BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 = lonoctocog 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.

Hulpstoffen met bekend effect:

AFSTYLA 250, 500 en 1000 IE (2,5 ml oplosmiddel)
Elke injectieflacon bevat 17,5 mg (0,76 mmol) natrium en 0,5 mg polysorbaat 80.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 en 3000 IE (5 ml oplosmiddel)
Elke injectieflacon bevat 35 mg (1,52 mmol) natrium en 1 mg polysorbaat 80.

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.

<u>Dosering</u>
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)**
Bloeding		
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.
Chirurgische ingreep		
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.
Grote chirurgische ingreep	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 prostollingsactiviteit 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.

Kathetergerelateerde 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.

Hulpstoffen met bekend effect
Natrium
Dit geneesmiddel bevat tot 35,0 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 1,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Polysorbaat 80
Dit geneesmiddel bevat 0,5 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 250 IE, 500 IE en 1000 IE en 1 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 1500 IE, 2000 IE, 2500 IE en 3000 IE. Dit komt overeen met 0,2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (≤ 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.*

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 bloedingsneiging tijdelijk gecorrigeerd worden.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Volwassen en adolescente 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 (interkwartielspreiding: 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 (interkwartielspreiding: 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.

Uitbreidingsstudie 3001 omvatte 222 eerder behandelde patiënten (67 patiënten <12 jaar). Het gemiddelde (SD) aantal ED's voor PTP's in deze studie was 341,9 (135,48). Een totaal van 212 proefpersonen (95,5%) bereikten > 100 ED's. Uit deze uitbreidingsstudie zijn geen nieuwe veiligheidssignalen of problemen naar voren gekomen.

De werkzaamheid was vergelijkbaar met wat in eerdere onderzoeken werd gerapporteerd.

Eerder onbehandelde patiënten (PUP's)
In onderzoek 3001 werden in totaal 24 PUP's opgenomen met een mediane leeftijd van 1,0 jaar (bereik: 0 tot 5 jaar). De studiedeelnemers verzamelden in totaal 5909 ED's met rVIII-SingleChain (gemiddelde (SD): 245,5 (161,56) ED's).

Geïndividualiseerde profylaxe: in totaal 23 PUP's kregen een profylactische behandeling tijdens het onderzoek (11 overgeschakeld van behandeling volgens behoefte). Onder profylaxe was de mediane ABR 1,84 (spreiding: 0,0 tot 23,6), de mediane AsBR 0,88 (spreiding: 0,0 tot 19,7).

Behandeling van bloeding: van de 315 waargenomen behandelde bloedingen (één ernstige bloeding), werd 88,9% onder controle gebracht met 2 of minder injecties.

Gegevens over immuun tolerantie-inductie (ITI) zijn verzameld bij patiënten met hemofilie A die remmers tegen FVIII hebben ontwikkeld.

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

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 distributievolume in evenwichtstoestand. De IR en de Cmax waren gecorrigeerd ten opzichte van de beginwaarde, de overige parameters werden niet gecorrigeerd met N = 81.

Pediatrische 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)
$AUC_{0\text{-}inf}$ (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 Cmax 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
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

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

<u>AFSTYLA 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie</u>
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).

<u>AFSTYLA 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie</u>
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).

<u>AFSTYLA 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie</u>
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).

<u>AFSTYLA 1500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie</u>
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

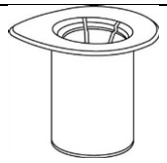
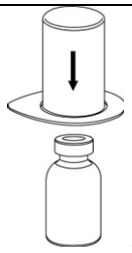
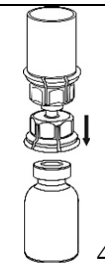
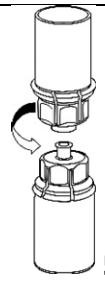
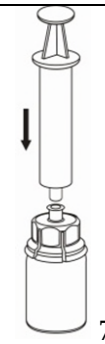
Een verpakking met 1500, 2000, 2500 of 3000 IE bevat:
1 injectieflacon met poeder
1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie
1 filtertransfersysteem 20/20
Een binnenste doos met:
1 wegwerpspuit van 10 ml
1 set voor veneuze punctie
2 alcoholdoekjes
1 niet-steriele pleister

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

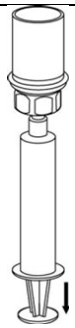
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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	1. Open de Mix2Vial door het dopje te verwijderen. Haal de Mix2Vial **niet** uit de blisterverpakking!
 2	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.
3	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.
 4	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.
 5	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.
6	6. Draai voorzichtig de productflacon waarop de transparante adapter is bevestigd rond, totdat het product geheel is opgelost. Niet schudden.
 7	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.

Opzuigen en toepassing

 8	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	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/infuus-lijn 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
Datum van laatste verlenging: 20 augustus 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

ANNEX II

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL.

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen buitenverpakking 250 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AFSTYLA 250 IE
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa (recombinante stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

lonoctocog alfa 250 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De andere stoffen in dit middel zijn: L-histidine, polysorbaat 80, calciumchloridedihydraat, natriumchloride, sucrose, zoutzuur
Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder: 250 IE lonoctocog alfa (100 IE/ml na reconstitutie)
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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Mag bij kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C) worden bewaard voor een eenmalige periode van 3 maanden.
Bewaar de injectieflacons in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

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

EU/1/16/1158/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AFSTYLA 250 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon met poeder 250 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

AFSTYLA 250 IE, poeder voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa
Voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen buitenverpakking 500 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AFSTYLA 500 IE
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa (recombinante stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

lonoctocog alfa 500 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De andere stoffen in dit middel zijn: L-histidine, polysorbaat 80, calciumchloridedihydraat, natriumchloride, sucrose, zoutzuur
Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder: 500 IE lonoctocog alfa (200 IE/ml na reconstitutie)
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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Mag bij kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C) worden bewaard voor een eenmalige periode van 3 maanden.
Bewaar de injectieflacons in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

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

EU/1/16/1158/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AFSTYLA 500 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon met poeder 500 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

AFSTYLA 500 IE, poeder voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa
Voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen buitenverpakking 1000 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AFSTYLA 1000 IE
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa (recombinante stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

lonoctocog alfa 1000 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De andere stoffen in dit middel zijn: L-histidine, polysorbaat 80, calciumchloridedihydraat, natriumchloride, sucrose, zoutzuur
Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder: 1000 IE lonoctocog alfa (400 IE/ml na reconstitutie)
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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Mag bij kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C) worden bewaard voor een eenmalige periode van 3 maanden.
Bewaar de injectieflacons in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

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

EU/1/16/1158/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AFSTYLA 1000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon met poeder 1000 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

AFSTYLA 1000 IE, poeder voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa
Voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen buitenverpakking 1500 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AFSTYLA 1500 IE
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa (recombinante stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

lonoctocog alfa 1500 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De andere stoffen in dit middel zijn: L-histidine, polysorbaat 80, calciumchloridedihydraat, natriumchloride, sucrose, zoutzuur
Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder: 1500 IE lonoctocog alfa (300 IE/ml na reconstitutie)
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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Mag bij kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C) worden bewaard voor een eenmalige periode van 3 maanden.
Bewaar de injectieflacons in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

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

EU/1/16/1158/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AFSTYLA 1500 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon met poeder 1500 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

AFSTYLA 1500 IE, poeder voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa
Voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen buitenverpakking 2000 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AFSTYLA 2000 IE
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa (recombinante stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

lonoctocog alfa 2000 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De andere stoffen in dit middel zijn: L-histidine, polysorbaat 80, calciumchloridedihydraat, natriumchloride, sucrose, zoutzuur
Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder: 2000 IE lonoctocog alfa (400 IE/ml na reconstitutie)
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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Mag bij kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C) worden bewaard voor een eenmalige periode van 3 maanden.
Bewaar de injectieflacons in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

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

EU/1/16/1158/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AFSTYLA 2000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon met poeder 2000 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

AFSTYLA 2000 IE, poeder voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa
Voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen buitenverpakking 2500 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AFSTYLA 2500 IE
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa (recombinante stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

lonoctocog alfa 2500 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De andere stoffen in dit middel zijn: L-histidine, polysorbaat 80, calciumchloridedihydraat, natriumchloride, sucrose, zoutzuur
Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder: 2500 IE lonoctocog alfa (500 IE/ml na reconstitutie)
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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Mag bij kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C) worden bewaard voor een eenmalige periode van 3 maanden.
Bewaar de injectieflacons in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

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

EU/1/16/1158/006

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AFSTYLA 2500 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD
Injectieflacon met poeder 2500 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

AFSTYLA 2500 IE, poeder voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa
Voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Kartonnen buitenverpakking 3000 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AFSTYLA 3000 IE
poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa (recombinante stollingsfactor VIII)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

lonoctocog alfa 3000 IE

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

De andere stoffen in dit middel zijn: L-histidine, polysorbaat 80, calciumchloridedihydraat, natriumchloride, sucrose, zoutzuur
Oplosmiddel: water voor injectie

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
1 injectieflacon met poeder: 3000 IE lonoctocog alfa (600 IE/ml na reconstitutie)
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

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
Mag bij kamertemperatuur (niet hoger dan 25 °C) worden bewaard voor een eenmalige periode van 3 maanden.
Bewaar de injectieflacons in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland

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

EU/1/16/1158/007

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

AFSTYLA 3000 IE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Injectieflacon met poeder 3000 IE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

AFSTYLA 3000 IE, poeder voor oplossing voor injectie
lonoctocog alfa
Voor intraveneus gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket injectieflacon oplosmiddel 2,5 ml en 5 ml

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2,5 ml [voor de reconstitutie van de sterktes 250/500/1000 IE]
5 ml [voor de reconstitutie van de sterktes 1500/2000/2500/3000 IE]

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
kartonnen doosje toedieningsset (binnenste doos)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Toedieningsset

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CSL Behring GmbH, D-35041 Marburg

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

13. BATCHNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

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
lonoctocog alfa (recombinante stollingsfactor VIII met één enkele keten)

Lees goed de hele bijsluiter voordat u of uw kind dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u **of uw kind** voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is AFSTYLA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u **of uw kind** dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is AFSTYLA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

AFSTYLA is een humaan (menselijk) stollingsfactor VIII-product dat geproduceerd wordt met DNA-recombinatietechniek. De werkzame stof in AFSTYLA is lonoctocog alfa.

AFSTYLA wordt gebruikt om bloedingen te behandelen en te voorkomen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Factor VIII is een eiwit dat nodig is bij de stolling van bloed. Patiënten met hemofilie A hebben een tekort aan die factor, waardoor hun bloed niet zo snel stolt als het zou moeten en ze hebben een verhoogde bloedingsneiging. AFSTYLA werkt door het ontbrekende factor VIII te vervangen bij patiënten met hemofilie A, zodat hun bloed normaal kan stollen.

AFSTYLA kan worden gebruikt in alle leeftijdsgroepen.

2. Wanneer mag u of uw kind dit middel niet gebruiken en moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent of uw kind is allergisch voor AFSTYLA of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel (zie rubriek 6).
- U bent of uw kind is allergisch voor hamstereiwitten.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Traceerbaarheid
Het is belangrijk om het lotnummer van uw AFSTYLA bij te houden.
Dus elke keer dat u een nieuwe verpakking van AFSTYLA ontvangt, noteert u de datum en het lotnummer (dat op de verpakking staat na "Lot") en bewaart u deze informatie op een veilige plaats.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- Allergische reacties (overgevoeligheidsreacties) kunnen optreden. Het product bevat sporen van hamstereiwitten (zie ook 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?'). **Als er symptomen van allergische reacties optreden, moet u het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk stopzetten en contact opnemen met uw arts.** Uw arts zal u inlichten over de **vroege tekenen van allergische reacties.** Dit zijn onder andere netelroos, gegeneraliseerde huiduitslag (komt over het hele lichaam voor), beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, daling van de bloeddruk en anafylaxie (een ernstige allergische reactie die ernstige ademhalingsproblemen en duizeligheid veroorzaakt).
- De vorming van **remmers** (antistoffen) is een bekende complicatie die kan optreden bij behandeling met alle geneesmiddelen met factor VIII. Deze remmers verhinderen – vooral in grote aantallen – dat de behandeling goed werkt. U of uw kind zal dan ook zorgvuldig worden gecontroleerd op de vorming van remmers. Als uw bloeding of de bloeding van uw kind niet onder controle gehouden wordt met AFSTYLA, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- Als u of uw kind is verteld dat u een hartziekte heeft of een risico loopt op hartziekte, moet u uw arts of apotheker inlichten.
- Als een centraal veneuze katheter is gebruikt voor injectie van AFSTYLA moet uw arts rekening houden met het risico op complicaties zoals een lokale infectie, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel (trombose) in het bloedvat waar de katheter is ingevoerd. Uw arts moet dit met u bespreken.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?
Gebruikt u naast AFSTYLA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Zwangerschap en borstvoeding
- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.
- AFSTYLA mag tijdens de zwangerschap en bij borstvoeding uitsluitend worden toegediend als het duidelijk noodzakelijk is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
AFSTYLA heeft geen invloed op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

AFSTYLA bevat natrium
AFSTYLA bevat tot 35,0 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per flacon. Dit komt overeen met 1,8% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

AFSTYLA bevat polysorbaat 80
Dit geneesmiddel bevat 0,5 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 250 IE, 500 IE en 1000 IE en 1 mg polysorbaat 80 in elke flacon van 1500 IE, 2000 IE, 2500 IE en 3000 IE. Dit komt overeen met 0,2 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u of uw kind bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling moet gemonitord worden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van stollingsstoornissen.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

Dosering
De hoeveelheid AFSTYLA die u of uw kind moet nemen en de duur van de behandeling zijn afhankelijk van:
- de ernst van uw aandoening
- de plaats en de omvang van de bloeding
- uw klinische toestand en respons
- uw lichaamsgewicht

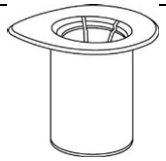
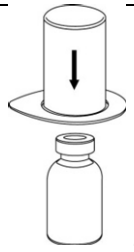
Volg de aanwijzingen die uw arts u geeft.

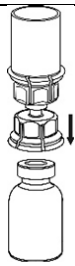
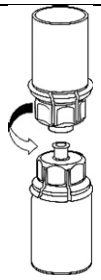
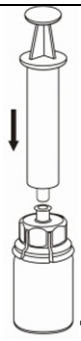
Reconstitutie (bereiding) en toediening

Algemene instructies
- Het mengen van het poeder met het oplosmiddel (vloeistof) en het opzuigen uit de flacon moet onder aseptische (steriele) omstandigheden gebeuren.
- AFSTYLA mag niet met andere geneesmiddelen of oplosmiddelen worden gemengd dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.
- De oplossing moet helder of licht opaalachtig zijn, geel tot kleurloos, d.w.z. er kan een schittering te zien zijn bij lichtinval, maar er mogen zich geen duidelijk zichtbare deeltjes in bevinden. Na filtreren of opzuigen (zie hieronder) moet de oplossing opnieuw worden gecontroleerd alvorens ze wordt toegediend. Gebruik de oplossing niet als ze zichtbaar troebel is of vlokken of losse deeltjes bevat.
- Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften en zoals uw arts u heeft gezegd.

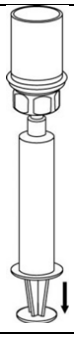
Reconstitutie (bereiding) en toediening
Zorg ervoor dat het AFSTYLA-poeder en het oplosmiddel op kamer- of lichaamstemperatuur zijn zonder de flacons te openen. U kunt dat doen door de flacons ongeveer een uur bij kamertemperatuur te laten staan of door de flacons enkele minuten in uw handen te houden.
Stel de flacons niet bloot aan een directe warmtebron. De flacons mogen niet boven lichaamstemperatuur worden gebracht (37 °C).

Verwijder voorzichtig het beschermende dopje van de flacons en reinig de blootgestelde rubberen stoppen met een alcoholdoekje. Laat de flacons drogen voor u de Mix2Vial-verpakking (dat het filter transfersysteem bevat) opent en volg de onderstaande instructies.

 1	1. Open de Mix2Vial door het dopje te verwijderen. Haal de Mix2Vial **niet** uit de blisterverpakking!
 2	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.

3	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.
 4	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.
 5	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.
6	6. Draai voorzichtig de productflacon waarop de transparante adapter is bevestigd rond, totdat het product geheel is opgelost. Niet schudden.
 7	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.

<u>Opzuigen en toediening</u>

 8	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	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.

Gebruik de meegeleverde toedieningsset voor veneuze punctie en steek de naald in een ader. Laat bloed tot achter in het buisje vloeien. Bevestig de spuit op het van een schroefdraad voorziene afsluiteinde van de venapunctieset. **Spuit de gereconstitueerde oplossing langzaam (op een manier die comfortabel is voor u, met een maximale injectiesnelheid van 10 ml/min) in de ader** volgens de instructies die uw arts u gegeven heeft. Zorg ervoor dat er geen bloed terechtkomt in de spuit met het product.

Controleer zelf op eventuele bijwerkingen, die meteen kunnen optreden. Als u bijwerkingen krijgt die verband kunnen houden met de toediening van AFSTYLA, dan moet de injectie worden stopgezet (zie ook rubriek 2).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar
AFSTYLA mag worden gebruikt bij kinderen en jongeren van alle leeftijden. Bij kinderen jonger dan 12 jaar kunnen hogere doses of frequentere injecties nodig zijn. Kinderen ouder dan 12 jaar kunnen dezelfde dosis gebruiken als volwassenen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?
Als u meer AFSTYLA heeft geïnjecteerd dan u zou mogen, breng uw arts dan op de hoogte.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?
Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem onmiddellijk de volgende dosis en ga door zoals uw arts u geadviseerd heeft.

Als u stopt met het gebruik van dit middel
Als u stop met het gebruik van AFSTYLA is het mogelijk dat u niet langer beschermd bent tegen bloedingen of kan een bestaande bloeding niet gestopt worden. Zet het gebruik van AFSTYLA niet stop zonder uw arts te raadplegen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop onmiddellijk met het gebruik van het geneesmiddel en neem contact op met uw arts als:
- **u symptomen van allergische reacties opmerkt**
  Allergische reacties kunnen de volgende symptomen omvatten: netelroos, gegeneraliseerde urticaria (jeukende huiduitslag over het hele lichaam), beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, lage bloeddruk en anafylaxie (een ernstige reactie die ernstige ademhalingsproblemen of duizeligheid veroorzaakt). Als die symptomen optreden, moet u het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk stopzetten en contact opnemen met uw arts.

- **u merkt dat het geneesmiddel niet meer goed werkt (bloeding is niet gestopt)**
  Bij kinderen die niet eerder zijn behandeld met geneesmiddelen met factor VIII vormen zich zeer vaak (bij meer dan 1 op de 10 patiënten) remmende antistoffen (zie rubriek 2), maar bij patiënten die eerder zijn behandeld met factor VIII (meer dan 150 behandelingsdagen) komt dit slechts soms voor (bij minder dan 1 op de 100 patiënten). Indien u of uw kind een remmer heeft ontwikkeld voor dit middel kan u aanhoudende bloedingen hebben. Als dit het geval is, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts.

Bijwerkingen die vaak optreden (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
- tintelingen of gevoelloosheid (paresthesie)
- huiduitslag
- koorts

Bijwerkingen die soms optreden (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)
- jeuk
- roodheid van de huid
- pijn op de injectieplaats
- koude rillingen
- opvlieger

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar
Er werden geen leeftijdsspecifieke verschillen in bijwerkingen waargenomen tussen kinderen, jongeren en volwassen.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen? Neem dan contact op met uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw uw arts of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.* Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
- Voordat het AFSTYLA-poeder gereconstitueerd wordt, mag het bij kamertemperatuur (lager dan 25 °C) worden bewaard voor een eenmalige periode van maximaal 3 maanden, binnen de houdbaarheidsdatum die op de dozen en de flacons gedrukt staat. Gelieve de datum waarop u AFSTYLA bij kamertemperatuur begint te bewaren op de doos van het product te noteren.
- Is het product eenmaal verwijderd uit de koelkast, dan mag het niet opnieuw in de koelkast bewaard worden.
- Niet in de vriezer bewaren.
- Bewaar de injectieflacon in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.
- Het gereconstitueerde product moet bij voorkeur onmiddellijk worden gebruikt.
- Als het gereconstitueerde product niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijd en bewaarcondities van de oplossing onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof is:
250 IE per injectieflacon; na bereiding met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 100 IE/ml van lonoctocog alfa.
500 IE per injectieflacon; na bereiding met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 200 IE/ml van lonoctocog alfa.
1000 IE per injectieflacon; na bereiding met 2,5 ml water voor injectie bevat de oplossing 400 IE/ml van lonoctocog alfa.
1500 IE per injectieflacon; na bereiding met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 300 IE/ml van lonoctocog alfa.
2000 IE per injectieflacon; na bereiding met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 400 IE/ml van lonoctocog alfa.
2500 IE per injectieflacon; na bereiding met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 500 IE/ml van lonoctocog alfa.
3000 IE per injectieflacon; na bereiding met 5 ml water voor injectie bevat de oplossing 600 IE/ml van lonoctocog alfa.

De andere stoffen in dit middel zijn:
L-histidine, polysorbaat 80, calciumchloridedihydraat, natriumchloride, sucrose, zoutzuur (voor pH-aanpassing).
Zie rubriek 2 “AFSTYLA bevat natrium en AFSTYLA bevat polysorbaat 80”.
Oplosmiddel: Water voor injectie.

Hoe ziet AFSTYLA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

AFSTYLA wordt geleverd als een wit tot lichtgeel poeder of brokkelige massa en helder, kleurloos oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

De gereconstitueerde oplossing moet helder of licht opaalachtig zijn, geel tot kleurloos, d.w.z. er kan een schittering te zien zijn bij lichtinval, maar er mogen zich geen duidelijk zichtbare deeltjes in bevinden.

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

Primaire verpakkingen

250 IE	Glazen injectieflacon met een rubberen stop, een oranje plastic schijf en een groen gestreepte aluminium dop
500 IE	Glazen injectieflacon met een rubberen stop, een blauwe plastic schijf en een groen gestreepte aluminium dop
1000 IE	Glazen injectieflacon met een rubberen stop, een groene plastic schijf en een groen gestreepte aluminium dop
1500 IE	Glazen injectieflacon met een rubberen stop, een turkooizen plastic schijf en een groen gestreepte aluminium dop
2000 IE	Glazen injectieflacon met een rubberen stop, een paarse plastic schijf en een groen gestreepte aluminium dop
2500 IE	Glazen injectieflacon met een rubberen stop, een lichtgrijze plastic schijf en een groen gestreepte aluminium dop
3000 IE	Glazen injectieflacon met een rubberen stop, een gele plastic schijf en een groen gestreepte aluminium dop

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

България
МагнаФарм България ЕАД
Тел: +359 2 810 3949

Česká republika
CSL Behring s.r.o.
Tel: + 420 702 137 233

Danmark
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Deutschland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84810

Eesti
CentralPharma Communications OÜ
Tel: +3726015540

Ελλάδα
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

España
CSL Behring S.A.

Lietuva
CentralPharma Communications UAB
Tel: +370 5 243 0444

Luxembourg/Luxemburg
CSL Behring NV
Tél/Tel: +32 15 28 89 20

Magyarország
CSL Behring Kft.
Tel.: 36 1 213 4290

Malta
AM Mangion Ltd.
Tel: +356 2397 6333

Nederland
CSL Behring BV
Tel: + 31 85 111 96 00

Norge
CSL Behring AB
Tlf: +46 8 544 966 70

Österreich
CSL Behring GmbH
Tel: +43 1 80101 1040

Polska
CSL Behring Sp.z o.o.

Tel: +34 933 67 1870

France
CSL Behring S.A.
Tél: + 33 –(0)-1 53 58 54 00

Hrvatska
Marti Farm d.o.o.
Tel: +385 1 5588297

Ireland
CSL Behring GmbH
Tel: +49 6190 75 84700

Ísland
CSL Behring AB
Sími: +46 8 544 966 70

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

Κύπρος
CSL Behring ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 7255 660

Latvija
CentralPharma Communications SIA
Tel: +371 6 7450497

Tel: +48 22 213 22 65

Portugal
CSL Behring Lda
Tel: +351 21 782 62 30

România
Prisum Healthcare S.R.L.
Tel: +40 21 322 0171

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

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

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

Sverige
CSL Behring AB
Tel: +46 8 544 966 70

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

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 eenfasige 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 het 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)**
Bloeding		
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.
Chirurgische ingreep		
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.
Grote chirurgische ingreep	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.

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