

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AFSTYLA 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

AFSTYLA 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

AFSTYLA 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

AFSTYLA 1500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

AFSTYLA 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

AFSTYLA 2500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

AFSTYLA 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

AFSTYLA 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 250 IE recombinante stollingsfactor VIII met één enkele keten (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Na reconstitutie met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 100 IE/ml van rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 500 IE recombinante stollingsfactor VIII met één enkele keten (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Na reconstitutie met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 200 IE/ml van rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1000 IE recombinante stollingsfactor VIII met één enkele keten (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Na reconstitutie met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 400 IE/ml van rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 1500 IE recombinante stollingsfactor VIII met één enkele keten (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Na reconstitutie met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 300 IE/ml van rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2000 IE recombinante stollingsfactor VIII met één enkele keten (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Na reconstitutie met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 400 IE/ml van rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 2500 IE recombinante stollingsfactor VIII met één enkele keten (rVIII-SingleChain, INN = lonoctocog alfa). Na reconstitutie met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 500 IE/ml van rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat nominaal 3000 IE recombinante stollingsfactor VIII met één enkele keten (rVIII-SingleChain, INN = Ionoctocog alfa). Na reconstitutie met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 600 IE/ml van rVIII-SingleChain.

De sterkte (IE) is bepaald met behulp van de chromogene test van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van AFSTYLA is 7400-16.000 IE/mg eiwit.

AFSTYLA is een recombinante humane factor VIII met één enkele keten die aangemaakt wordt in ovariumcellen van Chinese dwerghamsters (CHO). Het is een constructie waarvan het grootste deel van het B-domein dat voorkomt in het wildtypefactor VIII met volledige lengte en 4 aminozuren van het aanpalende zure a3-domein verwijderd werden (aminozuren 765 tot 1652 van de factor VIII met volledige lengte).

De nieuw gevormde verbinding tussen de zware en de lichte keten van factor VIII vormt een nieuwe N-glycosyleringsplaats. Aangezien de furine-klievingsplaats die in het wildtypefactor VIII aanwezig is tussen het B-domein en het a3-domein verwijderd is, komt AFSTYLA tot expressie als een factor VIII-molecule met één enkele keten.

Hulpstof met bekend effect:

AFSTYLA 250, 500 en 1000 IE (2,5 ml oplosmiddel)
Elke injectieflacon bevat 17,5 mg (0,76 mmol) natrium.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 en 3000 IE (5 ml oplosmiddel)
Elke injectieflacon bevat 35 mg (1,52 mmol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit tot lichtgeel poeder of brokkelige massa en helder, kleurloos oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

pH: 6,6-7,3

Osmolaliteit: 500-600 mOsm/kg

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en profylaxe van bloeding bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie).

AFSTYLA kan voor alle leeftijdsgroepen worden gebruikt.

4.2 Dosering en toedieningswijze

De behandeling moet gebeuren onder het toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie.

Monitoring van de behandeling

Het verdient aanbeveling om in de loop van de behandeling de factor VIII-concentraties te meten om te bepalen welke dosis moet worden toegediend en met welke frequentie de injecties herhaald moeten worden. De ene patiënt kan anders op factor VIII reageren dan de andere, met een verschillende halfwaardetijd en herstelduur. De op het lichaamsgewicht gebaseerde dosering moet mogelijk worden aangepast bij patiënten met onder- of overgewicht. Met name bij zware chirurgische ingrepen moet de substitutietherapie strikt gemonitord worden met behulp van stollingstests (factor VIII-activiteit in het plasma).

Als de factor VIII-activiteit in de bloedstalen van de patiënt wordt gemeten met behulp van een één-fase-stollingstest op basis van de tromboplastinetijd in vitro (aPTT), kunnen de resultaten voor de factor VIII-activiteit in het plasma sterk worden beïnvloed door het type aPPT-reagens en de referentiestandaard die in de test wordt gebruikt. Er kunnen ook aanmerkelijke discrepanties bestaan tussen de resultaten verkregen met een eenfasige stollingstest gebaseerd op aPTT en de chromogene test volgens de Europese Farmacopee. Dat is vooral belangrijk bij een wisseling van laboratorium en/of gebruikte reagentia in de test.

Bij patiënten die AFSTYLA krijgen, moet de activiteit van factor VIII in het plasma worden gemonitord met de chromogene test of met de eenfasige stollingstest om de toe te dienen dosis en de frequentie van injecties te bepalen. Het resultaat van de chromogene test geeft de klinische hemostatische werking van AFSTYLA het meest accuraat weer en geniet de voorkeur. Het resultaat van de eenfasige stollingstest onderschat de mate van factor VIII-activiteit met ongeveer 45% ten opzichte van dat van de chromogene test. Als de eenfasige stollingstest wordt gebruikt, moet het resultaat worden vermenigvuldigd met een conversiefactor van 2 om de factor VIII-activiteit bij de patiënt te bepalen.

Dosering

De dosering en de duur van de substitutietherapie zijn afhankelijk van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, de plaats en de omvang van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal eenheden van factor VIII dat wordt toegediend, wordt uitgedrukt in internationale eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WGO concentraat standaard voor factor VIII-producten. De factor VIII-activiteit in het plasma wordt uitgedrukt als een percentage (ten opzichte van normaal menselijk plasma) of bij voorkeur in Internationale Eenheden (volgens een internationale standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) van factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in een ml normaal menselijk plasma.

De sterkte wordt bepaald met behulp van een test met een chromogeen substraat.

De plasmaconcentraties van factor VIII kunnen gecontroleerd worden met een test met een chromogeen substraat of met een eenfasige stollingstest.

Behandeling volgens behoefte

De berekening van de vereiste dosering van factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de factor VIII-activiteit in het plasma verhoogt met 2 IE/dl.

De vereiste dosering wordt met de volgende formule bepaald:

Dosis (IE) = lichaamsgewicht (kg) x gewenste stijging van factor VIII (IE/dl of % van normaal) x 0,5 (IE/kg per IE/dl)

De hoeveelheid die moet worden toegediend en de frequentie van toediening moeten bij elke patiënt afzonderlijk worden bepaald volgens de klinische werkzaamheid.

In geval van de volgende bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet lager zijn dan de gegeven plasma-activiteit (in % van normaal of IE/dl) in de overeenkomstige periode. De volgende tabel kan worden gebruikt als leidraad bij de dosering bij bloedingen en chirurgische ingrepen:

Omvang van de bloeding / type chirurgische ingreep	Vereiste factor VIII-concentratie (%) (IE/dl)	Frequentie van toediening (uren) / duur van de behandeling (dagen)
<u>Bloeding</u>		
Beginnende hemartrose, spierbloeding of orale bloeding	20 - 40	Herhaal de injectie om de 12 tot 24 uur. Minstens 1 dag, tot de bloeding gestopt is, afgaande op de pijn, of de wond genezen is.
Meer uitgebreide hemartrose, spierbloeding of hematoom	30 - 60	Herhaal de injectie om de 12 tot 24 uur gedurende 3 tot 4 dagen of langer tot de pijn en het acute functieverlies verdwenen zijn.
Levensbedreigende bloedingen	60 - 100	Herhaal de injectie om de 8 tot 24 uur tot het levensgevaar geweken is.
<u>Chirurgische ingreep</u>		
Kleine chirurgische ingreep met inbegrip van tandextractie	30 - 60	Geef een injectie om de 24 uur gedurende minstens een dag, tot de wond genezen is.
<u>Grote chirurgische ingreep</u>	80 - 100 (pre- en postoperatief)	Herhaal de injectie om de 8 tot 24 uur tot de wond voldoende genezen is, en behandel vervolgens gedurende minstens 7 dagen om de factor VIII-activiteit tussen de 30% en de 60% te houden (IE/dl).

Profylaxe

De aanbevolen startdosis bedraagt 20 tot 50 IE/kg AFSTYLA, twee- tot driemaal per week. Het behandelingsschema kan worden aangepast op geleide van de respons van de patiënt.

Pediatrische patiënten

De aanbevolen startdosis bij kinderen (0 tot <12 jaar) bedraagt 30 tot 50 IE/kg AFSTYLA, twee- tot driemaal per week. Bij kinderen <12 jaar kunnen frequentere of hogere doses nodig zijn, omdat de klaring in die leeftijdsgroep hoger is.

Bij adolescenten van 12 jaar en ouder zijn de dosisaanbevelingen dezelfde als bij volwassenen (zie rubriek 5.2).

Ouderen

In de klinische studies met AFSTYLA zijn geen patiënten ouder dan 65 jaar opgenomen.

Toedieningswijze

Intraveneus gebruik.

De gereconstitueerde bereiding moet langzaam geïnjecteerd worden met een snelheid die comfortabel is voor de patiënt en met een maximale injectiesnelheid van 10 ml/min.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Bekende allergische reactie op hamstereiwitten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren dient de naam en het lotnummer van het toegediende product duidelijk genoteerd te worden.

Overgevoeligheid

Allergische overgevoeligheidsreacties zijn mogelijk met AFSTYLA. Het product bevat sporen van hamstereiwitten. Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, moeten de patiënten het advies krijgen om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk stop te zetten en hun arts te raadplegen. Patiënten moeten geïnformeerd worden over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

Bij patiënten die eerder overgevoeligheidsreacties hebben vertoond, kan worden overwogen om geschikte premedicatie toe te dienen.

In geval van shock moet de standaard medische behandeling voor shock worden gegeven.

Remmers

De vorming van neutraliserende antistoffen (remmers) tegen factor VIII is een bekende complicatie bij de behandeling van mensen met hemofilie A. Die remmers zijn doorgaans IgG-immunoglobulinen gericht tegen de prothrombinogenactiviteit van factor VIII, die aan de hand van het aangepaste onderzoek gekwantificeerd worden in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma. Het risico op de vorming van remmers houdt verband met de ernst van de aandoening en de blootstelling aan factor VIII, waarbij dit risico het grootst is tijdens de eerste 50 behandelingsdagen maar blijft levenslang hoewel het risico gering is.

De klinische relevantie van de vorming van remmers is afhankelijk van de titer van de remmer, waarbij geldt dat remmers met lage titers minder risico op een onvoldoende klinische respons opleveren dan remmers met hoge titers.

In het algemeen moeten alle patiënten die met producten met stollingsfactor VIII behandeld worden nauwkeurig worden gecontroleerd en gevolgd aan de hand van relevante klinische waarnemingen en laboratoriumtests om de vorming van remmers na te gaan. Indien de verwachte niveaus van factor VIII-activiteit in plasma niet verkregen worden of indien de bloeding niet onder controle gehouden wordt met een aangepaste dosis, moet een onderzoek worden uitgevoerd om na te gaan of er een factor VIII-remmer aanwezig is. Bij patiënten met een hoge spiegel aan remmers is het mogelijk dat de factor VIII-therapie niet doeltreffend is en moeten alternatieve therapieën worden overwogen. De behandeling van dergelijke patiënten moet worden uitgevoerd door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hemofilie en met factor VIII-remmers.

Laboratoriumtests

Als de eenfasige stollingstest wordt gebruikt, moet het resultaat worden vermenigvuldigd met een conversiefactor van 2 om de factor VIII-activiteit bij de patiënt te bepalen (zie rubriek 4.2).

Cardiovasculaire voorvallen

Bij patiënten met bestaande cardiovasculaire risicofactoren kan een substitutietherapie met factor VIII het cardiovasculaire risico verhogen.

Kathetegerelateerde complicaties

Als een centraal veneuze katheter (CVAD) vereist is, moet rekening worden gehouden met het risico op CVAD-gerelateerde complicaties zoals plaatselijke infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat na reconstitutie tot 7 mg (0,3 mmol) natrium per ml. Daar moet rekening mee worden gehouden bij patiënten die een zoutarm dieet moeten volgen.

Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn zowel op volwassenen als op kinderen van toepassing.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interacties gemeld tussen producten die menselijke stollingsfactor VIII bevatten en andere geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is geen dieronderzoek uitgevoerd naar reproductietoxiciteit met factor VIII. Aangezien hemofilie A zelden voorkomt bij vrouwen, is er geen ervaring met het gebruik van factor VIII tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding. Daarom mag factor VIII alleen tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding worden gebruikt als het duidelijk geïndiceerd is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

AFSTYLA heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (met inbegrip van angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de injectieplaats, koude rillingen, rood worden, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, netelroos, hypotensie, lethargie, misselijkheid, rusteloosheid, tachycardie, beklemmend gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepende ademhaling) zijn zelden waargenomen bij het gebruik van factor VIII-producten en kunnen in sommige gevallen evolueren tot ernstige anafylaxie (met inbegrip van shock).

Bij patiënten met hemofilie A die zijn behandeld met factor VIII, waaronder AFSTYLA, kunnen zich neutraliserende antistoffen (remmers) vormen. Indien dergelijke remmers voorkomen, kan dit zich uiten in een onvoldoende klinische respons. In deze gevallen wordt aangeraden contact op te nemen met een gespecialiseerd hemofiliecentrum.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De onderstaande tabel volgt de MedDRA-systeem/orgaanclassificatie (systeem/orgaanklasse en niveau van de voorkeursterm). De frequenties in de onderstaande tabel werden waargenomen in voltooide klinische studies bij patiënten met een ernstige hemofilie A die al een behandeling hadden gekregen.

De frequenties zijn voor elke patiënt afzonderlijk geëvalueerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Factor VIII-remming	soms (PTP's)* zeer vaak (PUP's)*
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	vaak
	Paresthesie	vaak
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Huiduitslag	vaak
	Erytheem	soms
	Jeuk	soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	vaak
	Pijn op de injectieplaats	soms
	Rillingen	soms
	Het warm hebben	soms

* De frequentie is gebaseerd op onderzoeken met alle producten met factor VIII waaraan patiënten met ernstige hemofilie A deelnamen. PTP's = eerder behandelde patiënten, PUP's = niet eerder behandelde patiënten

Pediatrische patiënten

Er werden geen leeftijdsspecifieke verschillen in bijwerkingen waargenomen tussen pediatrische en volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Nederland:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Een patiënt die meer dan het dubbele van de voorgeschreven dosis van AFSTYLA had gekregen tijdens een nu afgeronde klinische studie, vertoonde duizeligheid, een warm gevoel en jeuk, die niet werden toegeschreven aan AFSTYLA, maar veeleer werden toegeschreven aan de gelijktijdige toediening van een pijnstiller.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica: bloedstollingsfactor VIII
ATC-code: B02BD02

Werkingsmechanisme

AFSTYLA (INN: lonoctocog alfa) is een recombinant humaan eiwit dat de ontbrekende stollingsfactor VIII vervangt die nodig is voor een doeltreffende hemostase. AFSTYLA is een polypeptide die bestaat uit één enkele keten met een afgeknot B-domein, dat zorgt voor een covalente binding aan de zware en lichte ketens van factor VIII. AFSTYLA heeft een hogere affiniteit voor von willebrandfactor (vWF) dan rFVIII met een volledige lengte. vWF stabiliseert factor VIII en beschermt factor VIII tegen afbraak. Geactiveerd AFSTYLA heeft dezelfde aminozuursequentie als endogene FVIIIa.

Farmacodynamische effecten

Het factor VIII/von willebrandfactorcomplex bestaat uit twee moleculen (factor VIII en von willebrandfactor) met verschillende fysiologische functies. Als factor VIII via een infuus wordt toegediend aan een hemofiliepatiënt, bindt het aan de von willebrandfactor in de bloedbaan van de patiënt. De geactiveerde factor VIII reageert als een cofactor voor geactiveerde factor IX, waarbij het de omzetting van factor X naar geactiveerde factor X versnelt. Geactiveerde factor X zet protrombine om in trombine. Vervolgens zet trombine fibrinogeen om in fibrine zodat een stolsel kan ontstaan. Hemofilie A is een X-gebonden erfelijke stollingsziekte waarbij er een tekort bestaat aan factor VIII en er profuse bloedingen optreden in de gewrichten, spieren en inwendige organen, spontaan of als gevolg van een accidenteel of chirurgisch trauma. De concentraties van factor VIII in het plasma kunnen worden verhoogd met substitutietherapie, waarbij het tekort en de bloedingneiging tijdelijk gecorrigeerd worden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen en adolescent patiënten tussen 12 en 65 jaar

In studie 1001 werd de werkzaamheid en veiligheid onderzocht van de preventie van bloedingen bij profylaxe, de hemostatische werkzaamheid bij het onder controle brengen van bloedingen en tijdens de perioperatieve behandeling. In de studie werden 175 patiënten (tussen 12 en 65 jaar) met ernstige hemofilie A opgenomen die al een behandeling hadden gekregen (1 patiënt ouder dan 60 jaar). Zij kregen in totaal 14.306 ED's met rVIII-SingleChain. Geen enkele patiënt ontwikkelde een remmer of vertoonde een anafylactische reactie.

Profylaxe: 146 patiënten kregen een profylactische behandeling (mediaan ABR, 1,14 (interkwartiel spreiding: 0,0; 4,2)), 79 (54%) kregen een behandelingsschema met drie toedieningen per week en 47 (32%) een schema met twee toedieningen per week. De patiënten die als profylaxe een schema kregen met twee en drie toedieningen per week, kregen mediane doses van respectievelijk 35 en 30 IE/kg per injectie met een mediaan jaarlijks gebruik over alle profylactische toedieningsschema's van 4,283 IE/kg per jaar.

Behandeling van bloeding: Van de 848 bloedingen die waargenomen zijn tijdens studie 1001 werd 93,5% onder controle gebracht met 2 of minder injecties. De mediane dosis om een bloedingsepisode te behandelen was 34,7 IE/kg.

Perioperatieve behandeling (chirurgische profylaxe): In studie 1001 werden in totaal 16 zware chirurgische ingrepen uitgevoerd en beoordeeld bij 13 proefpersonen. De hemostatische werkzaamheid van rVIII-SingleChain als chirurgische profylaxe werd als uitstekend of goed beoordeeld bij alle ingrepen. Er werden geen pediatrische patiënten < 18 jaar opgenomen in de chirurgische populatie.

Pediatrische patiënten <12 jaar

In studie 3002 werden 84 patiënten < 12 jaar (35 <6 jaar en 49 tussen 6 en 12 jaar) opgenomen die al een behandeling hadden gekregen. De deelnemers aan de studie kregen in totaal 5,239 ED's met rVIII-SingleChain. Geen enkele patiënt ontwikkelde een remmer of vertoonde een anafylactische reactie.

Profylaxe op maat van de patiënt: Van de 81 patiënten die profylaxe kregen (mediaan ABR 3,69 (interkwartiel spreiding: 0,00; 7,20)), kregen 43 (53%) het behandelingsschema met twee toedieningen per week voorgeschreven en 25 (31%) het schema met drie toedieningen per week. De patiënten die als profylaxe een schema kregen met twee en drie toedieningen per week, kregen mediane doses van respectievelijk 35 en 32 IE/kg per injectie met een mediaan jaarlijks gebruik over alle profylactische toedieningsschema's van 4,109 IE/kg per jaar.

Behandeling van bloeding: Van de 347 bloedingen die waargenomen zijn tijdens studie 3002 werd 95,7% onder controle gebracht met 2 of minder injecties. De mediane dosis om een bloedingsepisode te behandelen was 27,6 IE/kg.

Het is van belang te weten dat de jaarlijkse bloedingsratio (ABR) niet vergelijkbaar is tussen verschillende factorconcentraten en tussen verschillende klinische onderzoeken.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met AFSTYLA als behandeling voor erfelijke factor VIII-deficiëntie bij pediatrische patiënten die nog geen behandeling hebben gekregen (PUP's) (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Volwassen patiënten

De farmacokinetiek van AFSTYLA werd geëvalueerd na een intraveneuze injectie van 50 IE/kg bij 81 volwassen proefpersonen met een diagnose van ernstige hemofilie A met <1% factor VIII die al een behandeling hadden gekregen en die 18 tot 60 jaar waren.

De farmacokinetische parameters waren gebaseerd op de factor VIII-activiteit in het plasma, gemeten met de test met een chromogeen substraat (voor discrepanties met de factor VIII-activiteit bepaald met de eenfasige stollingstest, zie rubriek 4.2). Het farmacokinetisch profiel dat 3 tot 6 maanden na de initiële farmacokinetische evaluatie werd verkregen, was vergelijkbaar met het farmacokinetisch profiel dat na de eerste dosis werd verkregen.

De farmacokinetische parameters na een enkele injectie van 50 IE/kg van AFSTYLA - Test met een chromogeen substraat:

Farmacokinetische parameters	rVIII-SingleChain 50 IE/kg (N=81) Gemiddelde (CV%) Mediaan (min., max.)
IR (IE/dl)/(IE/kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868, 2,90)
C _{max} (IE/dl)	106 (18,1) 106 (62,4, 151)
AUC _{0-inf} (IE*u/dl)	1960 (33,1) 1910 (932, 4090)
t _{1/2} (u)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54, 23,9)
MRT (u)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8, 35,1)
CL (ml/u/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26, 5,79)
V _{ss} (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4, 99,6)

IR = 'incremental recovery' 30 minuten na de injectie; C_{max} = maximale concentratie, AUC_{0-inf} = oppervlakte onder de curve van de factor VIII-activiteit versus tijd, geëxtrapoleerd naar oneindig; t_{1/2} = halfwaardetijd; MRT = 'mean residence time'; CL = voor het lichaamsgewicht gecorrigeerde klaring met N = 80; V_{ss} = voor het lichaamsgewicht gecorrigeerd distributievolumen in evenwichtstoestand. De IR en de C_{max} waren gecorrigeerd ten opzichte van de beginwaarde, de overige parameters werden niet gecorrigeerd met N = 81.

Pediatrijsche patiënten

De farmacokinetiek van AFSTYLA werd geëvalueerd na een intraveneuze injectie van een enkele dosis van 50 IE/kg bij 10 adolescenten (12 tot <18 jaar) die al een behandeling hadden gekregen en 39 kinderen (0 tot <12 jaar) die al een behandeling hadden gekregen. Alle patiënten hadden een diagnose gekregen van ernstige hemofilie A met <1% factor VIII.

De farmacokinetische parameters waren gebaseerd op de factor VIII-activiteit in het plasma, gemeten met de test met een chromogeen substraat (voor discrepanties met de factor VIII-activiteit bepaald met de eenfasige stollingstest, zie rubriek 4.2).

Vergelijking van de farmacokinetische parameters volgens leeftijdscategorie na een enkele injectie van 50 IE/kg van AFSTYLA - Chromogene test:

Farmacokinetische parameters	0 tot <6 jaar (N=20) Gemiddelde (CV%) Mediaan (min., max.)	6 tot <12 jaar (N=19) Gemiddelde (CV%) Mediaan (min., max.)	12 tot <18 jaar: (N=10) Gemiddelde (CV%) Mediaan (min., max.)
IR (IE/dl)/(IE/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} (IE/dl)	80,2 (20,6) 78,6 (59,3, 138)	83,5 (19,5) 84,5 (46,4, 117)	89,7 (24,8) 92,4 (45,5, 131)
AUC _{0-inf} (IE*u/dl)	1080 (31,0) 985 (561, 2010)	1170 (26,3) 1120 (641, 1810)	1540 (36,5) 1520 (683, 2380)
t _{1/2} (u)	10,4 (28,7) 10,1 (5,19, 17,8)	10,2 (19,4) 10,0 (6,92, 14,8)	14,3 (33,3) 13,5 (6,32, 23,8)
MRT (u)	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/u/kg)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52, 8,92)	4,63 (29,5) 4,48 (2,79, 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10, 7,32)
V _{ss} (ml/kg)	71,0 (11,8) 70,7 (57,3, 88,3)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3, 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9, 121)

IR = 'incremental recovery' 30 minuten na de injectie bij proefpersonen van 12 tot <18 jaar en 60 minuten na de injectie voor proefpersonen van 1 tot <12 jaar; C_{max} = maximale concentratie, AUC = oppervlakte onder de curve van de factor VIII-activiteit versus tijd, geëxtrapoleerd naar oneindig; t_{1/2} = halfwaardetijd; MRT = 'mean residence time'; CL = voor het lichaamsgewicht gecorrigeerde klaring; V_{ss} = voor het lichaamsgewicht gecorrigeerd distributievolume in evenwichtstoestand. De IR en de C_{max} waren gecorrigeerd ten opzichte van de beginwaarde, de overige parameters niet.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkele en herhaalde dosering, de lokale verdraagbaarheid en evaluaties van de trombogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

L-histidine, polysorbaat 80, calciumchloridedihydraat, natriumchloride, sucrose

Oplosmiddel:

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen en oplosmiddelen gemengd worden dan die welke vermeld zijn in rubriek 2 en 6.5.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie zijn de chemische en fysische stabiliteit van de oplossing aangetoond gedurende 48 uur bij kamertemperatuur (minder dan 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en -condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacons in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

AFSTYLA mag bij kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C) worden bewaard gedurende een eenmalige periode van maximaal 3 maanden en binnen de houdbaarheidsdatum die gedrukt staat op het etiket van de doos en de flacon. Is het product eenmaal verwijderd uit de koelkast, dan mag het niet opnieuw in de koelkast bewaard worden. Gelieve de datum waarop u AFSTYLA bij kamertemperatuur begint te bewaren op de doos van het product te noteren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

AFSTYLA 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (250 IE) in een injectieflacon (type-I-glas) van 6 ml, met een stop (rubber), een oranje schijf (plastic) en een groen gestreepte dop (aluminium).

2,5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type-I-glas), met een stop (rubber), een schijf (plastic) en een dop (aluminium).

AFSTYLA 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (500 IE) in een injectieflacon (type-I-glas) van 6 ml, met een stop (rubber), een blauwe schijf (plastic) en een groen gestreepte dop (aluminium).

2,5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type-I-glas), met een stop (rubber), een schijf (plastic) en een dop (aluminium).

AFSTYLA 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (1000 IE) in een injectieflacon (type-I-glas) van 6 ml, met een stop (rubber), een groene schijf (plastic) en een groen gestreepte dop (aluminium).

2,5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type-I-glas), met een stop (rubber), een schijf (plastic) en een dop (aluminium).

AFSTYLA 1500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (1500 IE) in een injectieflacon (type-I-glas) van 10 ml, met een stop (rubber), een turkooizen schijf (plastic) en een groen gestreepte dop (aluminium).

5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type-I-glas), met een stop (rubber), een schijf (plastic) en een dop (aluminium).

AFSTYLA 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (2000 IE) in een injectieflacon (type-I-glas) van 10 ml, met een stop (rubber), een paarse schijf (plastic) en een groen gestreepte dop (aluminium).

5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type-I-glas), met een stop (rubber), een schijf (plastic) en een dop (aluminium).

AFSTYLA 2500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (2500 IE) in een injectieflacon (type-I-glas) van 10 ml, met een stop (rubber), een lichtgrijze schijf (plastic) en een groen gestreepte dop (aluminium).

5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type-I-glas), met een stop (rubber), een schijf (plastic) en een dop (aluminium).

AFSTYLA 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

Poeder (3000 IE) in een injectieflacon (type-I-glas) van 10 ml, met een stop (rubber), een gele schijf (plastic) en een groen gestreepte dop (aluminium).

5 ml oplosmiddel in een injectieflacon (type-I-glas), met een stop (rubber), een schijf (plastic) en een dop (aluminium).

Verpakkingsvormen

Een verpakking met 250, 500 of 1000 IE bevat:

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie
- 1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:

- 1 wegwerpspuit van 5 ml
- 1 set voor veneuze punctie
- 2 alcoholdoekjes
- 1 niet-steriele pleister

Een verpakking met 1500, 2000, 2500 of 3000 IE bevat:

- 1 injectieflacon met poeder
- 1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie
- 1 filtertransfersysteem 20/20

Een binnenste doos met:

- 1 wegwerpspuit van 10 ml
- 1 set voor veneuze punctie
- 2 alcoholdoekjes
- 1 niet-steriele pleister

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

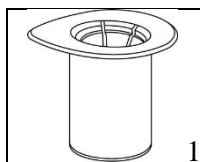
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene instructies


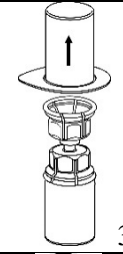
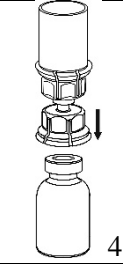
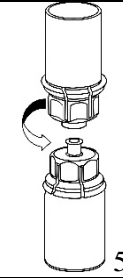

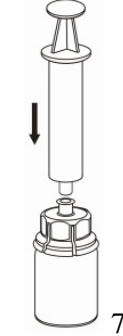
- De oplossing moet bijna kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn. Na filtratie/opzuigen (zie hieronder) moet het gereconstitueerde product visueel worden gecontroleerd op deeltjes en verkleuring alvorens het wordt toegediend.
- Gebruik geen zichtbaar troebele oplossingen of oplossingen die nog vlokken of losse deeltjes bevatten.
- Reconstitutie en opzuigen moet onder aseptische omstandigheden gebeuren.

Reconstitutie en toediening

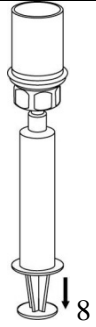
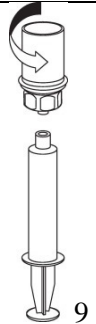
Breng het oplosmiddel op kamertemperatuur. Zorg ervoor dat de dopjes van de poederflacon en van de flacon met het oplosmiddel zijn verwijderd en dat de rubberen stoppen met een antiseptische oplossing zijn behandeld en droog zijn voordat u de Mix2Vial-verpakking opent.



1. Open de Mix2Vial door het dopje te verwijderen. Haal de Mix2Vial **niet** uit de blisterverpakking!

 <p>2</p>	<p>2. Plaats de flacon met oplosmiddel op een vlakke, schone ondergrond en houd de flacon goed vast. Neem de Mix2Vial samen met de blisterverpakking vast en druk het uiteinde van de blauwe adapter recht naar beneden in de rubberen stop van de flacon met het oplosmiddel.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Verwijder zorgvuldig de blisterverpakking van de Mix2Vial-set door de rand vast te houden en recht omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking en niet de Mix2Vial-set verwijdert.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Plaats de poederflacon op een vlakke en stevige ondergrond. Draai de flacon met oplosmiddel die is verbonden met de Mix2Vial-set om en druk het uiteinde van de transparante adapter recht naar beneden in de rubberen stop van de poederflacon. Het oplosmiddel zal vanzelf overvloeien in de poederflacon.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Neem met één hand de productflacon van de Mix2Vial-set en met de andere hand de flacon met oplosmiddel en schroef de set voorzichtig tegen de klok in, in twee delen uiteen. Gooi de flacon voor het oplosmiddel weg samen met de daarop bevestigde, blauwe Mix2Vial-adapter.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Draai voorzichtig de productflacon waarop de transparante adapter is bevestigd rond, totdat het product geheel is opgelost. Niet schudden.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Plaats de productflacon rechtop en verbind de spuit met de Luer-Lock-aansluiting van de Mix2Vial door met de klok mee te schroeven. Spuit de lucht in de productflacon.</p>

Opzuigen en toepassing

	8. Keer het hele systeem om terwijl u de zuiger van de spuit ingedrukt houdt en trek de inhoud van de flacon op in de spuit door zachtjes de zuiger terug te trekken.
	9. Nu de oplossing is overgeheveld naar de spuit, houdt u de cilinder van de spuit goed vast (met de zuiger naar beneden gericht) en verwijdert u de transparante Mix2Vial-adapter van de spuit door tegen de klok in te schroeven.

Het verdient aanbeveling om voor een injectie met AFSTYLA de meegeleverde toedieningssets te gebruiken omdat de behandeling kan mislukken als gevolg van adsorptie van factor VIII aan het inwendige oppervlak van bepaalde injectiematerialen.

Zorg ervoor dat er geen bloed in de met product gevulde spuit komt omdat het bloed anders in de spuit zou kunnen stollen en er dan fibrinestolsels aan de patiënt zouden worden toegediend.

De AFSTYLA-oplossing mag niet verdund worden.

De gereconstitueerde oplossing moet intraveneus worden toegediend via een aparte injectie/infuuslijn door middel van een trage injectie met een snelheid die comfortabel is voor de patiënt, met een maximale injectiesnelheid van 10 ml/min.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 04 januari 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2019

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.