

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AFSTYLA 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

AFSTYLA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

AFSTYLA 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

AFSTYLA 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

AFSTYLA 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

AFSTYLA 2500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

AFSTYLA 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### AFSTYLA 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 250 UI din factorul de coagulare VIII recombinant, cu un singur lanț (rVIII-Lanț unic, DCI = lonoctocog alfa). După reconstituirea cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține 100 UI/ml rVIII- Lanț unic.

### AFSTYLA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 500 UI din factorul de coagulare VIII recombinant, cu un singur lanț (rVIII-Lanț unic, DCI = lonoctocog alfa). După reconstituirea cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține 200 UI/ml rVIII-Lanț unic.

### AFSTYLA 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 1000 UI din factorul de coagulare VIII recombinant, cu un singur lanț (rVIII-Lanț unic, DCI = lonoctocog alfa). După reconstituirea cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține 400 UI/ml rVIII-Lanț unic.

### AFSTYLA 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 1500 UI din factorul de coagulare VIII recombinant, cu un singur lanț (rVIII-Lanț unic, DCI = lonoctocog alfa). După reconstituirea cu 5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține 300 UI/ml rVIII-Lanț unic.

### AFSTYLA 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 2000 UI din factorul de coagulare VIII recombinant, cu un singur lanț (rVIII-Lanț unic, DCI = lonoctocog alfa). După reconstituirea cu 5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține 400 UI/ml rVIII-Lanț unic.

### AFSTYLA 2500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 2500 UI din factorul de coagulare VIII recombinant, cu un singur lanț (rVIII-Lanț unic, DCI = lonoctocog alfa). După reconstituirea cu 5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține 500 UI/ml rVIII-Lanț unic.

### AFSTYLA 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Fiecare flacon conține nominal 3000 UI din factorul de coagulare VIII recombinant, cu un singur lanț (rVIII-Lanț unic, DCI = lonoctocog alfa). După reconstituirea cu 5 ml apă pentru soluții injectabile, soluția conține 600 UI/ml rVIII-Lanț unic.

Potența (UI) este determinată utilizând testul cromogenic din Farmacopeea Europeană. Activitatea specifică a AFSTYLA este de 7400 – 16000 UI/mg/proteină.

AFSTYLA este un factor de coagulare VIII uman recombinant, cu un singur lanț, produs în celulele din ovar de hamster chinezesc (celule CHO). Este un produs din care au fost îndepărtați cea mai mare parte din domeniul B care apare la tipul sălbatic al factorului VIII, cu lungime completă și 4 aminoacizi ai domeniului acid a3 adiacent (aminoacizii 765 – 1652 din factorul VIII cu lungime completă).

Legătura nou formată între lanțurile greu și ușor ale factorului VIII determină apariția unui nou situs pentru N-glicozilare. Având în vedere că a fost îndepărtat situsul furinic de clivare prezent la factorul VIII forma sălbatică, dintre domeniul B și domeniul a3, AFSTYLA este exprimat ca o moleculă de factor VIII cu un singur lanț.

#### Excipient cu efect cunoscut:

AFSTYLA 250, 500 și 1000 UI (2,5 ml solvent)  
Fiecare flacon conține sodiu 17,5 mg (0,76 mmol).

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 și 3000 UI (5 ml solvent)  
Fiecare flacon conține sodiu 35 mg (1,52 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Pulbere sau substanță solidă friabilă albă sau ușor gălbuie și solvent limpede, incolor pentru soluție injectabilă.

pH: 6,6-7,3

Osmolalitate: 500 – 600 mOsm/kg

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și profilaxia episoadelor de sângerare la pacienți cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

AFSTYLA poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu hemofilie.

#### Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului se recomandă determinarea corespunzătoare a valorilor factorului VIII, pentru a ghida doza de administrat și frecvența injecțiilor. Răspunsul pacienților la factorul VIII poate varia la nivel individual, ceea ce demonstrează că timpii de înjumătățire plasmatică și de recuperare sunt diferiți. Doza calculată în funcție de greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali sau supraponderali. Mai ales în cazul intervențiilor chirurgicale majore este

esențială monitorizarea precisă a terapiei de substituție cu ajutorul testelor de coagulare (activitatea factorului VIII plasmatic).

Atunci când se utilizează o tehnică *in vitro* de evaluare a coagulării, bazată pe timpul de tromboplastină (aPTT), cu o singură etapă pentru determinarea activității factorului VIII în probele sanguine ale pacienților, rezultatele privind activitatea factorului VIII plasmatic pot fi afectate semnificativ, atât de tipul reactivului aPTT, cât și de standardul de referință utilizat în analiza respectivă. De asemenea, pot exista discrepanțe importante între rezultatele de laborator obținute prin metoda cu o etapă bazată pe aPTT și testul cromogenic din Farmacopeea Europeană. Acest aspect este important mai ales atunci când se schimbă laboratorul și/sau reactivii utilizați în analiza de laborator.

Activitatea factorului VIII plasmatic la pacienții tratați cu AFSTYLA trebuie monitorizată utilizând fie metoda cromogenică, fie metoda cu o etapă pentru analiza coagulării, pentru a ghida doza administrată și frecvența injecțiilor. Rezultatele obținute cu testul cromogenic reflectă mai exact potențialul hemostatic al AFSTYLA, testul cromogenic fiind metoda preferată. Rezultatele obținute prin metoda de evaluare a coagulării cu o singură etapă subestimează activitatea factorului VIII cu aproximativ 45% față de testul cromogenic. Dacă se utilizează o tehnică de evaluare cu o singură etapă, se înmulțește rezultatul cu un factor de conversie de 2, pentru a determina nivelul de activitate a factorului VIII plasmatic.

#### Doze

Doza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de localizarea și amploarea hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în Unități Internaționale (UI), în conformitate cu concentratul standard actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea factorului VIII plasmatic se exprimă fie în procente (raportată la plasma umană normală), fie, de preferat, în Unități Internaționale (raportată la un Standard Internațional pentru factorul VIII plasmatic).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII care se găsește într-un ml de plasmă umană normală.

Potența este determinată utilizând o metodă cu substrat cromogenic.

Valorile factorului VIII plasmatic pot fi monitorizate utilizând fie o metodă cu substrat cromogenic, fie o metodă de evaluare cu o singură etapă.

#### *Tratament la nevoie*

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 Unitate Internațională (UI) de factor VIII per kg de masă corporală crește activitatea factorului VIII plasmatic cu 2 UI/dl.

Doza necesară se determină pe baza următoarelor formule:

Doza (UI) = greutatea (kg) x creșterea dorită a factorului VIII (UI/dl sau % din normal) x 0,5 (UI/kg per UI/dl)

Doza administrată și frecvența administrării trebuie să fie întotdeauna adaptate în funcție de eficacitatea clinică la nivel individual.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub valoarea precizată (exprimată în % din normal sau UI/dl), în perioada corespunzătoare. Tabelul următor poate fi utilizat ca ghid pentru stabilirea dozelor în episoadele hemoragice și în intervențiile chirurgicale:

<b>Gradul hemoragiei / Tipul intervenției chirurgicale</b>	<b>Valoarea necesară a factorului VIII (%) (UI/dl)</b>	<b>Frecvența administrării dozelor (ore) / Durata tratamentului (zile)</b>
<u>Hemoragie</u>		
Hemartroză apărută precoce, hemoragie musculară sau hemoragie bucală	20 - 40	Se repetă la interval de 12 - 24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la rezoluția episodului hemoragic, indicată prin ameliorarea durerii sau până la producerea vindecării.
Hemartroză mai extinsă, hemoragie musculară sau hematom	30 - 60	Se repetă perfuzia la interval de 12 - 24 de ore, timp de cel puțin 3 - 4 zile, până la rezoluția durerii și a invalidității acute.
Hemoragii potențial letale	60 - 100	Se repetă perfuzia la interval de 8 - 24 de ore, până la eliminarea pericolului.
<u>Intervenție chirurgicală</u>		
Intervenție chirurgicală minoră, inclusiv extracție dentară	30 - 60	La interval de 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la vindecare.
<u>Intervenție chirurgicală majoră</u>	80 - 100 (pre- și postoperator)	Se repetă perfuzia la interval de 8 - 24 de ore, până la vindecarea satisfăcătoare a leziunii, apoi tratament timp de cel puțin încă 7 zile, pentru menținerea activității factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl).

#### *Profilaxie*

Doza AFSTYLA recomandată pentru inițierea tratamentului este de 20 – 50 UI/kg, administrată de 2 - 3 ori pe săptămână. Schema terapeutică poate fi ajustată în funcție de răspunsul pacientului.

#### *Copii și adolescenți*

Doza AFSTYLA recomandată pentru inițierea tratamentului la copii (vârsta de la 0 la <12 ani) este de 30 – 50 UI/kg, administrată de 2 – 3 ori pe săptămână. Administrarea mai frecventă sau a unor doze mai mari poate fi necesară la copiii cu vârsta <12 ani, din cauza clearance-ului mai crescut la această grupă de vârstă.

La adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, dozele recomandate sunt similare celor pentru adulți (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici*

Studiile clinice cu AFSTYLA nu au inclus subiecți cu vârsta peste 65 de ani.

#### Mod de administrare

Administrare intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

Soluția reconstituită trebuie injectată lent, cu un ritm confortabil pentru pacient, cu o viteză maximă de injectare de 10 ml/min.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Reacții alergice cunoscute la proteine de hamster.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### Trasabilitatea

Numele și numărul de serie al medicamentului administrat trebuie să fie înregistrate clar pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice.

##### Hipersensibilitate

Sunt posibile reacții de hipersensibilitate de tip alergic la administrarea AFSTYLA. Medicamentul conține urme din proteine de hamster. Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat utilizarea medicamentului și să se adreseze medicului. Pacienții trebuie informați despre semnele precocede ale reacțiilor de hipersensibilitate, care includ urticarie, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

La pacienții cu reacții de hipersensibilitate în antecedente, poate fi luată în considerare administrarea anterioară a medicației adecvate.

În cazul șocului anafilactic, trebuie instituit tratamentul medical standard pentru șoc.

##### Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanti (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere dar continuă pe toată durata vieții, deși riscul este mai puțin frecvent.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfelcazurile cu inhibitori în titru scăzut prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilie și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

##### Monitorizare prin analize de laborator

Dacă se utilizează metoda de evaluare a coagulării cu o singură etapă, se înmulțește rezultatul cu un factor de conversie de 2, pentru a determina nivelul activității factorului VIII la acești pacienți (vezi pct. 4.2).

##### Evenimente cardiovasculare

La pacienții cu factori de risc cardiovascular, terapia de substituție cu factor VIII poate crește riscul de evenimente cardiovasculare.

##### Complicații asociate cateterului

Dacă este necesar un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), trebuie ținut cont de riscurile de apariție a unor complicații asociate DAVC, care includ infecții localizate, bacteriemie și tromboză la locul de inserție a cateterului.

#### Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu până la 35,0 mg per flacon, echivalent cu 1,8% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

#### Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile menționate sunt valabile atât la adulți, cât și la adolescenți și copii.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au raportat interacțiuni ale medicamentelor care conțin factor VIII uman de coagulare cu alte medicamente.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au efectuat studii preclinice cu factor VIII la animale, privind toxicitatea asupra funcției de reproducere. Datorită incidenței rare a hemofiliei A la femei, nu sunt disponibile date privind utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii și alăptării. Din acest motiv, factorul VIII va fi utilizat în timpul sarcinii și al alăptării numai dacă este strict necesar.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

AFSTYLA nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile de hipersensibilitate sau reacțiile alergice (care pot include angioedem, senzații de arsură și înțepătură la locul de administrare a perfuziei, frisoane, hiperemie facială tranzitorie, urticarie generalizată, cefalee, urticarie, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicăături, vărsături, wheezing) au fost observate rar în timpul utilizării medicamentelor care conțin factor VIII și în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu AFSTYLA. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se poate manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

#### Listă sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO și termeni preferați). Frecvențele indicate în tabel au fost observate în studiile clinice finalizate la pacienți cu hemofilie A severă și tratament anterior.

Frecvențele au fost evaluate conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă	Frecvența
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA)* Foarte frecvente (PNA)*
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	Hipersensibilitate	frecvente
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Amețeli	frecvente
	Parestezii	frecvente
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	Erupție cutanată tranzitorie	frecvente
	Eritem	mai puțin frecvente
	Prurit	mai puțin frecvente
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Febră cu valori mari	frecvente
	Durere la locul de administrare a injecției	mai puțin frecvente
	Frisoane	mai puțin frecvente
	Senzație de căldură foarte intensă	mai puțin frecvente

\*Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior.

#### Copii și adolescenți

Între pacienții copii și adolescenți și pacienții adulți nu au fost observate diferențe specifice vârstei în ceea ce privește reacțiile adverse.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#)

## 4.9 Supradozaj

Într-un studiu clinic randomizat, un pacient căruia i s-a administrat o doză de două ori mai mare decât doza prescrisă de AFSTYLA a prezentat amețeli, senzație de căldură foarte intensă și prurit, care nu au fost considerate ca fiind în legătură cu utilizarea AFSTYLA, fiind mai probabil asociate administrării concomitente a unui analgezic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice: factor de coagulare VIII, codul ATC: B02BD02.

#### Mecanism de acțiune

AFSTYLA (DCI: lonoctocog alfa) este o proteină umană de recombinare care înlocuiește deficitul de factor VIII de coagulare și este necesar pentru o hemostază eficientă. AFSTYLA are un singur lanț polipeptidic, din care a fost îndepărtat domeniul B, ceea ce permite formarea unei legături covalente între lanțurile ușor și greu ale factorului VIII. AFSTYLA a demonstrat o afinitate mai mare față de factorul von Willebrand, comparativ cu rFVIII cu lungime completă. Factorul von



Willebrand stabilizează factorul VIII și îl protejează de degradare. AFSTYLA în formă activată are o secvență de aminoacizi identică cu FVIIIa endogen.

### Efecte farmacodinamice

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă din două molecule (factor VIII și factorul von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite. Perfuzat la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul von Willebrand din circulația sanguină a pacientului. Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X la factor X activat. Factorul X activat determină conversia protrombinei la trombină. Apoi, trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară a coagulării sanguine, cu transmitere legată de cromozomul sexual X, determinată de valori scăzute ale factorului VIII și produce hemoragii profuze la nivelul articulațiilor, mușchilor și organelor interne, fie spontane, fie ca rezultat al unui traumatism produs accidental sau prin intervenție chirurgicală. Ca urmare a tratamentului de substituție, valorile plasmatice ale factorului VIII cresc, permițând corectarea temporară a deficitului de factor VIII și corectarea tendinței de apariție a episoadelor hemoragice.

### Eficacitate și siguranță clinică

#### *Adolescenți și adulți cu vârsta de 12 - 65 ani*

Studiul 1001 a evaluat eficacitatea și siguranța în prevenirea episoadelor hemoragice, cazul administrării ca profilaxie, eficacitatea hemostatică în controlul episoadelor hemoragice și în perioada perioperatorie. Studiul a înrolat 175 de pacienți (vârsta 12 – 65 de ani), care utilizaseră tratament anterior, cu hemofilie A severă (a fost înrolat un pacient cu vârsta >60 de ani), care au acumulat în total 14306 zile de expunere la rVIII-Lanț unic. Niciun pacient nu a dezvoltat inhibitori și nici nu a prezentat reacții anafilactice.

*Profilaxie:* 146 de pacienți au utilizat tratament profilactic (RAS mediană 1,14 (interval intercvartile: 0,0; 4,2)), iar 79 (54%) au urmat schema terapeutică de 3 ori pe săptămână și 47 (32%) de 2 ori pe săptămână. La pacienții tratați în scop profilactic de 2 ori și de 3 ori pe săptămână s-au administrat doze mediane de 35 UI/kg și, respectiv, 30 UI/kg la fiecare injectare, cu o doză mediană anuală de 4283 UI/kg-an în toate grupurile cu tratament în scop profilactic.

*Tratamentul episoadelor hemoragice:* din cele 848 de episoade hemoragice observate în Studiul 1001, 93,5% au fost controlate cu cel mult 2 injecții. Doza mediană pentru tratamentul unui episod hemoragic a fost 34,7 UI/kg.

*Tratamentul perioperator (profilaxie în caz de intervenție chirurgicală):* în Studiul 1001, au fost efectuate și evaluate în total 16 intervenții chirurgicale majore, la 13 pacienți. Eficacitatea hemostatică a rVIII-Lanț unic în profilaxia asociată intervențiilor chirurgicale a fost evaluată ca fiind excelentă sau bună în toate cazurile. În populația cu intervenție chirurgicală nu au fost incluși pacienți copii și adolescenți, cu vârsta <18 ani.

#### *Copii cu vârsta <12 ani*

Studiul 3002 a înrolat în total 84 de pacienți cu vârsta <12 ani (35 cu vârsta <6 ani și 49 cu vârsta între 6 și <12 ani). Participanții la studiu au acumulat în total 5239 zile de expunere la rVIII-Lanț unic. Niciun pacient nu a dezvoltat inhibitori și nici nu a prezentat reacții anafilactice.

*Profilaxie individualizată:* dintre cei 81 de pacienți tratați în scop profilactic (RAS mediană 3,69 (interval intercvartile: 0,0; 7,20)), la 43 (53%) s-a utilizat o schemă cu administrare de 2 ori pe săptămână și la 25 (31%) o schemă cu administrare de 3 ori pe săptămână. La pacienții tratați în scop profilactic de 2 ori și de 3 ori pe săptămână s-au administrat doze mediane de 35 UI/kg și, respectiv, 32 UI/kg la fiecare injectare, cu o doză mediană anuală de 4109 UI/kg-an în toate grupurile cu tratament în scop profilactic.

*Tratamentul episoadelor hemoragice:* din cele 347 de episoade hemoragice observate în Studiul 3002, 95,7% au fost controlate cu cel mult 2 injecții. Doza mediană pentru tratamentul unui episod hemoragic a fost 27,6 UI/kg.

Studiul de extensie 3001 a înrolat 222 de pacienți tratați anterior (67 pacienți cu vârsta <12 ani). Numărul mediu (DS) al zilelor de expunere pentru pacienții tratați anterior în acest studiu a fost 341, 9 (135,48). La un total de 212 subiecți (95,5%) s-au atins > 100 zile de expunere. Nu au fost identificate noi semnale de siguranță sau alte elemente din acest studiu de extensie.

Rezultatele eficacității au fost comparabile cu cele raportate în studiile anterioare.

**Pacienți netratați anterior (PNA)**

Studiu 3001 a înrolat un total de 24 PNA cu o vârstă medie de 1,0 an (interval: 0 până la 5 ani).

Participanții la studiu au acumulat un total de 5909 zile de expunere la rVIII-Lanț unic (media (DS): 245,5 (161,56 zile de expunere).

Profilaxie individualizată: un total de 23 de PNA au fost tratați profilactic în timpul studiului (11 au fost schimbați de la tratament la cerere). Sub tratament profilactic media ratei anuale de sângerare (ABR) a fost de 1,84 (interval: 0,0 la 23,6), media ratelor anuale de sângerare a fost 0,88 (interval: 0,0 la 19,7).

Tratamentul sângerării: din cele 315 evenimente de sângerare observate și tratate (o sângerare majoră), 88,9% au fost controlate cu 2 sau mai puține injecții.

Au fost colectate date despre Inducerea Toleranței Imune (ITI) la pacienții cu hemofilie A care au dezvoltat inhibitori ai FVIII.

De remarcat că rata anuală de sângerare (ABR) nu este comparabilă între diferitele concentrații de factori și între diferite studii clinice.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Adulți

Profilul farmacocinetic (FC) al AFSTYLA a fost evaluat la 81 de pacienți adulți tratați anterior, care fuseseră diagnosticați cu hemofilie A severă, cu factor VIII <1% și vârsta 18-60 ani, după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 50 UI/kg.

Parametrii FC s-au bazat pe activitatea factorului VIII în plasmă, măsurată cu testul cu substrat cromogenic (pentru discrepanțele în evaluarea activității factorului VIII determinată prin metoda de evaluare a coagulării cu o etapă, vezi pct. 4.2). Profilul FC obținut la 3-6 luni după evaluarea FC inițială a fost comparabil cu profilul FC obținut după administrarea primei doze.

Parametrii farmacocinetici după administrarea injectabilă a unei doze unice de AFSTYLA 50 UI/kg – testul cu substrat cromogenic:

<b>Parametrul FC</b>	<b>rVIII-Lanț unic 50 UI/kg (N=81) Medie (CV%) Mediană (Min, Max)</b>
IR (UI/dl)/(UI/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C <sub>max</sub> (UI/dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
ASC <sub>0-inf</sub> (UI*oră/dl)	1960 (33,1) 1910 (932; 4090)
t <sub>1/2</sub> (ore)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54; 23,9)
TMR (ore)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8; 35,1)
Cl (ml/oră/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26; 5,79)
V <sub>se</sub> (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4; 99,6)

IR = recuperarea treptată înregistrată la 30 de minute după injecție; C<sub>max</sub> = concentrația plasmatică maximă, ASC<sub>0-inf</sub> = aria de sub curba activității factorului VIII în funcție de timp, extrapolată la infinit; t<sub>1/2</sub> = timpul de înjumătățire plasmatică; TMR = timpul mediu de remanență; Cl = clearance-ul ajustat în funcție de greutate cu N=80; V<sub>se</sub> = volumul de distribuție la starea de echilibru, ajustat în funcție de greutate. IR și C<sub>max</sub> au fost corectate în funcție de valorile inițiale cu N=81, dar ceilalți parametri nu au fost corecți în funcție de valorile inițiale.

#### Copii și adolescenți

Profilul farmacocinetic (FC) al AFSTYLA a fost evaluat la 10 adolescenți cu tratament anterior (vârsta 12 - <18 ani) și 39 de copii cu tratament anterior (vârsta 0 - <12 ani) după administrarea intravenoasă a unei doze unice de 50 UI/kg. Toți pacienții fuseseră diagnosticați cu hemofilie A severă, cu factor VIII <1%.

Parametrii FC s-au bazat pe activitatea factorului VIII în plasmă, măsurată cu testul cu substrat cromogenic (pentru discrepanțele în evaluarea activității factorului VIII determinată prin metoda de evaluare a coagulării cu o etapă, vezi pct. 4.2).

Comparația parametrilor farmacocinetici în funcție de categoria de vârstă, după administrarea injectabilă a unei doze unice de AFSTYLA 50 UI/kg – testul cu substrat cromogenic:

<b>Parametrul FC</b>	<b>0 - &lt;6 ani (N=20) Medie (CV%) Mediană (Min,Max)</b>	<b>6 - &lt;12 ani (N=19) Medie (CV%) Mediană (Min,Max)</b>	<b>12 - &lt;18 ani (N=10) Medie (CV%) Mediană (Min,Max)</b>
IR (UI/dl)/(UI/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> (UI/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)
ASC <sub>0-inf</sub> (UI*oră/dl)	1080 (31,0) 985 (561; 2010)	1170 (26,3) 1120 (641; 1810)	1540 (36,5) 1520 (683; 2380)
t <sub>1/2</sub> (ore)	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)
TMR (ore)	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/oră/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>se</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 = recuperarea treptată înregistrată la 30 de minute după injecție la pacienții cu vârsta 12 - <18 ani și la 60 de minute după injecție la pacienții cu vârsta 1 - <12 ani; C<sub>max</sub> = concentrația plasmatică maximă, ASC<sub>0-inf</sub> = aria de sub curba activității factorului VIII în funcție de timp, extrapolată la infinit; t<sub>1/2</sub> = timpul de înjumătățire plasmatică; TMR = timpul mediu de remanență; Cl = clearance-ul ajustat în funcție de greutate; V<sub>se</sub> = volumul de distribuție la starea de echilibru, ajustat în funcție de greutate. IR și C<sub>max</sub> au fost corectate în funcție de valorile inițiale, dar ceilalți parametri nu au fost corecți în funcție de valorile inițiale.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, tolerabilitatea locală și evaluarea trombogenicității.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Pulbere:

L-histidină, polisorbit 80, clorură de calciu di-hidrat, clorură de sodiu, sucroză

#### Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau solvenți, cu excepția celor menționați la pct. 2 și 6.5.

### 6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

După reconstituire, stabilitatea chimică și fizică a medicamentului gata de utilizare a fost demonstrată timp de 48 ore, la temperatura camerei (maxim 25 °C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpul și condițiile de păstrare ale medicamentului înainte de utilizare intră în responsabilitatea utilizatorului.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela. A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

AFSTYLA poate fi păstrat la temperatura camerei, la maxim 25 °C, pe o perioadă limitată la 3 luni, până la data de expirare înscrisă pe etichetele de pe cutie și flacon. După ce a fost scos din frigider, medicamentul nu mai trebuie pus din nou în frigider. Vă rugăm să notați momentul la care începe păstrarea produsului în cutie, la temperatura camerei.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

##### AFSTYLA 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere (250 UI) în flacon cu capacitatea de 6 ml (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc portocaliu (din plastic) și capsă verde (din aluminiu).

2,5 ml solvent în flacon (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc (din plastic) și capsă (din aluminiu).

##### AFSTYLA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere (500 UI) în flacon de cu capacitatea de 6 ml (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc albastru (din plastic) și capsă verde (din aluminiu).

2,5 ml solvent în flacon (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc (din plastic) și capsă (din aluminiu).

##### AFSTYLA 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere (1000 UI) în flacon cu capacitatea de 6 ml (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc verde (din plastic) și capsă verde (din aluminiu).

2,5 ml solvent în flacon (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc (din plastic) și capsă (din aluminiu).

##### AFSTYLA 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere (1500 UI) în flacon cu capacitatea de 10 ml (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc turcoaz (din plastic) și capsă verde (din aluminiu).

5 ml solvent în flacon (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc (din plastic) și capsă (din aluminiu).

##### AFSTYLA 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere (2000 UI) în flacon cu capacitatea de 10 ml (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc violet (din plastic) și capsă verde (din aluminiu).

5 ml solvent în flacon (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc (din plastic) și capsă (din aluminiu).

##### AFSTYLA 2500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere (2500 UI) în flacon cu capacitatea de 10 ml (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc gri deschis (din plastic) și capsă verde (din aluminiu).

5 ml solvent în flacon (de sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc (din plastic) și capsă (din aluminiu).

#### AFSTYLA 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere (3000 UI) în flacon cu capacitatea de 10 ml (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc galben (din plastic) și capsă verde (din aluminiu).

5 ml solvent în flacon (din sticlă tip I), cu un dop (din cauciuc), un disc (din plastic) și capsă (din aluminiu).

#### Mărimile de ambalaj

Un ambalaj a 250, 500 sau 1000 UI conține:

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20

O cutie interioară conține:

1 seringă cu capacitatea de 5 ml de unică folosință

1 set pentru puncție venoasă

2 tampoane cu alcool medicinal

1 platură nesteril

Un ambalaj a 1500, 2000, 2500 sau 3000 UI conține:

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20

O cutie interioară conține:

1 seringă cu capacitatea de 10 ml de unică folosință

1 set pentru puncție venoasă

2 tampoane cu alcool medicinal

1 platură nesteril

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.


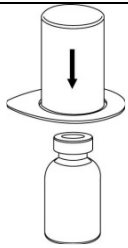

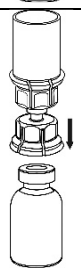
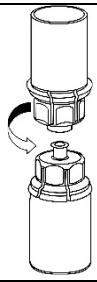


### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

#### Instrucțiuni generale

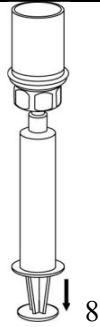
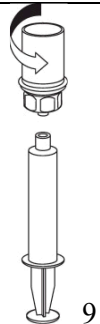
- Soluția preparată trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. După filtrare/extragere (vezi, mai jos), înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie verificat vizual pentru observarea particulelor mici sau a modificărilor de culoare.
- A nu se utiliza soluția dacă este vizibil tulbure sau în cazul în care conține flocoane sau particule.
- Reconstituirea și extragerea trebuie să se desfășoare în condiții de aseptie.

#### Reconstituire și administrare

Se aduce solventul la temperatura camerei. Se asigură faptul că s-au înlăturat capacele protectoare ale flaconului cu pulbere și solvent și că dopurile de cauciuc sunt curățate cu o soluție antiseptică și uscate înainte de a deschide ambalajul Mix2Vial.

	<p>1. Se deschide Mix2Vial prin îndepărtarea capacului. A <b>nu</b> se scoate Mix2Vial din blister!</p>
	<p>2. Se așează <b>flaconul cu solvent</b> pe o suprafață netedă, curată și se ține flaconul strâns. Se ia Mix2Vial împreună cu blisterul și se împinge acul adaptorului <b>albastru drept în jos</b>, prin dopul flaconului cu solvent.</p>
	<p>3. Se înlătură cu atenție blisterul setului Mix2Vial, ținând de margine și trăgând <b>vertical</b>, în sus. Se asigură faptul că se trage numai blisterul, nu și setul Mix2Vial.</p>
	<p>4. Se așează <b>flaconul cu pulbere</b> pe o suprafață netedă, tare. Se întoarce flaconul cu solvent împreună cu setul Mix2Vial atașat și se împinge acul adaptorului <b>transparent drept în jos</b>, prin dopul flaconului cu pulbere. Solventul va curge automat în flaconul cu pulbere.</p>
	<p>5. Se apucă cu o mână partea care conține medicamentul a setului Mix2Vial și cu cealaltă partea cu solvent și se deșurubează setul cu atenție, în sens antiorar, în două părți. Se aruncă flaconul cu solvent, împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial atașat.</p>
	<p>6. Se agită cu blândețe flaconul care conține medicamentul cu adaptorul transparent atașat, până când substanța se dizolvă complet. A nu se scutura.</p>
	<p>7. Se trage aer într-o seringă goală, sterilă. În timp ce flaconul cu medicament este în poziție verticală, se conectează seringă la garnitura Luer Lock a Mix2Vial, înșurubând în sens orar. Se injectează aer în flaconul cu medicament.</p>

## Extragere și administrare

	8. În timp ce se ține apăsat pistonul seringii, se întoarce invers sistemul și se extrage soluția în seringă, trăgând lent pistonul.
	9. Acum, când soluția a fost transferată în seringă, se ține ferm corpul seringii (cu pistonul seringii îndreptat în jos) și se deconectează de la seringă adaptorul transparent Mix2Vial, deșurubând în sens antiorar.

Pentru administrarea AFSTYLA trebuie utilizat doar setul de administrare prevăzut, deoarece poate surveni o eroare de tratament, ca urmare a adsorbției factorului VIII pe suprafața internă a unor dispozitive pentru injecție/perfuzie.

Trebuie luate măsuri de precauție ca în seringă cu substanță activă să nu pătrundă sânge, deoarece există riscul ca sângele să coaguleze în seringă și, astfel, cheagurile de fibrină să fie administrate pacientului.

Soluția de AFSTYLA nu trebuie diluată.

Soluția reconstituită trebuie administrată printr-o linie de injecție/perfuzie separată, intravenos lent cu un ritm confortabil pentru pacient, cu o viteză de până la maxim 10 ml/min

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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



**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 04 ianuarie 2017

Data ultimei reînnoiri: 20 August 2021

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul Caracteristicilor Produsului, pct. 4.2).

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/EC și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de Management al Riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- De fiecare dată când este modificat sistemul de management al riscului, mai ales ca urmare a unor informații noi primite care ar putea determina modificarea semnificativă a profilului de beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de minimizare a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****Cutie 250 UI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AFSTYLA 250 UI  
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
lonotocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

lonotocog alfa 250 UI

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Alte componente: L-histidină, polisorbat 80, clorură de calciu di-hidrat, clorură de sodiu, sucroză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
1 flacon cu pulbere a 250 UI lonotocog alfa (100 UI/ml după reconstituire)  
1 flacon cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile  
1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20  
O cutie interioară conține:  
1 seringă cu capacitatea de 5 ml de unică folosință  
1 set pentru puncție venoasă  
2 tampoane cu alcool  
1 plasture nesteril

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare intravenoasă.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.**

Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei de maxim 25 °C, pe o perioadă limitată la 3 luni.

A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1158/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AFSTYLA 250 UI

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

<cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.>

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon cu pulbere 250 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

AFSTYLA 250 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
Ionotocog alfa  
Pentru administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****Cutie 500 UI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AFSTYLA 500 UI  
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
lonoctocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

lonoctocog alfa 500 UI

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Alte componente: L-histidină, polisorbat 80, clorură de calciu di-hidrat, clorură de sodiu, sucroză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
1 flacon cu pulbere a 500 UI lonoctocog alfa (200 UI/ml după reconstituire)  
1 flacon cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile  
1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20  
O cutie interioară conține:  
1 seringă cu capacitatea de 5 ml de unică folosință  
1 set pentru puncție venoasă  
2 tampoane cu alcool  
1 platură nesteril

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.**

Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei de maxim 25 °C, pe o perioadă limitată la 3 luni.

A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1158/002

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AFSTYLA 500 UI

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon cu pulbere 500 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

AFSTYLA 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
Ionococog alfa  
Pentru administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****Cutie 1000 UI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AFSTYLA 1000 UI  
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
lonoctocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

lonoctocog alfa 1000 UI

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Alte componente: L-histidină, polisorbat 80, clorură de calciu di-hidrat, clorură de sodiu, sucroză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
1 flacon cu pulbere a 1000 UI lonoctocog alfa (400 UI/ml după reconstituire)  
1 flacon cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile  
1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20  
O cutie interioară conține:  
1 seringă cu capacitatea de 5 ml de unică folosință  
1 set pentru puncție venoasă  
2 tampoane cu alcool  
1 plasture nesteril

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.**

Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei de maxim 25 °C, pe o perioadă limitată la 3 luni.

A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR  
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE  
MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1158/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AFSTYLA 1000 UI

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon cu pulbere 1000 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

AFSTYLA 1000 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
Ionococog alfa  
Pentru administrare e intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****Cutie 1500 UI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AFSTYLA 1500 UI  
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
lonoctocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

lonoctocog alfa 1500 UI

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Alte componente: L-histidină, polisorbat 80, clorură de calciu di-hidrat, clorură de sodiu, sucroză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
1 flacon cu pulbere a 1500 UI lonoctocog alfa (300 UI/ml după reconstituire)  
1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile  
1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20  
O cutie interioară conține:  
1 seringă cu capacitatea de 10 ml de unică folosință  
1 set pentru puncție venoasă  
2 tampoane cu alcool  
1 plastru nesteril

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.**

Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei de maxim 25 °C, pe o perioadă limitată la 3 luni.

A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1158/004

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AFSTYLA 1500 UI

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon cu pulbere 1500 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

AFSTYLA 1500 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
Ionotocog alfa  
Pentru administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie 2000 UI

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AFSTYLA 2000 UI  
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
lonoctocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

lonoctocog alfa 2000 UI

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Alte componente: L-histidină, polisorbat 80, clorură de calciu di-hidrat, clorură de sodiu, sucroză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
1 flacon cu pulbere a 2000 UI lonoctocog alfa (400 UI/ml după reconstituire)  
1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile  
1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20  
O cutie interioară conține:  
1 seringă cu capacitatea de 10 ml de unică folosință  
1 set pentru puncție venoasă  
2 tampoane cu alcool  
1 plasture nesteril

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.**

Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei de maxim 25 °C, pe o perioadă limitată la 3 luni.

A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1158/005

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AFSTYLA 2000 UI

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon cu pulbere 2000 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

AFSTYLA 2000 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
Ionotocog alfa  
Pentru administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****Cutie 2500 UI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AFSTYLA 2500 UI

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă lonoctocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

lonoctocog alfa 2500 UI

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Alte componente: L-histidină, polisorbat 80, clorură de calciu di-hidrat, clorură de sodiu, sucroză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

1 flacon cu pulbere a 2500 UI lonoctocog alfa (500 UI/ml după reconstituire)

1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20

O cutie interioară conține:

1 seringă cu capacitatea de 10 ml de unică folosință

1 set pentru puncție venoasă

2 tampoane cu alcool

1 plasture nesteril

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.**

Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei de maxim 25 °C, pe o perioadă limitată la 3 luni.

A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1158/006

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AFSTYLA 2500 UI

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon cu pulbere 2500 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

AFSTYLA 2500 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
Ionotocog alfa  
Pentru administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****Cutie 3000 UI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

AFSTYLA 3000 UI  
pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
lonoctocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant)

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

lonoctocog alfa 3000 UI

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Alte componente: L-histidină, polisorbat 80, clorură de calciu di-hidrat, clorură de sodiu, sucroză

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
1 flacon cu pulbere a 3000 UI lonoctocog alfa (600 UI/ml după reconstituire)  
1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile  
1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20  
O cutie interioară conține:  
1 seringă cu capacitatea de 10 ml de unică folosință  
1 set pentru puncție venoasă  
2 tampoane cu alcool  
1 plastru nesteril

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Pentru administrare intravenoasă

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP



**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.**

Flacoanele pot fi păstrate la temperatura camerei de maxim 25 °C, pe o perioadă limitată la 3 luni.

A se păstra flacoanele în cutie, pentru a fi protejate de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Germania

**12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/16/1158/007

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

AFSTYLA 3000 UI

**17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon cu pulbere 3000 UI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

AFSTYLA 3000 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
Ionococog alfa  
Pentru administrare intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**Flacon cu solvent 2,5 ml și 5 ml**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILOR) DE ADMINISTRARE**

Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Serie

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

2,5 ml [pentru reconstituirea concentrațiilor de 250/500/1000 UI]

5 ml [pentru reconstituirea concentrațiilor de 1500/2000/2500/3000 UI]

**6. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**  
**Cutia setului de administrare (cutia interioară)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Set de administrare

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU  
TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR  
NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL  
DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

<b>12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ</b>
---

<b>13. SERIA DE FABRICAȚIE</b>
--------------------------------

Lot

<b>14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE</b>
--

<b>15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE</b>
--------------------------------------

<b>16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE</b>
----------------------------------

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: informații pentru utilizator**

**AFSTYLA 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**AFSTYLA 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**AFSTYLA 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**AFSTYLA 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**AFSTYLA 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**AFSTYLA 2500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
**AFSTYLA 3000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă**  
lonoctocog alfa (factor de coagulare VIII recombinant, cu un singur lanț)

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte ca dumneavoastră sau copilul dumneavoastră să începeți să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră sau copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiți în acest prospect:**

1. Ce este AFSTYLA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră înainte să utilizați AFSTYLA
3. Cum să utilizați AFSTYLA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează AFSTYLA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este AFSTYLA și pentru ce se utilizează**

AFSTYLA este un medicament care conține factor de coagulare VIII uman, produs prin tehnologia ADN-ului recombinant. Substanța activă din AFSTYLA este lonoctocog alfa.

AFSTYLA se utilizează în tratamentul și prevenirea episoadelor de sângerare la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital (din naștere) de factor VIII). Factorul VIII este o proteină necesară pentru coagularea sângelui. Pacienților cu hemofilie A le lipsește acest factor, astfel încât sângele nu se coagulează atât de rapid cât ar trebui, și au o tendință crescută de sângerare. AFSTYLA acționează prin înlocuirea factorului VIII care lipsește la pacienții cu hemofilie A, ajutând la coagularea normală a sângelui.

AFSTYLA poate fi utilizat la toate grupele de vârstă.

### **2. Ce trebuie să știți dumneavoastră sau copilul dumneavoastră înainte să utilizați AFSTYLA**

**Nu utilizați AFSTYLA**

- dacă pacientul care a utilizat AFSTYLA a avut o reacție alergică la AFSTYLA sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă pacientul care a utilizat AFSTYLA este alergic la proteine de hamster.

**Atenționări și precauții**

## Trasabilitatea

Este important să păstrați o evidență a numărului seriei de fabricație a medicamentului dumneavoastră AFSTYLA.

Ca urmare, de fiecare dată când primiți o nouă cutie de AFSTYLA, notați data și seria de fabricație (care este înscrisă pe ambalaj după „Lot”) și păstrați aceste informații într-un loc sigur.

Înainte să utilizați AFSTYLA, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- Reacțiile alergice (hipersensibilitate) sunt posibile. Medicamentul conține urme de proteine de hamster (vezi și „Nu utilizați AFSTYLA”). **În cazul în care apar simptomele unei reacții alergice, opriți imediat utilizarea medicamentului și adresați-vă medicului dumneavoastră.** Medicul dumneavoastră trebuie să vă informeze asupra **semnelor precoce ale reacțiilor alergice**. Acestea includ: urticarie simplă sau generalizată, senzație de apăsare în piept, respirație șuierătoare, tensiune arterială mică și anafilaxie (o reacție alergică gravă, care determină dificultate severă la respirație și amețeli).
- Formarea **inhibitorilor** (anticorpilor) este o complicație cunoscută, care poate apărea în timpul tratamentului cu toate medicamentele care conțin factor VIII. Acești inhibitori, în special dacă sunt prezenți în concentrații mari, fac ca tratamentul să nu mai funcționeze în mod corespunzător. Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră veți fi monitorizați cu atenție pentru a se descoperi dezvoltarea inhibitorilor. Dacă sângerarea dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră nu este controlată cu AFSTYLA, informați-l imediat pe medicul dumneavoastră.
- Spuneți medicului sau farmacistului dacă vi s-a spus că dumneavoastră sau copilul dumneavoastră aveți o boală de inimă sau că aveți risc pentru boli de inimă.
- Dacă pentru injecția de AFSTYLA este montat un dispozitiv pentru acces venos central (DAVC), medicul dumneavoastră trebuie să ia în considerare riscul complicațiilor, inclusiv infecții locale, prezența bacteriilor în sânge (bacteriemie) și formarea de cheaguri în vasele de sânge (tromboză) la locul de inserție a cateterului și să discute despre acestea cu dumneavoastră.

## AFSTYLA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

## Sarcina și alăptarea

- Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.
- În timpul sarcinii și alăptării, AFSTYLA trebuie administrat doar dacă este strict necesar.

## Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

AFSTYLA nu influențează capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

## AFSTYLA conține sodiu

AFSTYLA conține sodiu până la 35,0 mg (componenta principală a sării de bucătărie) în fiecare flacon. Acest lucru este echivalent cu 1,8% din aportul zilnic maxim recomandat zilnic de sodiu pentru un adult.

## 3. Cum să utilizați AFSTYLA

Tratamentul dumneavoastră trebuie monitorizat de un medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de coagulare a sângelui.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.



## Doza

Cantitatea de AFSTYLA pe care trebuie să o utilizați dumneavoastră sau copilul dumneavoastră și durata tratamentului depind de:

- severitatea bolii dumneavoastră
- locul și intensitatea sângerării
- starea dumneavoastră clinică și răspunsul
- greutatea dumneavoastră corporală

Urmați indicațiile date de medicul dumneavoastră.

## Reconstituire și administrare

### Instrucțiuni generale




- Pulberea trebuie amestecată cu solventul (lichid) și extrasă din flacon în condiții de asepsie.
- AFSTYLA nu trebuie amestecat cu alte medicamente sau solvenți, cu excepția celor menționați la pct. 6.
- Soluția preparată trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, gălbuie până la incoloră, adică poate străluci atunci când este privită la lumină, dar nu trebuie să conțină nicio particulă vizibilă. După filtrare sau extragere (vezi mai jos), înainte de utilizare, soluția trebuie verificată din nou. Nu utilizați soluția dacă este vizibil tulbure sau dacă conține flocoane sau particule.
- Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale și conform recomandărilor medicului dumneavoastră


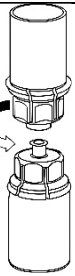


### Reconstituire și administrare

Fără a deschide flacoanele, asigurați-vă că pulberea și solventul AFSTYLA sunt la temperatura camerei sau a corpului. Aceasta se poate face fie lăsând flacoanele la temperatura camerei timp de aproximativ o oră, fie ținându-le în mâini, timp de câteva minute.

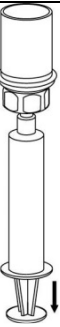

Nu expuneți flacoanele la o sursă directă de căldură. Flacoanele nu trebuie încălzite la o temperatură peste temperatura corpului (37 °C).

Scoateți cu atenție capacele protectoare ale flacoanelor și curățați dopurile din cauciuc expuse ale ambelor flacoane cu câte un tampon cu alcool medicinal. Lăsați-le să se usuce înainte de a deschide pachetul Mix2Vial (care conține dispozitivul de transfer cu filtru), apoi urmați instrucțiunile de mai jos.

	1. Deschideți Mix2Vial (ambalajul dispozitivului) prin îndepărtarea capacului. <b>Nu</b> scoateți Mix2Vial din blister!
	2. Așezați <b>flaconul cu solvent</b> pe o suprafață netedă, curată și țineți flaconul strâns. Luați Mix2Vial împreună cu blisterul și împingeți acul adaptorului <b>albastru drept în jos</b> , prin dopul flaconului cu solvent.
	3. Înlăturați cu atenție blisterul setului Mix2Vial, ținând de margine și trăgând <b>vertical</b> , în sus. Asigurați-vă că trageți numai blisterul, nu și setul Mix2Vial.

 <p>4</p>	<p>4. Așezați <b>flaconul cu pulbere</b> pe o suprafață netedă, tare. Întoarceți flaconul cu solvent împreună cu setul Mix2Vial atașat și împingeți acul adaptorului <b>transparent drept în jos</b>, prin dopul flaconului cu pulbere. Solventul va curge automat în flaconul cu pulbere.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Apucați cu o mână partea care conține medicamentul a setului Mix2Vial și cu cealaltă partea cu solvent și deșurubați setul cu atenție în sens antiorar, în două părți. Aruncați flaconul cu solvent, împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial atașat.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Agitați cu blândețe flaconul care conține medicamentul cu adaptorul transparent atașat, până când substanța se dizolvă complet. Nu scuturați.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Trageți aer într-o seringă goală, sterilă. În timp ce flaconul cu medicament este în poziție verticală, conectați seringă la garnitura Luer Lock al Mix2Vial înșurubând în sens orar. Injectați aer în flaconul cu medicament.</p>

#### Extragere și administrare

 <p>8</p>	<p>8. În timp ce țineți apăsat pistonul seringii, întoarceți invers sistemul și extrageți soluția în seringă, trăgând lent pistonul.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Acum soluția a fost transferată în seringă, țineți ferm corpul seringii (cu pistonul seringii îndreptat în jos) și deconectați de la seringă adaptorul transparent Mix2Vial deșurubând în sens antiorar.</p>

Utilizați setul de puncție venoasă furnizat împreună cu medicamentul; introduceți acul într-o venă. Lăsați să curgă sânge în capătul tubului. Atașați seringă la capătul ce se blochează, filetat, al setului de puncție venoasă. **Injectați intravenos lent soluția reconstituită (la un ritm confortabil pentru dumneavoastră, cu o viteză de până la maxim 10 ml/min)** urmând instrucțiunile pe care vi le-a oferit medicul dumneavoastră. Aveți grijă să nu ajungă sânge în seringă ce conține medicamentul.

Observați orice reacție adversă care ar putea apărea imediat. Dacă se produce orice reacție adversă care ar putea avea legătură cu administrarea AFSTYLA, injecția sau perfuzia trebuie oprită (vezi și pct. 2).

#### **Utilizarea la copii și adolescenți**

AFSTYLA poate fi utilizat la copii și adolescenți de toate vârstele. La copiii cu vârsta sub 12 ani pot fi necesare doze mai mari sau injecții mai frecvente. La copiii cu vârsta peste 12 ani se pot utiliza aceleași doze ca la adulți.

#### **Dacă utilizați mai mult AFSTYLA decât trebuie**

Dacă ați utilizat mai mult AFSTYLA decât trebuie, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

#### **Dacă uitați să utilizați AFSTYLA**

Nu utilizați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Administrați imediat următoarea doză și continuați la intervale regulate, conform recomandării medicului dumneavoastră.

#### **Dacă încetați să utilizați AFSTYLA**

Dacă încetați să utilizați AFSTYLA, nu veți mai fi protejat împotriva sângerărilor sau este posibil ca o sângerare prezentă să nu se oprească. Nu încetați să luați AFSTYLA, fără să discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, AFSTYLA poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Vă rugăm să opriți imediat administrarea acestui medicament și să vă adresați imediat medicului dumneavoastră dacă:**

- **observați simptome de reacții alergice**  
Reacțiile alergice pot include următoarele simptome: urticarie, urticarie generalizată (erupție cu mâncărimi), senzație de presiune la nivelul pieptului, respirație șuierătoare, tensiune arterială mică și anafilaxie (o reacție gravă care provoacă dificultăți severe la respirație sau amețeli). Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să opriți utilizarea medicamentului imediat și să vă adresați medicului dumneavoastră.
- **observați că medicamentul a încetat să funcționeze în mod corespunzător** (sângerarea nu se oprește)  
În cazul copiilor care nu au fost tratați anterior cu medicamente care conțin Factor VIII, foarte frecvent (la mai mult de 1 din 10 pacienți) se pot forma anticorpi inhibitori (vezi pct. 2); cu toate acestea, la pacienții la care s-a administrat anterior tratament cu factor VIII (mai mult de 150 de zile de tratament), riscul se întâlnește mai puțin frecvent (mai puțin de 1 din 100 de pacienți). Dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră ați dezvoltat un inhibitor la medicament s-ar putea să apară sângerări persistente. Dacă se întâmplă acest lucru, trebuie să vă adresați imediat medicului dumneavoastră.

**Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 utilizatori)**

- furnicăături sau senzație de amorțeală (parestezie)
- erupție trecătoare pe piele
- febră

#### **Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de utilizatori)**

- mâncărimi
- înroșire a pielii
- durere la locul injectării
- frisoane
- senzație de căldură foarte mare

#### **Reacții adverse la copii și adolescenți**

Nu au fost observate reacții adverse specifice, diferite în funcție de vârstă la copii, adolescenți și adulți.

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

### **5. Cum se păstrează AFSTYLA**

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie.
- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
- Înainte de reconstituire, flaconul cu pulbere AFSTYLA poate fi păstrat la temperatura camerei (maxim 25 °C), pe o perioadă limitată la 3 luni, până la data de expirare înscrisă pe etichetele de pe cutie și flacon. Vă rugăm să notați pe cutia medicamentului data la care începeți să păstrați AFSTYLA la temperatura camerei.
- După ce a fost scos din frigider, medicamentul nu mai trebuie pus din nou în frigider.
- A nu se congela.
- A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.
- Este de preferat ca medicamentul reconstituit să fie utilizat imediat.
- Dacă medicamentul reconstituit nu este administrat imediat, durata și condițiile de păstrare înainte de utilizare intră în responsabilitatea utilizatorului.

### **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

#### **Ce conține AFSTYLA**

Substanța activă este:

250 UI per flacon - după reconstituirea cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține lonococog alfa 100 UI/ml.

500 UI per flacon- după reconstituirea cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține lonococog alfa 200 UI/ml.

1000 UI per flacon - după reconstituirea cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține lonococog alfa 400 UI/ml.

1500 UI per flacon- după reconstituirea cu 5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține lonococog alfa 300 UI/ml.

2000 UI per flacon - după reconstituirea cu 5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține lonococog alfa 400 UI/ml.

2500 UI per flacon - după reconstituirea cu 5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține lonococog alfa 500 UI/ml.

3000 UI per flacon - după reconstituirea cu 5 ml apă pentru preparate injectabile, soluția conține lonococog alfa 600 UI/ml.

Celelalte componente sunt:

L-histidină, polisorbit 80, clorură de calciu dihidrat, clorură de sodiu (vezi ultimul paragraf de la pct. 2), sucroză.

Solvent: Apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată AFSTYLA și conținutul ambalajului**

AFSTYLA se prezintă sub forma unei pulberi sau substanțe solide friabile de culoare albă sau gălbuie și este disponibil împreună cu apă pentru preparate injectabile limpede, incoloră - ca și solvent pentru soluția injectabilă.

Soluția reconstituită trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă, de culoare galbenă până la incoloră, adică poate străluci atunci când este ținută în sus spre lumină, dar nu trebuie să conțină nicio particulă evidentă.

Mărimi de ambalaj

Un ambalaj a 250, 500 sau 1000 UI conține:

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20

O cutie interioară conținând:

1 seringă cu capacitatea de 5 ml de unică folosință

1 set pentru puncție venoasă

2 tampoane cu alcool medicinal

1 platură nesteril

Un ambalaj a 1500, 2000, 2500 sau 3000 UI conține:

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile

1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20

O cutie interioară conținând:

1 seringă cu capacitatea de 10 ml de unică folosință

1 set pentru puncție venoasă

2 tampoane cu alcool medicinal

1 platură nesteril

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Ambalaje primare

250 UI	flacon din sticlă, cu un dop din cauciuc, un disc portocaliu din plastic și capsă verde din aluminiu
500 UI	flacon din sticlă, cu un dop din cauciuc, un disc albastru din plastic și capsă verde din aluminiu
1000 UI	flacon din sticlă, cu un dop din cauciuc, un disc verde din plastic și capsă verde din aluminiu
1500 UI	flacon din sticlă, cu un dop din cauciuc, un disc turcoaz din plastic și capsă verde din aluminiu
2000 UI	flacon din sticlă, cu un dop din cauciuc, un disc violet din plastic și capsă verde din aluminiu

2500 UI	flacon din sticlă, cu un dop din cauciuc, un disc gri deschis din plastic și capsă verde din aluminiu
3000 UI	flacon din sticlă, cu un dop din cauciuc, un disc galben din plastic și capsă verde din aluminiu

#### **Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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

**Ísland**

CSL Behring AB  
Sími:

**Italia**

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

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 7255 660

**Latvija**

CentralPharma Communications SIA  
Tel: +371 6 7450497

**Slovenija**

Emmes Biopharma Global s.r.o.-podružnica  
v Sloveniji  
Tel: +386 41 42 0002

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46 8 544 966 70

**Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}.**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:**

**Monitorizarea tratamentului**

În timpul tratamentului se recomandă determinarea corespunzătoare a valorilor factorului VIII pentru a ghida doza de administrat și frecvența injecțiilor. Răspunsul pacienților la factorul VIII poate varia la nivel individual, ceea ce demonstrează că timpii de înjumătățire plasmatică și de recuperare sunt diferiți. Doza calculată în funcție de greutatea corporală poate necesita ajustare la pacienții subponderali sau supraponderali. Mai ales în cazul intervențiilor chirurgicale majore este esențială monitorizarea precisă a terapiei de substituție, cu ajutorul testelor de coagulare (activitatea factorului VIII plasmatic).

Atunci când se utilizează o tehnică *in vitro* de evaluare a coagulării, bazată pe timpul de tromboplastină (aPTT), cu o singură etapă pentru determinarea activității factorului VIII în probele sanguine ale pacienților, rezultatele privind activitatea factorului VIII plasmatic pot fi afectate semnificativ, atât de tipul reactivului aPTT, cât și de standardul de referință utilizat în analiza respectivă. De asemenea, pot exista discrepanțe importante între rezultatele de laborator obținute prin metoda cu o etapă bazată pe aPTT și testul cromogenic din Farmacopeea Europeană. Acest aspect este important mai ales atunci când se schimbă laboratorul și/sau reactivii utilizați în analiza de laborator.

Activitatea factorului VIII plasmatic la pacienții tratați cu AFSTYLA trebuie monitorizată utilizând fie metoda cromogenică, fie metoda cu o etapă pentru analiza coagulării, pentru a ghida doza administrată și frecvența injecțiilor. Rezultatele obținute cu testul cromogenic reflectă mai exact potențialul hemostatic al AFSTYLA, testul cromogenic fiind metoda preferată. Rezultatele obținute prin metoda de evaluare a coagulării cu o singură etapă subestimează activitatea factorului VIII cu aproximativ 45% , față de testul cromogenic. Dacă se utilizează o tehnică de evaluare cu o singură etapă, înmulțiți rezultatul cu un factor de conversie de 2, pentru a determina nivelul de activitate a factorului VIII plasmatic.

### Doze

Doza și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de localizarea și amploarea hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrat este exprimat în Unități Internaționale (UI), în conformitate cu concentratul standard actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea factorului VIII plasmatic se exprimă fie în procente (raportată la plasma umană normală), fie, de preferat, în Unități Internaționale (raportată la un Standard Internațional pentru factorul VIII plasmatic).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu acea cantitate de factor VIII care se găsește într-un ml de plasmă umană normală.

Potența este determinată utilizând o metodă cu substrat cromogenic.

Valorile factorului VIII plasmatic pot fi monitorizate utilizând fie o metodă cu substrat cromogenic, fie o metodă de evaluare cu o singură etapă.

### *Tratament la nevoie*

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe descoperirea empirică a faptului că 1 Unitate Internațională (UI) de factor VIII pe kg de masă corporală crește activitatea factorului VIII plasmatic cu 2 UI/dl.

Doza necesară se determină pe baza următoarei formule:

Doza (UI) = greutatea (kg) x creșterea dorită a factorului VIII (UI/dl sau % din normal) x 0,5 (UI/kg per UI/dl)

Doza administrată și frecvența administrării trebuie să fie întotdeauna adaptate în funcție de eficacitatea clinică la nivel individual.

În cazul următoarelor evenimente hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub valoarea precizată (exprimată în % din normal sau UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul următor poate fi utilizat ca ghid pentru stabilirea dozelor în episoadele hemoragice și în intervențiile chirurgicale:

<b>Gradul hemoragiei / Tipul intervenției chirurgicale</b>	<b>Valoarea necesară a factorului VIII (%) (UI/dl)</b>	<b>Frecvența administrării dozelor (ore) / Durata tratamentului (zile)</b>
<b><u>Hemoragie</u></b>		
Hemartroză apărută precoce, hemoragie musculară sau hemoragie bucală	20 - 40	Se repetă la interval de 12 - 24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la rezoluția episodului hemoragic, indicată prin ameliorarea durerii sau până la producerea vindecării.
Hemartroză mai extinsă, hemoragie musculară sau hematom	30 - 60	Se repetă perfuzia la interval de 12 - 24 de ore, timp de cel puțin 3 - 4 zile, până la rezoluția durerii și a invalidității acute.
Hemoragii potențial letale	60 - 100	Se repetă perfuzia la interval de 8 - 24 de ore, până la eliminarea pericolului.
<b><u>Intervenție chirurgicală</u></b>		
Intervenție chirurgicală minoră inclusiv extracție dentară	30 - 60	La interval de 24 de ore, timp de cel puțin 1 zi, până la vindecare.
Intervenție chirurgicală majoră	80 - 100 (pre- și postoperator)	Se repetă perfuzia la interval de 8 - 24 de ore, până la vindecarea satisfăcătoare a leziunii, apoi tratament timp de cel puțin încă 7 zile, pentru menținerea activității factorului VIII între 30% și 60% (UI/dl).



### *Profilaxie*

Doza AFSTYLA recomandată pentru inițiere este de 20 – 50 UI/kg, administrată de 2 - 3 ori pe săptămână. Schema terapeutică poate fi ajustată în funcție de răspunsul pacientului.

### *Copii și adolescenți*

Doza AFSTYLA recomandată pentru inițiere la copii (vârsta de la 0 la <12 ani) este de 30 – 50 UI/kg, administrată de 2 – 3 ori pe săptămână. Administrarea mai frecventă sau a unor doze mai mari poate fi necesară la copiii cu vârsta <12 ani, din cauza clearance-ului mai crescut la această grupă de vârstă.

La adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, dozele recomandate sunt similare celor pentru adulți.

### *Vârstnici*

Studiile clinice cu AFSTYLA nu au inclus subiecți cu vârsta peste 65 de ani.