

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8 charakterystyki produktu leczniczego (CHPL). **Nazwa produktu leczniczego:** AFSTYLA 150 j.m./500 j.m./1000 j.m. / 1500 j.m. /2000 j.m./2500 j.m. /3000 j.m. - proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. **Skład jakościowy i ilościowy:** każda fiolka zawiera nominalnie: 150 j.m./ 500 j.m. / 1000 j.m. / 1500 j.m. / 2000 j.m./ 2500 j.m. / 3000 j.m. rekombinowanego, pojedynczego łańcucha ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII (rVIII-SingleChain, INN = Ionoctocog alfa). Aktywność (j.m.) została określona przy użyciu testu chromogennego według Farmakopei Europejskiej. Aktywność swoista produktu leczniczego AFSTYLA wynosi 7400 – 16000 j.m./mg-białka. AFSTYLA jest rekombinowanym, pojedynczym łańcuchem ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII wytwarzanym w komórkach jajników chińskich chomików (CHO). Jest to struktura, gdzie większość B-domeny występującej w dzikim typie, pełnołańcuchowego czynnika VIII i 4 aminokwasu sąsiadującego z kwaśną domeną a3 zostało usunięte (aminokwasy 765 do 1652 pełnołańcuchowego czynnika VIII). Nowoutworzone połączenie ciężkiego i lekkiego łańcucha czynnika VIII wprowadza nowe miejsce N-glikozylacji. Ponieważ miejsce cięcia przez furynę występuje w czynniku VIII typu dzikiego pomiędzy usuniętą domeną B, jak i domeną a3, produkt leczniczy AFSTYLA jest określany jako cząsteczka pojedynczego łańcucha czynnika VIII. **Substancja pomocnicza o znanym działaniu:** AFSTYLA 250, 500 oraz 1000 j.m. (2,5 ml rozpuszczalnika) - każda fiolka zawiera 17,5 mg (0,76 mmol) sodu. AFSTYLA 1500, 2000, 2500 oraz 3000 j.m. (5 ml rozpuszczalnika) - każda fiolka zawiera 35,0 mg (1,52 mmol) sodu. **Postać farmaceutyczna:** Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biały lub jasnożółty proszek lub krucha masa i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. PH: 6,6 -7,3, Osmolalność: 500 – 600 mOsm/kg. **Wskazania do stosowania:** Leczenie i profilaktyka krwawień u pacjentów z hemofilią typu A (wrodzonym niedoborem VIII czynnika krzepnięcia krwi). Może być stosowany we wszystkich grupach wiekowych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie powinno być prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w terapii hemofilii A. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u pacjentów wcześniej nieleczonych nie zostały jak dotąd potwierdzone. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku AFSTYLA u pacjentów wcześniej nieleczonych. Nie ma dostępnych danych. Podczas leczenia zaleca się właściwe oznaczanie poziomu czynnika VIII, w celu ustalenia wielkości podawanej dawki oraz częstotliwości powtarzania wstrzyknięć. U poszczególnych pacjentów mogą wystąpić różnice w odpowiedzi na podanie czynnika krzepnięcia VIII, co odzwierciedlają różnice w okresie półtrwania oraz odzysku. Dawka ustalana na podstawie masy ciała może wymagać dostosowania u pacjentów z niedowagą lub nadwagą. Podczas dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest precyzyjne monitorowanie terapii substytucyjnej poprzez kontrolę procesu krzepnięcia (poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu). W przypadku stosowania jednostopniowego testu krzepnięcia in vitro opartego na czasie częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) w celu oznaczenia aktywności czynnika VIII w próbkach krwi pacjentów, zarówno rodzaj odczynnika aPTT jak i wzorzec odniesienia, używane w teście, mogą mieć istotny wpływ na wyniki oznaczeń poziomu aktywności czynnika VIII w osoczu. Mogą także wystąpić znaczące rozbieżności pomiędzy wynikami testów otrzymanymi przy użyciu jednostopniowego testu krzepnięcia aPTT, a wynikami otrzymanymi z zastosowaniem testu chromogennego zgodnego z Ph. Eur. Jest to ważne zwłaszcza wtedy, gdy zmienia się laboratorium, w którym wykonuje się test, i(lub) odczynnik stosowany w teście. W celu określenia odpowiedniej dawki i częstości powtarzania podawanych wstrzyknięć należy monitorować poziom aktywności czynnika VIII w osoczu u pacjentów otrzymujących lek AFSTYLA przy użyciu testu chromogennego lub jednostopniowego testu krzepnięcia. Wynik testu chromogennego najdokładniej odzwierciedla kliniczny potencjał hemostatyczny leku AFSTYLA i jest on korzystny. Wynik jednostopniowego testu krzepnięcia dla poziomu aktywności czynnika VIII jest zaniżony w porównaniu do wyniku testu chromogennego o około 45%. Jeśli stosuje się jednostopniowy test krzepnięcia, wynik należy pomnożyć przez współczynnik konwersji wynoszący 2, w celu określenia poziomu aktywności czynnika VIII u danego pacjenta. **Dawkowanie:** Dawkowanie i czas trwania terapii substytucyjnej zależą

od stopnia ciężkości niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta. Ilość podawanego czynnika VIII wyrażana jest w jednostkach międzynarodowych (j.m.), odnoszących się do aktualnego wzorca WHO dla produktów czynnika VIII. Aktywność czynnika VIII w osoczu wyrażana jest jako odsetek (względem normalnego osocza ludzkiego) lub najlepiej w jednostkach międzynarodowych (względem Wzorca Międzynarodowego dla osoczonego czynnika VIII). Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności czynnika VIII równa się ilości czynnika VIII zawartej w jednym ml normalnego osocza ludzkiego. Przypisana moc jest określana przy użyciu metody z użyciem substratu chromogenego. Poziom czynnika VIII w osoczu może być monitorowany zarówno metodą z użyciem substratu chromogenego jak i jednostopniowego testu krzepnięcia. *Leczenie na żądanie:* Obliczenie wymaganej dawki czynnika VIII opiera się na danych empirycznych dowodzących, że 1 jednostka międzynarodowa (j.m.) czynnika VIII na kg masy ciała podwyższa aktywność czynnika VIII w osoczu o 2 j.m./dl. Wymagana dawka jest obliczana przy użyciu następującego wzoru: Dawka (j.m.) = masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu VIII czynnika (j.m./dl lub % normy) x 0,5 (j.m/kg na j.m/dl). Ilość podawanego produktu oraz częstość jego podawania powinny być zawsze ukierunkowane względem skuteczności klinicznej wymaganej w poszczególnym przypadku. *Profilaktyka:* Zalecany schemat dawkowania początkowego wynosi od 20 do 50 j.m. / kg produktu AFSTYLA podawanego 2 do 3 razy w tygodniu. Schemat dawkowania może być regulowany w zależności od reakcji pacjenta. *Dzieci i młodzież:* Zalecany schemat dawkowania początkowego u dzieci (0 do <12 lat) wynosi 30 do 50 j.m. na kg produktu AFSTYLA podawanego 2 do 3 razy w tyg. Częstsze lub większe dawki mogą być konieczne u dzieci <12 lat, przeliczając wyższy klirens w tej grupie wiekowej. U młodzieży w wieku powyżej 12 lat, zalecana dawka jest taka sama jak u dorosłych. (patrz punkt 5.2 CHPL). *Pacjenci w podeszłym wieku:* Dane kliniczne odnośnie stosowania produktu AFSTYLA nie obejmują stosowania u pacjentów powyżej 65 r.ż. **Sposób podawania:** Podanie dożylnie. Rekonstruowany produkt leczniczy powinien być podawany powoli w tempie dogodnym dla pacjenta przy maksymalnej szybkości wstrzyknięcia 10 ml / min. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 CHPL. Stwierdzone reakcje alergiczne na białka chomika. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.** Nadwrażliwość. Po zastosowaniu produktu AFSTYLA mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości typu alergicznego. Może zawierać śladowe ilości białek chomika. W przypadku wystąpienia objawów nadwrażliwości, pacjent powinien natychmiast zaprzestać stosowania produktu i skontaktować się z lekarzem. Pacjenci powinni być poinformowani o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości, do których należą pokrzywka, uogólniona pokrzywka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, spadek ciśnienia tętniczego krwi oraz anafilaksja. U pacjentów, u których występowały reakcje nadwrażliwości należy wziąć pod uwagę odpowiednią premedykację. W przypadku wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe. Inhibitory. Znanym powikłaniem leczenia chorych na hemofilię A jest wytwarzanie przeciwciał neutralizujących czynnik VIII. Inhibitory stanowią zazwyczaj immunoglobuliny klasy G (IgG) skierowane przeciwko prokoagulacyjnej aktywności czynnika VIII, które oznaczają się ilościowo w jednostkach Bethesda (BU) na ml osocza, przy użyciu zmodyfikowanego testu. Ryzyko wytworzenia inhibitorów koreluje z ciężkością choroby, a także czasem ekspozycji na czynnik VIII, który jest najwyższy w ciągu pierwszych 20 dni ekspozycji. Rzadziej do wytworzenia inhibitorów dochodzi po pierwszych 100 dniach ekspozycji. Przypadki nawracającego pojawiania się inhibitora (o niskim mianie) obserwowano u uprzednio leczonych pacjentów poddanych więcej niż 100 dniom ekspozycji, po zamianie jednego produktu zawierającego czynnik VIII na inny, u których stwierdzono wcześniej występowanie inhibitora. Dlatego po każdej zmianie produktu zalecane jest uważne monitorowanie wszystkich pacjentów pod względem występowania inhibitora. Istotność kliniczna wytwarzania inhibitorów będzie zależeć od miana inhibitorów, przy czym inhibitory, które występują przejściowo lub stale w niskim mianie, stwarzają mniejsze ryzyko niewystarczającej odpowiedzi klinicznej niż inhibitory o wysokim mianie. Generalnie wszyscy pacjenci leczeni produktami zawierającymi czynnik VIII krzepnięcia powinni być starannie monitorowani pod kątem rozwoju inhibitorów poprzez odpowiednie obserwacje kliniczne oraz badania laboratoryjne. Jeśli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub jeśli przy właściwej dawce nie udaje się opanować krwawienia, należy przeprowadzić badanie oceniające obecność inhibitorów czynnika VIII. U pacjentów z wysokimi poziomami inhibitora leczenie z użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne

możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów powinno być prowadzone pod kierunkiem lekarzy mających doświadczenie w zakresie leczenia hemofilii i występowania inhibitorów czynnika VIII. Przy zastosowaniu jednostopniowego testu krzepnięcia, wynik należy pomnożyć przez współczynnik konwersji wynoszący 2, w celu określenia poziomu aktywności czynnika VIII u danego pacjenta (patrz punkt 4.2 CHPL). Zdarzenia sercowo-naczyniowe: U pacjentów z istniejącymi czynnikami ryzyka chorób sercowo-naczyniowych leczenie substytucyjne czynnikiem VIII może zwiększyć ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Powikłania związane z cewnikiem żylnym. Jeśli wymagane jest urządzenie do centralnego dostępu żylnego (CVAD), należy uwzględnić ryzyko wystąpienia powikłań związanych z CVAD, w tym zakażeń miejscowych, bakteriemii i zakrzepicy w miejscu wprowadzenia cewnika. Produkt leczniczy zawiera 7 mg (0,3 mmol) sodu na ml roztworu po rekonstytucji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. Stanowczo zaleca się, aby przy każdym podaniu pacjentowi leku AFSTYLA zapisać nazwę i numer serii produktu w celu zachowania powiązania między pacjentem a daną serią produktu. Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych, jak i dzieci. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu czynnika VIII na reprodukcję. Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii typu A u kobiet, dane dotyczące stosowania czynnika VIII w okresie ciąży i karmienia piersią nie są dostępne. Z tego względu czynnik VIII należy stosować w okresie ciąży i karmienia piersią tylko wtedy, gdy występuje wyraźne wskazanie. AFSTYLA nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **Działania niepożądane.** Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (mogące obejmować obrzęk naczynioruchowy, pieczenie i kłucie w miejscu infuzji, dreszcze, nagłe zaczerwienienie twarzy, uogólnioną pokrzywkę, ból głowy, pokrzywkę, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardię, uczucie ucisku w klatce piersiowej, uczucie mrowienia, wymioty, świszczący oddech) były obserwowane rzadko podczas stosowania produktów leczniczych czynnika VIII i mogące w niektórych przypadkach rozwijać się w ciężką anafilaksję (w tym wstrząs). Wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) może występować u pacjentów z hemofilią A leczonych czynnikiem VIII, w tym lekiem AFSTYLA. Jeśli wystąpią takie inhibitory, będzie się to objawiało jako niewystarczająca odpowiedź kliniczna. W takich sytuacjach zaleca się kontakt ze specjalistycznym centrum leczenia hemofilii. Częstości działań niepożądanych obserwowane w zakończonych badaniach klinicznych u pacjentów uprzednio leczonych z ciężką postacią hemofilii A: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) – nadwrażliwość, zawroty głowy, parestezje, wysypka, gorączka; niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$) – inhibicja cz. VIII, rumień, świąd, ból w miejscu podania, dreszcze, uczucie gorąca. Nie zaobserwowano swoistych dla wieku różnic w zakresie działań niepożądanych między pacjentami pediatrycznymi a dorosłymi. **Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania.** Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Przechowywać fiołki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej, nie przekraczającej 25°C , w pojedynczym okresie nie dłuższym niż 3 miesiące, w terminie ważności podanym na etykiecie fiołki i na opakowaniu zewnętrznym. Produktu raz wyjętego z lodówki nie wolno ponownie w niej umieszczać. Zaleca się zapisanie terminu rozpoczęcia przechowywania w temperaturze pokojowej na opakowaniu produktu. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3 ChPL. **Podmiot odpowiedzialny:** CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Str.76, 35041 Marburg, Niemcy. **Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu:** EU/1/16/1158/001, EU/1/16/1158/002, EU/1/16/1158/003, EU/1/16/1158/004, EU/1/16/1158/005 EU/1/16/1158/006, EU/1/16/1158/007. **Kategoria dostępności:** Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania. **Uwaga:** Przed zastosowaniem leku należy zapoznać się z aktualną charakterystyką produktu leczniczego, dostępną na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: www.ema.europa.eu lub u przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego: CSL Behring sp. z o.o., ul. A. Branickiego 17, 02-972 Warszawa, tel.: +48 22 213 22 65, faks.: +48 22 213 22 69; www.cslobehring.pl