

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

AFSTYLA 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 2500 UI poudre et solvant pour solution injectable

AFSTYLA 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

AFSTYLA 250 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 250 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 100 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 500 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 200 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 1000 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 2,5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 400 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 1500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 1500 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 300 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 2000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 2000 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 400 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 2500 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 2500 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = lonoctocog alfa). Après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 500 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

AFSTYLA 3000 UI, poudre et solvant pour solution injectable

Chaque flacon contient une quantité nominale de 3000 UI de facteur VIII de coagulation à chaîne unique recombinant (rFVIII à chaîne unique, DCI = Ionoctocog alfa). Après reconstitution avec 5 ml d'eau pour préparations injectables, la solution contient 600 UI/ml de rFVIII à chaîne unique.

Le titre (UI) est déterminé par le dosage chromogénique de la Pharmacopée Européenne.
L'activité spécifique d'AFSTYLA est de 7 400 - 16 000 UI/mg protéine.

AFSTYLA est un facteur VIII recombinant humain à chaîne unique produit dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (cellules CHO). Il s'agit d'un facteur VIII recombinant dans lequel la plus grande partie du domaine B et 4 acides aminés du domaine a3 acide adjacent présents dans le facteur VIII de type sauvage complet ont été supprimés (acides aminés 765 à 1 652 du facteur VIII complet).

La liaison covalente entre la chaîne lourde et la chaîne légère du facteur VIII introduit un nouveau site de N-glycosylation. La furine, site de clivage présent sur le facteur VIII sauvage entre le domaine B et le domaine a3 étant supprimé, AFSTYLA est exprimé sous la forme d'une molécule de facteur VIII à chaîne unique.

Excipient à effet notoire :

AFSTYLA 250, 500 et 1 000 UI (2,5 ml de solvant)
Chaque flacon contient 17,5 mg (0,76 mmol) de sodium.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 et 3000 UI (5 ml de solvant)
Chaque flacon contient 35 mg (1,52 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.
Poudre blanche ou légèrement jaune et solvant transparent et incolore pour solution injectable.

pH : 6,6-7,3

Osmolalité : 500 – 600 mOsm/kg

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement et prophylaxie des hémorragies chez les patients hémophiles A (déficit congénital en facteur VIII).

AFSTYLA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être mené sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience du traitement de l'hémophilie.

Surveillance du traitement

Pendant le traitement, il est recommandé de déterminer le taux du facteur VIII afin de mieux définir la dose à administrer et la fréquence des perfusions. La réponse au facteur VIII en termes de demi-vie et de récupération peut varier d'un patient à l'autre. Il pourra s'avérer nécessaire d'ajuster les doses chez les patients présentant un déficit ou une surcharge pondérale. Dans le cas d'une intervention chirurgicale, notamment majeure, un suivi attentif du traitement de substitution par des analyses de la coagulation (activité plasmatique du facteur VIII) est indispensable.

Lorsque l'activité plasmatique du facteur VIII est mesurée dans les échantillons de sang des patients en utilisant le temps de céphaline activée (TCA) à l'aide d'une méthode de coagulation en un temps, les résultats peuvent être influencés de manière significative par le type de réactif de TCA et l'étalon de référence utilisé. Il peut en outre y avoir des écarts significatifs entre les résultats obtenus par un test de coagulation un temps basé sur le TCA et le dosage chromogénique de la Pharmacopée européenne. Il faut particulièrement en tenir compte en cas de changement de laboratoire d'analyses et/ ou de réactifs utilisés pour le test.

L'activité du facteur VIII plasmatique chez les patients recevant AFSTYLA doit être surveillée soit par dosage chromogénique, soit par test de coagulation en un temps pour déterminer la dose à administrer et la fréquence des injections. Le résultat du dosage chromogénique reflète avec le plus de précision le potentiel hémostatique clinique d'AFSTYLA ; à ce titre, il est à préférer. Le test de coagulation en un temps sous-estime d'environ 45 % le niveau d'activité du facteur VIII comparativement au résultat du dosage chromogénique. En cas d'utilisation du test de coagulation en un temps, multiplier le résultat par un facteur de conversion de 2 pour déterminer le niveau d'activité du facteur VIII du patient.

Posologie

La posologie et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité du déficit en facteur VIII, de la localisation, de l'étendue de l'hémorragie ainsi que de l'état clinique du patient.

Le nombre d'unités de facteur VIII administrées est exprimé en unités internationales (UI), sur la base de la norme actuelle de l'OMS pour les concentrés de facteur VIII. L'activité dans le plasma du facteur VIII est exprimée soit en pourcentage (par rapport au plasma humain normal) soit, de préférence, en unités internationales (sur la base d'une norme internationale relative à la concentration plasmatique du facteur VIII).

Une unité internationale (UI) d'activité du facteur VIII correspond à la quantité de facteur VIII présente dans un millilitre (1 ml) de plasma humain normal.

Le titre est déterminé par un dosage chromogénique.

Les niveaux de facteur VIII plasmatique peuvent être surveillés par un test chromogénique ou par un test de coagulation en un temps.

Traitement à la demande

Le calcul de la dose nécessaire de facteur VIII repose sur le fait qu'une unité internationale (UI) de facteur VIII par kg de poids corporel augmente l'activité du facteur VIII plasmatique de 2 UI/dl. La dose nécessaire est déterminée en utilisant la formule suivante :

$Dose (UI) = \text{poids corporel (kg)} \times \text{augmentation souhaitée en facteur VIII (UI/dl ou \% de la normale)} \times 0,5 (UI/kg \text{ par UI/dl})$

La dose à administrer et la fréquence d'administration doivent toujours être déterminées en fonction de l'efficacité clinique, au cas par cas.

Pour les épisodes hémorragiques suivants, l'activité du facteur VIII ne doit pas descendre en deçà du niveau d'activité plasmatique donné (en % de la normale ou en UI/dl) pendant la période correspondante. Le tableau qui suit peut être utilisé à titre indicatif pour la posologie lors d'épisodes hémorragiques et en chirurgie :

Degré d'hémorragie/type	Niveau de	Fréquence d'administration
-------------------------	-----------	----------------------------

d'intervention chirurgicale	facteur VIII nécessaire (%) (UI/dl)	(heures)/durée du traitement (jours)
<u>Hémorragie</u>		
Hémarthrose précoce, hémorragie musculaire ou hémorragie buccale	20 - 40	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures. Au moins 1 jour, jusqu'à l'arrêt de l'épisode hémorragique constaté par la disparition de la douleur ou jusqu'à cicatrisation.
Hémarthrose étendue, hémorragie musculaire ou hématome	30 - 60	Répéter l'injection toutes les 12 à 24 heures pendant 3-4 jours ou plus, jusqu'à disparition de la douleur et de l'invalidité.
Hémorragies engageant le pronostic vital	60 - 100	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à disparition de la menace.
<u>Intervention</u>		
Chirurgie mineure incluant extraction dentaire	30 - 60	Injecter toutes les 24 heures, pendant au moins 1 jour, jusqu'à cicatrisation.
<u>Chirurgie majeure</u>	80 - 100 (avant et après l'opération)	Répéter l'injection toutes les 8 à 24 heures jusqu'à cicatrisation adéquate, puis traitement pendant au moins 7 jours supplémentaires de façon à maintenir une activité du facteur VIII de 30 % à 60 % (UI/dl).

Prophylaxie

Le traitement initial recommandé est de 20 à 50 UI/kg d'AFSTYLA administrés 2 à 3 fois par semaine. Ce traitement peut être adapté en fonction de la réponse du patient.

Population pédiatrique

Le traitement initial recommandé chez l'enfant (de 0 à < 12 ans) est de 30 à 50 UI/kg d'AFSTYLA administrés 2 à 3 fois par semaine. Des doses plus fréquentes ou plus élevées peuvent être nécessaires pour les enfants < 12 ans en raison de la clairance plus élevée observée dans cette tranche d'âge.

Pour les adolescents de 12 ans et plus, les recommandations posologiques sont les mêmes que pour l'adulte (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Les études cliniques d'AFSTYLA n'ont pas inclus de sujets de plus de 65 ans.

Mode d'administration

Voie intraveineuse.

La préparation reconstituée doit être injectée lentement, à une vitesse confortable pour le patient, à un débit maximal de 10 ml/minute.

Pour prendre connaissance des instructions sur la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1.

Réaction allergique connue aux protéines de hamster.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments d'origine biologique, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de type allergique sont possibles avec AFSTYLA. Le produit contient des traces de protéines de hamster. Il conviendra de conseiller aux patients d'arrêter d'utiliser le médicament immédiatement et de contacter leur médecin en cas de symptômes d'hypersensibilité. Les patients doivent être informés des signes précoces des réactions d'hypersensibilité tels qu'éruptions urticariennes, urticaire généralisée, oppression thoracique, respiration sifflante, hypotension et anaphylaxie.

Pour les patients ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité, il est possible d'envisager une prémédication appropriée.

En cas de choc, un traitement médical standard doit être mis en place.

Inhibiteurs

L'apparition d'anticorps neutralisants (inhibiteurs) du facteur VIII est une complication connue du traitement des patients atteints d'hémophilie A. Ces inhibiteurs sont habituellement des immunoglobulines IgG dirigées contre l'activité coagulante du facteur VIII et sont mesurées en Unités Bethesda par ml de plasma par le test modifié. Le risque de développer des inhibiteurs est corrélé à la gravité de la maladie ainsi qu'à l'exposition au facteur VIII, ce risque étant le plus élevé au cours des 50 premiers jours d'exposition, mais il persiste tout au long de la vie, bien que le risque soit peu fréquent..

La pertinence clinique de l'apparition d'inhibiteurs dépendra du titre de l'inhibiteur, un titre faible présentant moins de risque de réponse clinique insuffisante qu'un titre élevé d'inhibiteurs.

De manière générale, tous les patients traités avec des produits de facteur VIII de coagulation doivent faire l'objet d'une surveillance soigneuse pour détecter l'apparition d'inhibiteurs par un suivi clinique et à l'aide de tests biologiques appropriés. Si le taux de facteur VIII plasmatique attendu n'est pas atteint ou si l'hémorragie n'est pas contrôlée par une dose adéquate, un dosage doit être réalisé afin de rechercher la présence d'un inhibiteur du facteur VIII. Chez les patients présentant un titre élevé d'inhibiteur, le traitement en facteur VIII peut ne pas être efficace et d'autres options thérapeutiques doivent être considérées. Le suivi de tels patients doit être effectué par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hémophilie et des inhibiteurs du facteur VIII.

Tests biologiques de suivi

En cas d'utilisation du test de coagulation en un temps, multiplier le résultat par un facteur de conversion de 2 pour déterminer le niveau d'activité du facteur VIII du patient (voir rubrique 4.2).

Événements cardio-vasculaires

Chez les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire, le traitement de substitution par facteur VIII peut accroître le risque cardiovasculaire.

Complications liées à un cathéter

Si l'utilisation d'un dispositif d'accès veineux central (DAVC) est nécessaire, le risque de complications liées au DAVC, notamment des infections locales, une bactériémie et une thrombose sur cathéter, doit être pris en compte.

Teneur en sodium

Ce médicament contient jusqu'à 7 mg (0,3 mmol) de sodium par millilitre après reconstitution. A prendre en considération chez les patients suivant un régime hyposodé.

Population pédiatrique

Les mises en garde et précautions d'emploi sont valables pour les adultes et pour les enfants.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune interaction des facteurs VIII de coagulation humaine avec d'autres médicaments n'a été rapportée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune étude de reproduction sur l'animal n'a été menée avec le facteur VIII. Étant donné la rareté de l'hémophilie A chez la femme, aucune donnée concernant l'utilisation de facteur VIII pendant la grossesse et l'allaitement n'est disponible. Par conséquent, le facteur VIII ne doit être prescrit qu'en cas de nécessité absolue au cours de la grossesse et de l'allaitement.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

AFSTYLA n'a pas d'influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Une hypersensibilité ou des réactions allergiques (pouvant inclure angioedème, brûlures et picotements douloureux au site de perfusion, frissons, bouffée congestive, urticaire généralisée, maux de tête, éruptions urticariennes, hypotension, léthargie, nausées, agitation, tachycardie, oppression thoracique, vomissements, sibilances) ont été observées dans de rares cas avec l'utilisation de facteur VIII et peuvent parfois se transformer en anaphylaxie sévère (incluant un choc).

Des anticorps neutralisants (inhibiteurs) peuvent apparaître chez des patients atteints d'hémophilie A traités avec le facteur VIII, y compris avec AFSTYLA. Une telle apparition peut se manifester par une réponse clinique insuffisante. Dans ce cas, il est recommandé de contacter un centre spécialisé en hémophilie.

Tableau des effets indésirables

Le tableau présenté ci-dessous est basé sur la classification de systèmes d'organes MedDRA (SOC et terme préférentiel). Les fréquences dans le tableau ci-dessous ont été observées dans les études cliniques chez les patients précédemment traités atteints d'hémophilie A sévère.

Les fréquences ont été définies selon les critères suivants : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1 / 10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Norme MedDRA Classes de systèmes d'organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Inhibition du facteur VIII	Peu fréquent (PTPs)* Très fréquent (PUPs)*
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité	fréquent
Affections du système nerveux	Étourdissements	fréquent
	Paresthésies	fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	fréquent
	Érythème	peu fréquent
	Prurit	peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	fréquent
	Douleur au site d'injection	peu fréquent
	Frissons	peu fréquent
	Sensation de chaleur	peu fréquent

* La fréquence est déterminée d'après des études sur des produits de facteur VIII menées auprès de patients atteints d'hémophilie A sévère. PTPs= patients préalablement traités ([previously-treated patients](#)). PUPs = patients non préalablement traités ([previously-untreated patients](#)).

Population pédiatrique

Aucune différence n'a été observée entre les sujets pédiatriques et les sujets adultes en termes d'effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés :

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxembourg :

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet :

<http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9 Surdosage

Dans un essai clinique un patient ayant reçu le double de la dose prescrite a connu des vertiges, une sensation de chaleur et des démangeaisons, non considérés comme liés à AFSTYLA, mais attribués plus probablement à la co-administration d'un analgésique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques : facteur VIII de coagulation sanguine.
Code ATC : B02BD02

Mécanisme d'action

AFSTYLA (DCI : lonoctocog alfa) est une protéine humaine recombinante qui se substitue au facteur VIII de coagulation manquant nécessaire à une hémostase efficace. AFSTYLA est composée d'une chaîne polypeptidique unique avec un domaine B tronquée qui permet une liaison covalente entre les chaînes lourdes et légères. AFSTYLA a démontré une meilleure affinité au facteur Von Willebrand (FVW) par rapport à un FVIIIr à chaîne complète. Le VWF stabilise le facteur VIII et le protège de la dégradation. AFSTYLA présente une séquence d'acides aminés identique au FVIIIa endogène.

Effets pharmacodynamiques

Le complexe facteur VIII/ facteur von Willebrand consiste en deux molécules qui ont des fonctions physiologiques différentes. Lorsque le facteur VIII est perfusé à un patient hémophile, il se lie au facteur von Willebrand dans la circulation du patient. Le facteur VIII activé agit comme un cofacteur du facteur IX activé, ce qui accélère la conversion du facteur X en facteur X activé. Le facteur X activé convertit la prothrombine en thrombine. La thrombine convertit ensuite le fibrinogène en fibrine et un caillot peut se former.

L'hémophilie A est une maladie héréditaire de la coagulation sanguine liée à l'X, due à une diminution des niveaux de facteur VIII entraînant une hémorragie profuse dans les articulations, les muscles ou les organes internes, spontanément ou suite à un traumatisme accidentel ou chirurgical. Le traitement de substitution permet d'augmenter les taux plasmatiques de facteur VIII corrigeant provisoirement le déficit en facteur et les tendances hémorragiques.

Efficacité clinique et innocuité

Adultes et adolescents de 12 – 65 ans

L'étude 1001 a permis de déterminer l'efficacité hémostatique et la sécurité dans la prévention des épisodes hémorragiques en prophylaxie, lors du traitement à la demande et pendant la prise en charge péri-opératoire. L'étude a inclus 175 patients précédemment traités (12 à 65 ans) atteints d'hémophilie A sévère (1 patients de plus de 30 ans a été inclus) ayant cumulé un total de 14 306 jours d'exposition (ED : exposition day) au rFVIII à chaîne unique. Aucun patient n'a développé d'inhibiteur ni présenté une réaction anaphylactique.

Prophylaxie

146 sujets ont suivi un traitement prophylactique (taux annualisé d'hémorragie médian (TAH), 1.14 (intervalle interquartile : 0.0, 4.2)), 79 (54 %) un traitement administré 3 fois par semaine et 47 (32 %) un traitement administré 2 fois par semaine. Les patients recevant le traitement prophylactique 2 à 3 fois par semaine ont reçu des doses médianes de 35 et 30 UI/kg par injection respectivement avec une consommation annuelle médiane dans tous les traitements prophylactiques de 4 283 UI/ kg par an.

Traitement des hémorragies

Sur les 848 épisodes hémorragiques observés pendant l'étude 1001, 8 93,5 % étaient contrôlés par 2 injections ou moins. La dose médiane administrée par injection pour traiter un épisode hémorragique a été de 34,7 UI/kg.

Prise en charge péri-opératoire (prophylaxie en chirurgie)

Au total, 16 procédures chirurgicales majeures ont eu lieu et ont été évaluées chez 13 sujets de l'étude 1001. L'efficacité hémostatique de rFVIII à chaîne unique en prophylaxie chirurgicale a été jugée excellente ou bonne lors de toutes les interventions. Aucun patient pédiatrique de plus de 18 ans n'a été inclus dans la population en chirurgie.

Population pédiatrique < 12 ans

L'étude 3002 a inclus au total 84 patients de moins de 12 ans précédemment traités (35 de 6 ans et 49 entre 6 ans et moins de 12). Les participants à l'étude ont cumulé un total de 5 239 jours d'exposition (JE) au rFVIII à chaîne unique. Aucun patient n'a développé d'inhibiteur ni présenté une réaction anaphylactique.

Prophylaxie personnalisée

Parmi les 81 patients sous prophylaxie (TAH médian 3.69 (intervalle interquartile : 0.00, 7.20, 43 (53 %) ont reçu un traitement 2 fois par et 25 (31 %) un traitement 3 fois par semaine. Les patients recevant le traitement prophylactique 2 à 3 fois par semaine ont reçu des doses médianes de 35 et 32 UI/kg par injection respectivement avec une consommation annuelle médiane dans tous les traitements prophylactiques de 4 109 UI/ kg par an.

Traitement des hémorragies

Sur les 347 épisodes hémorragiques observés pendant l'étude 3002, 95,7% étaient contrôlés par 2 injections ou moins. La dose médiane administrée pour traiter un épisode hémorragique a été de 27,6 UI/kg.

Il est à noter que le taux annualisé d'hémorragies (TAHS) n'est pas comparable entre les différents concentrés de facteurs et entre les différentes études cliniques.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec AFSTYLA chez les patients non préalablement traités dans le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques dans l'hémophilie A (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Population adulte

La pharmacocinétique (PK) d'AFSTYLA a été évaluée chez 81 sujets adultes hémophiles A sévère (activité facteur du VIII < 1 %) âgés de 18 à 60 ans préalablement traités, après une injection intraveineuse de 50 UI/kg.

Les paramètres PK sont basés sur l'activité du facteur VIII plasmatique mesurée par le test chromogénique (concernant la différence de résultats d'activité du facteur VIII avec le test de coagulation en un temps, voir rubrique 4.2). Le profil PK obtenu 3 à 6 mois après l'évaluation initiale de la PK était comparable à celui obtenu après la première dose.

Paramètres pharmacocinétiques après une injection unique de 50 UI/kg d'AFSTYLA – Test chromogénique :

Paramètres PK	rFVIII à chaîne unique 50 UI/kg (N=81) Moyenne (%CV) Médiane (min, max)
RP (UI/dl)/(UI/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868, 2,90)
C _{max} (UI/dl)	106 (18,1) 106 (62,4, 151)
ASC _{0-inf} (UI*h/dl)	1960 (33,1) 1910 (932, 4090)
t _{1/2} (h)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54, 23,9)
TSM (h)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8, 35,1)
CL (ml/h/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26, 5,79)
V _{ss} (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4, 99,6)

RP = récupération progressive 30 minutes après injection ; C_{max} = concentration maximale, ASC_{0-inf} = aire sous la courbe activité du facteur VIII/temps extrapolée vers l'infini ; t_{1/2} = demi-vie ; TSM = temps de séjour moyen ; CL = clairance ajustée selon le poids corporel avec N = 80 ; V_{ss} = volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté en fonction du poids corporel. La RP et la C_{max} ont été corrigées selon l'état initial, à l'inverse des autres paramètres avec N = 81.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique (PK) d'AFSTYLA a été évaluée chez 10 adolescents (12 à < 18 ans) et 39 enfants (0 à < 12 ans) préalablement traités après injection en intraveineuse d'une dose unique de 50 UI/kg. Tous les patients étaient atteints d'hémophilie A sévère (activité du facteur VIII < 1 %).

Les paramètres PK sont basés sur l'activité du facteur VIII plasmatique mesurée par le test chromogénique (concernant la différence de résultats d'activité du facteur VIII avec le test de coagulation en un temps, voir rubrique 4.2).

Comparaison des paramètres pharmacocinétiques par tranche d'âge après une injection unique de 50 UI/kg d'AFSTYLA – Test chromogénique :

Paramètres PK	0 à < 6 ans (N=20)	6 à < 12 ans (N=19)	12 à < 18 ans (N=10)
	Moyenne (%CV) Médiane (min, max)	Moyenne (%CV) Médiane (min, max)	Moyenne (%CV) Médiane (min, max)
RP (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 _{max} (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 _{0-inf} (UI*h/dl)	1080 (31,0) 985 (561, 2010)	1170 (26,3) 1120 (641, 1810)	1540 (36,5) 1520 (683, 2380)
t _{1/2} (h)	10,4 (28,7) 10,1 (5,19, 17,8)	10,2 (19,4) 10,0 (6,92, 14,8)	14,3 (33,3) 13,5 (6,32, 23,8)
TSM (h)	12,4 (25,0) 13,0 (6,05, 17,9)	12,3 (16,8) 12,8 (8,22, 16,0)	20,0 (32,2) 18,6 (9,17, 31,7)
CL (ml/h/kg)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52, 8,92)	4,63 (29,5) 4,48 (2,79, 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10, 7,32)
V _{ss} (ml/kg)	71,0 (11,8) 70,7 (57,3, 88,3)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3, 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9, 121)

RP = récupération progressive 30 minutes après injection pour les sujets de 12 ans à < 18 ans et 60 minutes après injection pour les sujets de 1 à < 12 ans ; C_{max} = concentration maximale, ASC = aire sous la courbe activité du facteur VIII/temps extrapolée vers l'infini ; t_{1/2} = demi-vie ; TSM = temps de séjour moyen ; CL = clairance ajustée selon le poids corporel ; V_{ss} = volume de distribution à l'état d'équilibre ajusté en fonction du poids corporel. La RP et la C_{max} ont été corrigées selon l'état initial, à l'inverse des autres paramètres.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme sur la base des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et répétée, de thrombogénicité et de tolérance locale.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre :

L-Histidine, polysorbate 80, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, saccharose

Solvant :

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 2 et dans la rubrique 6.5.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 48 heures à température ambiante (inférieure à 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement,

les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Conserver le flacon à l'abri de la lumière dans son emballage extérieur.

AFSTYLA peut être conservé à température ambiante, à une température ne dépassant pas 25 ° C, pendant une période unique allant jusqu'à 3 mois, dans la date d'expiration imprimée sur l'étiquette de la boîte et du flacon. Une fois le produit sorti du réfrigérateur, le produit ne doit pas être remis au réfrigérateur. Veuillez noter le début de la conservation à température ambiante sur la boîte du produit.

Les conditions de conservation du médicament après reconstitution sont présentées à la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

AFSTYLA 250 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (250 UI) en flacon de 6 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque orange (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

2,5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (500 UI) en flacon de 6 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque bleu (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

2,5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (1000 UI) en flacon de 6 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque vert (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

2,5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 1500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (1500 UI) en flacon de 10 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque turquoise (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 2000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (2000 UI) en flacon de 10 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque pourpre (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 2500 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (2500 UI) en flacon de 10 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque gris clair (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

AFSTYLA 3000 UI poudre et solvant pour solution injectable

Poudre (3000 UI) en flacon de 10 ml (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque jaune (plastique) et un capuchon rayé vert (aluminium).

5 ml de solvant en flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc), un disque (plastique) et un capuchon (aluminium).

Présentations

Une boîte de 250, 500 ou 1000 UI contenant :

- 1 flacon contenant de la poudre
- 1 flacon contenant 2,5 ml d'eau pour préparations injectables
- 1 filtre de transfert 20/20

Une boîte intérieure contenant :

- 1 seringue jetable de 5 ml
- 1 kit de ponction veineuse
- 2 tampons imprégnés d'alcool
- 1 pansement non stérile

Une boîte de 1500, 2000, 2500 ou 3000 UI contenant :

- 1 flacon contenant de la poudre
- 1 flacon contenant 5 ml d'eau pour préparations injectables
- 1 filtre de transfert 20/20

Une boîte intérieure contenant :

- 1 seringue jetable de 10 ml
- 1 kit de ponction veineuse
- 2 tampons imprégnés d'alcool
- 1 pansement non stérile

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

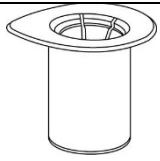
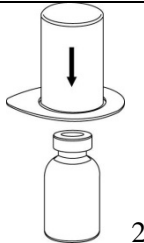
6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation


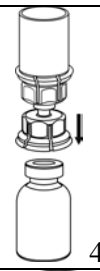
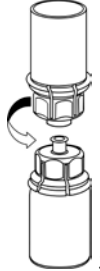

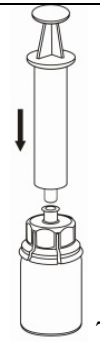
Instructions générales

- La solution doit être pratiquement incolore, transparente ou légèrement opalescente. Après filtration/prélèvement (voir ci-dessous), le produit reconstitué doit être inspecté visuellement pour exclure la présence de particules et tout changement de coloration avant administration.
- Ne pas utiliser de solutions visiblement troubles ou contenant des débris ou des particules.
- La reconstitution et le prélèvement doivent être réalisés dans des conditions aseptiques.

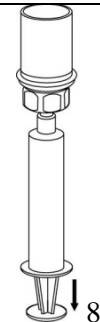
Reconstitution et administration

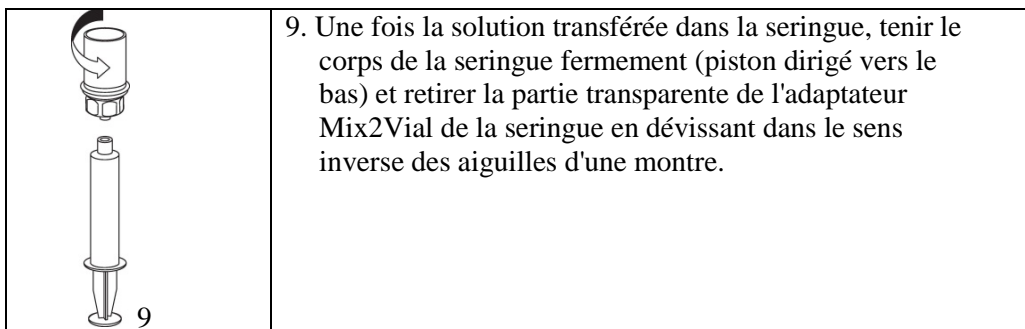
Porter le solvant à température ambiante. Retirer le capuchon du flacon de poudre et du flacon de solvant et nettoyer le bouchon des flacons avec une solution antiseptique, puis laisser sécher avant d'ouvrir l'emballage du Mix2Vial.

	1. Ouvrir le Mix2Vial en retirant l'opercule. Ne pas retirer le dispositif Mix2Vial de son emballage blister.
	2. Placer le flacon de solvant sur une surface propre et plane et le tenir droit. Saisir le dispositif Mix2Vial avec l'emballage blister et enfoncer la partie bleue de l'adaptateur bien droit dans le bouchon du flacon de solvant.

 <p>3</p>	<p>3. Retirer délicatement l'emballage blister du dispositif Mix2Vial en le tenant par les rebords et en tirant verticalement vers le haut. Veiller à ne retirer que l'emballage blister en laissant le dispositif Mix2Vial en place.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Placer le flacon de poudre sur une surface stable et plane. Retourner le flacon de solvant muni du dispositif Mix2Vial et enfoncer la partie transparente de l'adaptateur bien droit vers le bas dans le bouchon du flacon de poudre. Le solvant s'écoule automatiquement dans le flacon de poudre.</p>
 <p>5</p>	<p>5. D'une main, tenir le côté produit du dispositif Mix2Vial et, de l'autre main, saisir le côté solvant, puis dévisser avec précaution dans le sens inverse des aiguilles d'une montre pour séparer les deux parties du dispositif. Jeter le flacon de solvant muni de la partie bleue de l'adaptateur Mix2Vial.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Tourner délicatement le flacon de produit muni de la partie transparente de l'adaptateur jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas agiter.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Remplir d'air une seringue stérile vide. Tout en maintenant verticalement le flacon de produit reconstitué, connecter la seringue au raccord Luer Lock du dispositif Mix2Vial en vissant dans le sens des aiguilles d'une montre. Injecter l'air dans le flacon de produit.</p>

Prélèvement et administration

 <p>8</p>	<p>8. En maintenant le piston de la seringue enfoncé, retourner l'ensemble et prélever la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.</p>
--	--



Il est recommandé d'utiliser les nécessaires d'administration fournis pour injecter AFSTYLA car l'adsorption du facteur VIII sur la surface interne de certains kits d'injection peut entraîner un échec du traitement.

Veiller à ce que le sang ne pénètre pas dans la seringue remplie du produit, car il est possible que le sang coagule dans la seringue et que des caillots de fibrine soient en conséquence administrés au patient.

La solution d'AFSTYLA ne doit pas être diluée.

La solution reconstituée doit être administrée dans une voie d'injection/ perfusion distincte, en injection lente en intraveineuse, à une vitesse confortable pour le patient, jusqu'à un maximum de 10ml/ min.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : {04 janvier 2017}

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/2019

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>