazva. Az adagolás a beteg válaszána megfelelően módosítható.

#### *Gyermekek és serdülők*



Gyermekeknél (12 éves kor alatt) az ajánlott kezdeti adag 30-50 NE AFSTYLA testtömegkilogrammonként hetente 2-3-szor alkalmazva. A 12 év alatti gyermekeknél, gyakoribb alkalmazásra vagy a nagyobb dózisa lehet szükség, számítva a gyorsabb kiürülésre a korcsoportnál.

A tizenkét év feletti serdülőknél az ajánlott adag megegyezik a felnőttekével (lásd 5.2 pont).

#### *Idősek*

Az AFSTYLA klinikai vizsgálataiban 65 évnél idősebb beteg nem vett részt.