AFSTYLA

CSL Behring

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE
(Vitt eller gulaktigt pulver eller spröd massa och klar, färglös vätska)

Blödningshämmande: Blodkoagulationsfaktor VIII.

Aktiv substans:
Lonoktokog alfa

ATC-kod:
B02BD02

Läkemedel från CSL Behring omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
AFSTYLA pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE, 500 IE, 1000 IE, 1500 IE, 2000 IE, 2500 IE och 3000 IE

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 06/2022.

Indikationer

Behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd faktor VIII-brist).

AFSTYLA kan användas för alla åldersgrupper.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Känd allergisk reaktion mot hamsterproteiner.

Dosering

Behandlingen bör övervakas av en läkare med erfarenhet av behandling av hemofili.

Övervakning under behandling
Under behandlingen rekommenderas bestämning av faktor VIII -nivåerna som vägledning för att vid upprepade injektioner anpassa dos och doseringsintervall. Enskilda patienters svar på faktor VIII kan variera, uppvisa olika halveringstider och olika nivåer av s.k. recovery. Dos baserad på kroppsvikt kan behöva justeras hos underviktiga eller överviktiga patienter. I synnerhet när det gäller större kirurgiska ingrepp är en noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys (faktor VIII -aktivitet i plasma) absolut nödvändig.

Vid användning av ett in vitro tromboplastintids (aPTT)-baserat enstegs koagulationstest för bestämning av faktor VIII-aktiviteten i patientens blodprov kan faktor VIII-aktiviteten i plasma påverkas signifikant både av vilken sorts aPTT-reagens och av vilken referensstandard som används i analysen. Enligt Ph. Eur kan det också finnas signifikanta avvikelser mellan analysresultaten erhållna från ett aPTT-baserat enstegs koagulationstest och

kromogen analys. Detta är särskilt viktigt när man byter laboratorium och/eller reagens som används i analysen.

Faktor VIII-aktiviteten i plasma hos patienter som får AFSTYLA bör övervakas genom att använda antingen kromogen analys eller enstegs koagulationstest för att få vägledning i vilken dos som ska administreras och intervall för upprepade injektioner. Resultat från kromogen analys reflekterar den kliniska hemostatiska potentialen hos AFSTYLA mest korrekt och är att föredra. Resultat från enstegs koagulationstest undervärderar faktor VIII-aktivitetsnivån jämfört med resultat från kromogen analys med cirka 45 %. Om enstegs koagulationstest används, multiplicera resultatet med omvandlingsfaktorn 2 för att bestämma patientens faktor VIII -aktivitetsnivå.

Dosering

Substitutionsbehandlingens dos och varaktighet beror på svårighetsgraden på faktor VIII-bristen, blödningens lokalisation och omfattning samt på patientens kliniska tillstånd.

Antalet faktor VIII-enheter som administreras anges i Internationella Enheter (IE), vilket är relaterat till aktuell WHO-koncentratstandard för faktor VIII-produkter. Faktor VIII -aktiviteten i plasma anges antingen i procent (i förhållande till normal human plasma) eller företrädesvis i Internationella Enheter (i förhållande till en internationell standard för faktor VIII i plasma).

En Internationell Enhet (IE) faktor VIII-aktivitet är likvärdig med den mängd faktor VIII som finns i en ml normal human plasma.

Tilldelning av styrka bestäms med hjälp av kromogen substratanalys.
Faktor VIII-nivåer i plasma kan övervakas med hjälp av antingen kromogen substratanalys eller enstegs koagulationstest.

Behandling vid behov
Beräkningen av lämplig dos av faktor VIII baseras på det empiriska fyndet att 1 Internationell Enhet (IE) faktor VIII per kg kroppsvikt ökar faktor VIII-aktiviteten i plasma med 2 IE/dl.

Följande formel kan användas för att beräkna lämplig dos:
Dos (IE) = kroppsvikt (kg) x önskad ökning av faktor VIII (IE/dl eller % av normalvärdet) x 0,5 (IE/kg per IE/dl)

Dosen som administreras och doseringsintervallet bör alltid anpassas till den kliniska effekten i varje enskilt fall.

Vid följande blödningstillstånd bör faktor VIII-aktiviteten inte sjunka under den angivna aktivitetsnivån i plasma (i % av det normala eller IE/dl) inom tidsperioden ifråga. Följande tabell kan användas som vägledning för dosering vid blödningsepisoder och kirurgi:

Blödningsgrad / Typ av kirurgiskt ingrepp	**Lämplig faktor VIII-nivå (%) (IE/dl)**	**Doseringsintervall (timmar) / Behandlingsperiod (dagar)**
Blödning		
Tidig hemartros, muskelblödning eller oral blödning	20 - 40	Upprepa injektion var 12 till 24 timme. Minst 1 dag, tills blödningsepisoden,

		påvisad av smärta, upphört eller läkning uppnåtts.
Mer omfattande hemartros, muskelblödning eller hematom	30 - 60	Upprepa injektion var 12 till 24 timme under 3-4 dagar eller längre, tills smärta och akut rörelsebegränsning har hävts.
Livshotande blödningar	60 - 100	Upprepa injektion var 8 till 24 timme tills det kritiska tillståndet hävts.
Kirurgiska ingrepp		
Mindre kirurgiska ingrepp inklusive utdragning av tand	30 - 60	Injicera var 24 timme under minst 1 dag, tills läkning uppnåtts.
Större kirurgiska ingrepp	80 - 100 (pre- och postoperativt)	Upprepa injektionen var 8 till 24 timme tills adekvat sårläkning uppnåtts, fortsätt sedan behandlingen i ytterligare minst 7 dagar för att bibehålla faktor VIII-aktiviteten mellan 30 % till 60 % (IE/dl).

Profylax
Den rekommenderade startdosen är 20 till 50 IE/kg AFSTYLA administrerat 2 till 3 gånger i veckan. Behandlingsregimen kan justeras baserat på patientens svar.

Pediatrisk population
Den rekommenderade startdosen av AFSTYLA till barn (0 till < 12 år) är 30 till 50 IE per kg administrerat 2 till 3 gånger i veckan. För barn under 12 års ålder kan kortare doseringsintervall eller högre doser bli nödvändiga för att kompensera för högre clearance i denna åldersgrupp.

För ungdomar från 12 års ålder är doseringsrekommendationerna desamma som för vuxna (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre
Kliniska studier av AFSTYLA inkluderade inte personer över 65 års ålder.

Administreringssätt
För intravenös användning.

För instruktioner för beredning av läkemedlet före administrering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Den färdigberedda lösningen ska injiceras långsamt med en hastighet som är komfortabel för patienten, upp till högst 10 ml/min.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att förbättra spårbarheten hos biologiska läkemedel ska namn och batchnummer på den administrerade produkten tydligt noteras.

Överkänslighet

Allergiska överkänslighetsreaktioner kan förekomma med AFSTYLA. Produkten innehåller spår av hamsterprotein. Om symptom på överkänslighetsreaktioner förekommer, bör patienter rådas att omedelbart upphöra användning av läkemedlet och kontakta sin läkare. Patienter bör informeras om tidiga symtom på överkänslighetsreaktioner inklusive nässelutslag, generell urtikaria, tryckkänsla över bröstet, väsande andning, lågt blodtryck och anafylaxi.

För patienter som tidigare fått överkänslighetsreaktioner kan lämplig premedicinering övervägas.

Vid chocktillstånd ska gällande medicinsk standardbehandling för chock utföras.

Inhibitorer

Utveckling av neutraliserande antikroppar (inhibitorer) mot faktor VIII är en känd komplikation vid behandling av patienter med hemofili A. Dessa inhibitorer är vanligtvis IgG-immunoglobulin er riktade mot den prokoagulerande effekten hos faktor VIII, och kvantifieras i Bethesda-enheter (BE) per ml plasma med den modifierade metoden. Risken att utveckla inhibitorer är relaterad till sjukdomens allvarlighetsgrad samt exponering för faktor VIII, där risken är störst inom de 50 första exponeringsdagarna men fortsätter under hela livet även om risken är ovanlig.

Hur kliniskt relevant utvecklingen av inhibitorer är beror på inhibitorns titer, där låg titer utgör en lägre risk för otillräckligt kliniskt svar än hög titer.

I allmänhet bör alla patienter som behandlas med koagulationsfaktor VIII-produkter följas noggrant med avseende på utveckling av inhibitorer genom lämpliga kliniska observationer och laboratorietester. Om förväntade faktor VIII-nivåer i plasma inte uppnås, eller om blödningar inte kontrolleras trots adekvat dos, bör test för faktor VIII-inhibitorer utföras. Hos patienter med höga halter av inhibitorer är faktor VIII-behandlingen eventuellt inte effektiv och andra behandlingsalternativ bör därför övervägas. Behandling av sådana patienter ska ske under överinseende av läkare med erfarenhet av hemofili och faktor VIII-inhibitorer.

Övervakning genom laboratorietester

Om enstegs koagulationstest används, multiplicera resultatet med omvandlingsfaktorn 2 för att bestämma patientens faktor VIII -aktivitetsnivå (se avsnitt Dosering).

Kardiovaskulära händelser

Hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer kan substitutionsbehandling med faktor VIII öka den kardiovaskulära risken.

Kateterrelaterade komplikationer

Om en central venkateter (CVK) krävs, ska risken för CVK-relaterade komplikationer i form av lokala infektioner, bakteriemi och trombos på kateterstället beaktas.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller upp till 35,0 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,8 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Pediatrisk population

Listade varningar och försiktighetsåtgärder gäller både vuxna och barn.

Interaktioner

Inga interaktioner mellan humana koagulationsfaktor VIII-produkter och andra läkemedel har rapporterats.

Graviditet

Inga reproduktionsstudier på djur har utförts med faktor VIII. Eftersom hemofili A är så sällsynt hos kvinnor finns inga erfarenheter av användning av faktor VIII under graviditet och amning. Faktor VIII bör därför endast användas under graviditet och amning om det är klart indicerat.

Amning

Eftersom hemofili A är så sällsynt hos kvinnor finns inga erfarenheter av användning av faktor VIII under amning. Faktor VIII bör därför endast användas under amning om det är klart indicerat.

Trafik

AFSTYLA har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Överkänslighet eller allergiska reaktioner (som kan innefatta angioödem, brännande och stickande känsla vid injektionsstället, frossa, vallningar, generell urtikaria, huvudvärk, nässelutslag, hypotoni, letargi, illamående, rastlöshet, takykardi, tryck över bröstet, stickningar, kräkningar, väsande andningsljud) har observerats i sällsynta fall i samband med användning av faktor VIII -produkter och kan i vissa fall utvecklas till allvarlig anafylaxi (inklusive chock).

Neutraliserande antikroppar (inhibitorer) kan utvecklas hos patienter med hemofili A som behandlas med faktor VIII, inklusive AFSTYLA. Om sådana inhibitorer utvecklas kan det manifestera sig genom ett otillräckligt kliniskt svar. Om detta inträffar är rekommendationen att kontakta ett specialistcenter för hemofili.

Tabell med biverkningar

Tabellen nedan följer MedDRA-klassificeringen av organsystem (SOC och föredragen termnivå). Frekvenserna i tabellen nedan observerades i avslutade kliniska studier med tidigare behandlade patienter med allvarlig hemofili A.

Frekvenser har utvärderats per patient enligt följande konvention: mycket vanliga (≥ 1/10); vanliga (≥ 1/100 till < 1/10); mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100); sällsynta (≥ 1/10000 till < 1/1000); mycket sällsynta (< 1/10000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Inhiberande FVIII-antikroppar	Mindre vanliga (PTPs) *

		Mycket vanliga (PUPs) *
Immunsystemet	Överkänslighet	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel Parestesi	Vanliga Vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag Erytem Pruritus	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber Smärta vid injektionsstället Frossa Värmekänska	Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga

* Frekvensen baseras på studier med alla FVIII-produkter, vilka inkluderade patienter med svår hemofili A. PTP = previously treated patients = patienter som har behandlats tidigare, PUPs = previously-untreated patients = patienter som inte har behandlats tidigare.

Pediatrisk population

Inga åldersspecifika skillnader i biverkningsreaktioner observerades mellan pediatriska och vuxna patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta

biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

I en klinisk studie upplevde en patient som fått mer än den dubbla förskrivna dosen av AFSTYLA yrsel, värmekänsla och klåda, vilket inte ansågs vara relaterat till AFSTYLA utan mer troligt orsakades av samtidig administrering av ett analgetikum.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

AFSTYLA (INN: lonoktokog alfa) är ett rekombinant humant protein som ersätter den saknade koagulationsfaktor VIII som är nödvändig för effektiv hemostas. AFSTYLA är en enkel polypeptidkedja med en förkortad B-domän vilket möjliggör en kovalent brygga som sammankopplar den tunga och lätta kedjan av faktor VIII. AFSTYLA har visats ha högre VWF-affinitet jämfört med fullängds rFVIII. VWF stabiliserar faktor VIII och skyddar den mot nedbrytning. Aktiverad AFSTYLA har en aminosyrasekvens som är identisk med endogen FVIIIa.

Farmakodynamisk effekt

Faktor VIII/von Willebrand-faktor komplexet består av två molekyler (faktor VIII och von Willebrand-faktor) med skilda fysiologiska funktioner. När faktor VIII infunderas i en patient

med hemofili binds denna till von Willebrand-faktor i patientens cirkulation. Aktiverad faktor VIII fungerar som co-faktor för aktiverad faktor IX, vilket accelererar omvandlingen av faktor X till aktiverad faktor X. Aktiverad faktor X omvandlar protrombin till trombin. Trombin i sin tur omvandlar fibrinogen till fibrin och ett koagel kan bildas.
Hemofili typ A är en x-kromosombunden ärftlig störning av blodkoagulationen som beror på sänkta nivåer av faktor VIII vilket leder till rikliga blödningar i leder, muskler och inre organ, antingen spontant eller som ett resultat av olycksfall eller kirurgiska ingrepp. Med substitutionsbehandling höjs plasmanivåerna av faktor VIII, vilket möjliggör en temporär korrigering av faktorbristen och korrigering av blödningstendensen.

Klinisk effekt och säkerhet

Vuxen- och ungdomspopulation 12-65 år
Studie 1001 fastställde effekt och säkerhet vid förebyggande av blödningar vid profylax, hemostatisk effekt vid kontroll av blödningar och under perioperativ vård. Studien rekryterade 175 tidigare behandlade patienter (12 till 65 år) med svår hemofili A (1 patient > 60 års ålder inkluderades) som ackumulerade totalt 14 306 exponeringsdagar med rVIII-SingleChain. Ingen patient utvecklade inhibitorer eller fick en anafylaktisk reaktion.

Profylax: 146 försökspersoner tilldelades profylaxbehandling (median årlig blödningsfrekvens (ABR), 1,14 (interkvartilavstånd: 0,0; 4,2)), 79 (54 %) tilldelades behandling 3 gånger i veckan och 47 (32 %) behandling 2 gånger i veckan. De patienter som stod på

profylax 2- och 3 gånger i veckan tilldelades mediandoser på 35 respektive 30 IE/kg per injektion, med en årlig medianförbrukning över alla profylaxregimer på 4283 IE/kg år.

Behandling av blödning: Av de 848 blödningshändelser som observerades under Studie 1001 kontrollerades 93,5 % med 2 eller färre injektioner. Mediandosen för att behandla en blödningsepisod var 34,7 IE/kg.

Perioperativ vård (kirurgisk profylax): Sammanlagt utfördes och bedömdes 16 större kirurgiska ingrepp hos 13 försökspersoner i Studie 1001. Den hemostatiska effekten av rVIII-SingleChain i kirurgisk profylax bedömdes som utmärkt eller bra vid samtliga operationer. Inga pediatriska patienter < 18 år inkluderades i den kirurgiska populationen.

Pediatrisk population < 12 år
Studie 3002 rekryterade totalt 84 tidigare behandlade patienter < 12 år (35 < 6 år och 49 6 till < 12 år). Studiedeltagarna ackumulerade totalt 5239 exponeringsdagar med rVIII-SingleChain. Ingen patient utvecklade inhibitorer eller fick en anafylaktisk reaktion.

Individanpassad profylax: Av de 81 patienter som stod på profylax (median ABR 3,69 (interkvartilavstånd 0,00; 7,20)) tilldelades 43 (53 %) behandling 2 gånger i veckan och 25 (31 %) behandling 3 gånger i veckan. Patienter som stod på profylax 2- och 3 gånger per vecka tilldelades mediandoser på 35 respektive 32 IE/kg per injektion med en årlig medianförbrukning över alla profylaxregimer på 4109 IE/kg år.

Behandling av blödning: Av de 347 blödningshändelser som observerades under Studie 3002 kontrollerades 95,7 % med 2 eller färre injektioner. Den mediandos som användes för att behandla en blödningshändelse var 27,6 IE/kg

Förlängningsstudie 3001 inkluderade 222 tidigare behandlade patienter (67 patienter <12 år). Genomsnittligt (SD) antal exponeringsdagar för tidigare behandlade patienter i denna studie var 341,9 (135.48). Totalt 212 patienter (95,5%) nådde >100 exponeringsdagar. Inga nya säkerhetssignaler eller säkerhetsproblem identifierades i denna förlängningsstudie.

Effektresultat var jämförbara med vad som rapporterats i tidigare studier.

Tidigare obehandlade patienter (PUP)
Studie 3001 inkluderade totalt 24 tidigare obehandlade patienter med en medianålder på 1,0 år (intervall: 0 till 5 år). Studiedeltagarna ackumulerade totalt 5909 exponeringsdagar med rVIII-SingleChain (genomsnitt (SD): 245,5 (161,56) exponeringsdagar).

Individanpassad profylax: Totalt 23 tidigare obehandlade patienter fick en profylaktisk behandling under studien (11 bytte från behandling vid behov). Under profylaktisk behandling var median årlig blödningsfrekvens (ABR) 1,84 (intervall: 0,0 till 23,6) och median årlig spontan blödningsfrekvens (AsBR) var 0,88 (intervall: 0,0 till 19,7).

Behandling av blödning: Av de 315 behandlade blödningshändelser som observerades (en större blödning) kontrollerades 88,9% med 2 eller färre injektioner.

Data på immuntoleransinduktion (ITI) har samlats in för patienter med hemofili A som har utvecklat FVIII-inhibitorer.

Notera att årlig blödningsfrekvens (ABR) inte är jämförbar mellan olika faktorkoncentrat och mellan olika kliniska studier.

Farmakokinetik

Vuxen population

Farmakokinetiken (PK) hos AFSTYLA utvärderades hos 81 tidigare behandlade vuxna patienter i åldern 18-60 år diagnosticerade med svår hemofili A med < 1 % faktor VIII, efter en intravenös injektion på 50 IE/kg.
PK-parametrarna baserades på faktor VIII-aktivitet i plasma, mätt med kromogen substratanalys (för skillnad i faktor VIII-aktiviteten bestämd genom ett enstegs koagulationstest, se avsnitt Dosering).
PK-profilen som erhölls 3 till 6 månader efter den initiala PK-bedömningen var jämförbar med PK-profilen som erhölls efter första dosen.
Farmakokinetiska parametrar efter en enstaka injektion av 50 IE/kg AFSTYLA – kromogen substratanalys:

PK-parametrar	**rVIII-SingleChain 50 IE/kg (N=81) Medel (CV%) Median (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*h/dl)	1960 (33,1) 1910 (932; 4090)
$t_{1/2}$ (h)	14,2 (26,0) 13,7 (7,54; 23,9)
MRT (h)	20,4 (25,8) 20,2 (10,8; 35,1)
CL (ml/h/kg)	2,90 (34,4) 2,67 (1,26; 5,79)
V_{ss} (ml/kg)	55,2 (20,8) 53,2 (32,4; 99,6)

IR = inkrementell recovery registrerat 30 minuter efter injektion; C_{max} = maximal koncentration, AUC_{0-inf} = arean under kurvan för faktor VIII-aktivitet över tid, extrapolerad till oändlighet; $t_{1/2}$ = halveringstid; MRT = mean residence time; CL = clearance justerad för kroppsvikt med N = 80; V_{ss} = distributionsvolym vid steady-state justerad för kroppsvikt. IR och C_{max} baslinjekorrigerades medan de övriga parametrarna inte baslinjekorrigerades med N=81.

Pediatrisk population

Farmakokinetiken (PK) hos AFSTYLA utvärderades i 10 tidigare behandlade ungdomar (12 till < 18 år) och 39 tidigare behandlade barn (0 till < 12 år) efter en intravenös injektion av en enkeldos på 50 IE/kg. Alla patienter hade blivit diagnosticerade med svår hemofili A med < 1 % faktor VIII.

PK-parametrarna baserades på faktor VIII-aktivitet i plasma, mätt med kromogen substratanalys (för skillnad i faktor VIII-aktiviteten bestämd genom ett enstegs koagulationstest, se avsnitt Dosering).

Jämförelse av farmakokinetiska parametrar efter ålderskategori efter en enstaka injektion av 50 IE/kg AFSTYLA – kromogen analys:

PK-parametrar	0 till < 6 år (N=20) Medel (CV%) Median (Min, Max)	6 till < 12 år (N=19) Medel (CV%) Median (Min, Max)	12 till < 18 år (N=10) Medel (CV%) Median (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*h/dl)	1080 (31,0) 985 (561; 2010)	1170 (26,3) 1120 (641; 1810)	1540 (36,5) 1520 (683; 2380)
$t_{1/2}$ (h)	10,4 (28,7) 10,1 (5,19; 17,8)	10,2 (19,4) 10,0 (6,92; 14,8)	14,3 (33,3) 13,5 (6,32; 23,8)
MRT (h)	12,4 (25,0) 13,0 (6,05; 17,9)	12,3 (16,8) 12,8 (8,22; 16,0)	20,0 (32,2) 18,6 (9,17; 31,7)
CL (ml/h/kg)	5,07 (29,6) 5,08 (2,52; 8,92)	4,63 (29,5) 4ç48 (2,79; 7,71)	3,80 (46,9) 3,31 (2,10; 7,32)
V_{ss} (ml/kg)	71,0 (11,8)	67,1 (22,3) 64,9 (44,3; 111)	68,5 (29,9) 62,0 (45,9; 121)

PK-parametrar	0 till < 6 år (N=20) Medel (CV%) Median (Min, Max)	6 till < 12 år (N=19) Medel (CV%) Median (Min, Max)	12 till < 18 år (N=10) Medel (CV%) Median (Min, Max)
	70,7 (57,3; 88,3)		

IR = inkrementell recovery registrerat 30 minuter efter injektion för patienter 12 till < 18 år och 60 minuter efter injektion för patienter 1 till < 12 år; C_{max} = maximal koncentration, AUC = arean under kurvan för faktor VIII-aktivitet över tid, extrapolerad till oändlighet; $t_{1/2}$ = halveringstid; MRT = mean residence time; CL = clearance justerad för kroppsvikt; V_{ss} = distributionsvolym vid steady-state justerad för kroppsvikt. IR och C_{max} baslinjekorrigerades medan de övriga parametrarna inte baslinjekorrigerades.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data visar inga speciella risker för människa baserat på konventionella studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxikologistudier med enstaka eller upprepade doser, lokal tolerans och trombogenicitet.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

AFSTYLA 250 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller nominellt 250 IE rekombinant, enkelkedjig koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Efter beredning med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 100 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller nominellt 500 IE rekombinant, enkelkedjig koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Efter beredning med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 200 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller nominellt 1000 IE rekombinant, enkelkedjig koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Efter beredning med 2,5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 400 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller nominellt 1500 IE rekombinant, enkelkedjig koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Efter beredning med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 300 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2000 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller nominellt 2000 IE rekombinant, enkelkedjig koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Efter beredning med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 400 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2500 IE pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller nominellt 2500 IE rekombinant, enkelkedjig koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Efter beredning med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 500 IE/ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 3000 IE, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Varje injektionsflaska innehåller nominellt 3000 IE rekombinant, enkelkedjig koagulationsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = lonoktokog alfa). Efter beredning med 5 ml vatten för injektionsvätskor innehåller lösningen 600 IE/ml rVIII-SingleChain.

Potensen (IE) fastställs med användning av Europeiska farmakopéns kromogena analys. Den specifika aktiviteten hos AFSTYLA är 7400 – 16 000 IE/mg protein.

AFSTYLA är en enkelkedjig rekombinant human faktor VIII som framställs i ovarieceller från kinesisk hamster (CHO). Den är en konstruktion där det mesta av B-domänen som finns i vildtyp, fullängd faktor VIII och 4 aminosyror av den angränsande sura a3-domänen har tagits bort (aminosyror 765 till 1652 hos faktor VIII av fullängd).

Den nyformade länken mellan den tunga och den lätta kedjan av faktor VIII introducerar ett nytt ställe för N-glykosylering. Eftersom stället för furinklyvning som finns i vildtyp faktor VIII mellan B-domänen och A3-domänen har tagits bort, uttrycks AFSTYLA som en molekyl bestående av en enkelkedja av faktor VIII.

Hjälpämne med känd effekt
AFSTYLA 250, 500 och 1000 IE (2,5 ml vätska)
Varje injektionsflaska innehåller 17,5 mg (0,76 mmol) natrium.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 och 3000 IE (5 ml vätska)
Varje injektionsflaska innehåller 35 mg (1,52 mmol) natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Pulver
L-histidin
Polysorbat 80
Kalciumkloriddihydrat
Natriumklorid
Sackaros

Vätska
Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel eller lösningsmedel än de som anges i avsnitt 2 och 6.5.

Miljöpåverkan

Ionoktokog alfa

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
3 år.

Efter beredning har kemisk och fysikalisk hållbarhet under användning påvisats i 48 timmar vid rumstemperatur (under 25 °C). Ur mikrobiologisk synpunkt ska läkemedlet användas omedelbart. Om det inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden vid användning användarens ansvar.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

AFSTYLA kan under en sammanhängande period på högst 3 månader och innan utgångsdatumet som anges på kartongen och injektionsflaskans etikett förvaras i rumstemperatur, vilken inte får överskrida 25 °C. När förpackningen väl har tagits ut ur kylskåpet får produkten inte sättas tillbaka i kylskåpet. Anteckna när förvaring i rumstemperatur påbörjades på produktens kartong.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

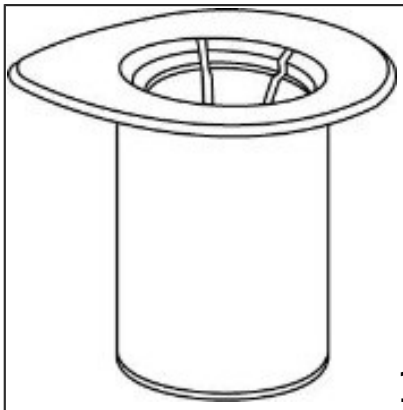
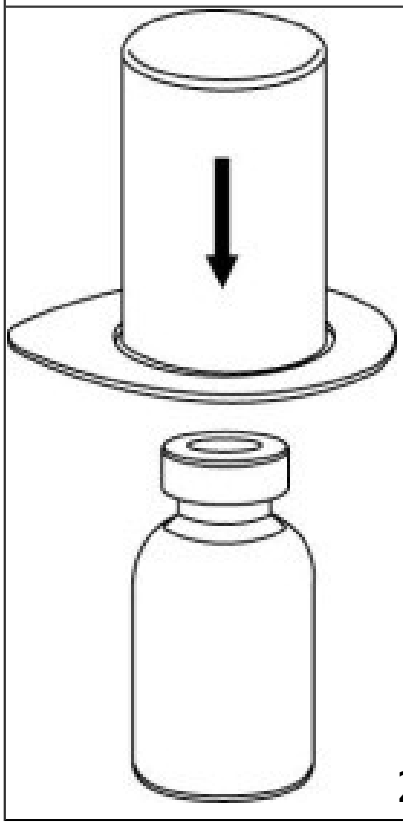
Allmänna instruktioner

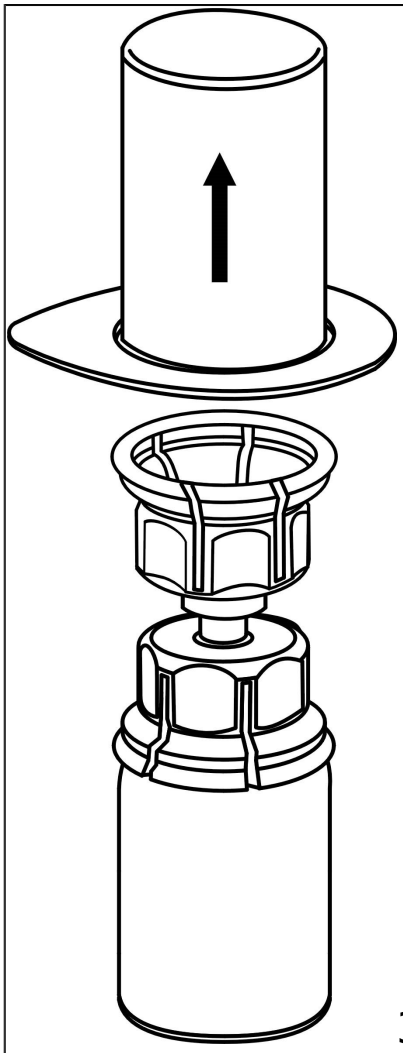
- Lösningen ska vara nästan färglös, klar eller lätt opalescent. Efter filtrering/uppdragning (se nedan) ska lösningen kontrolleras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning innan den administreras.

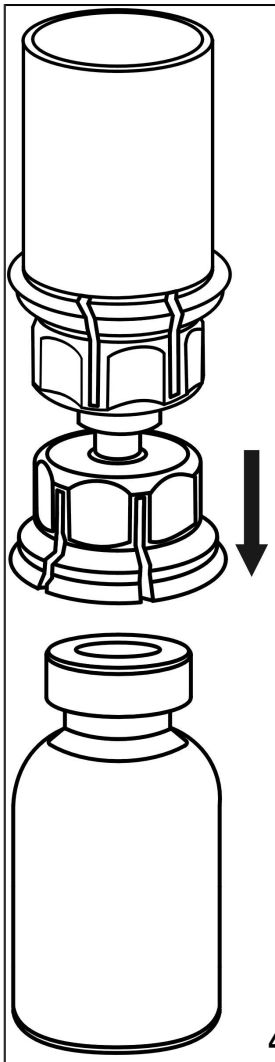
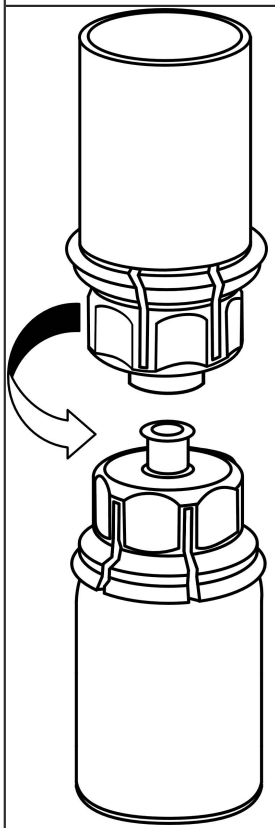
- Använd inte lösningar som ser grumliga ut eller lösningar som fortfarande innehåller flagor eller partiklar.
- Beredning och uppdragning måste göras under aseptiska förhållanden.

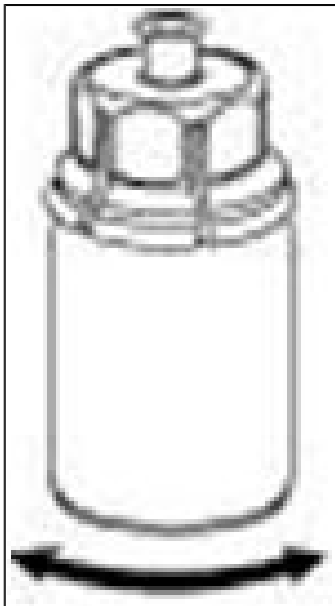
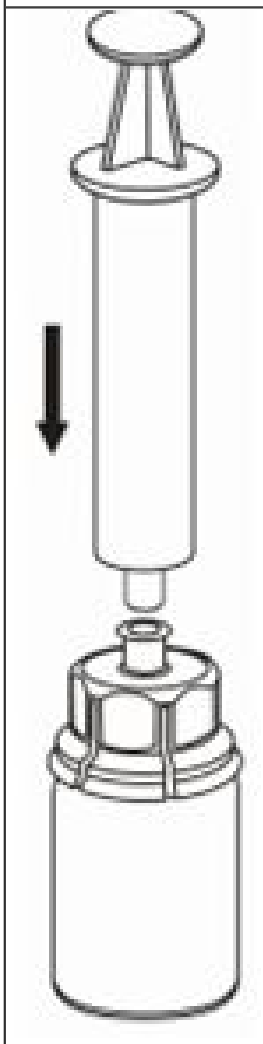
Beredning och administrering

Värm spädningsvätskan till rumstemperatur. Säkerställ att pulvrets och spädningsvätskans lock är avlägsnade och att propparna är behandlade med antiseptisk lösning och har torkat innan öppning av förpackningen.

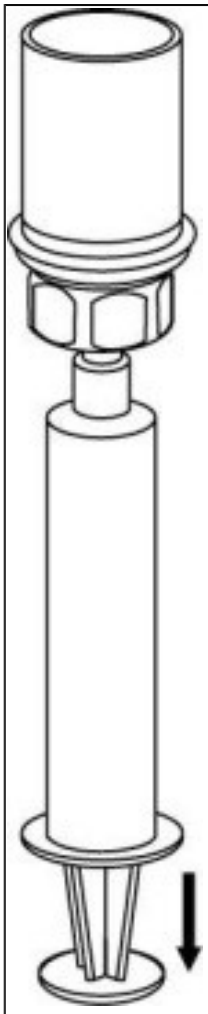
 1	1. Öppna Mix2Vial genom att dra av locket. Ta **inte** ut Mix2Vial ur blisterförpackningen!
 2	2. Placera **injektionsflaskan med spädningsvätska** på en plan, ren yta och håll fast flaskan stadigt. Ta Mix2Vial med blisterförpackningen och tryck ner spetsen på den **blå** adapterd elen **rakt ner** genom spädningsvätskans propp.

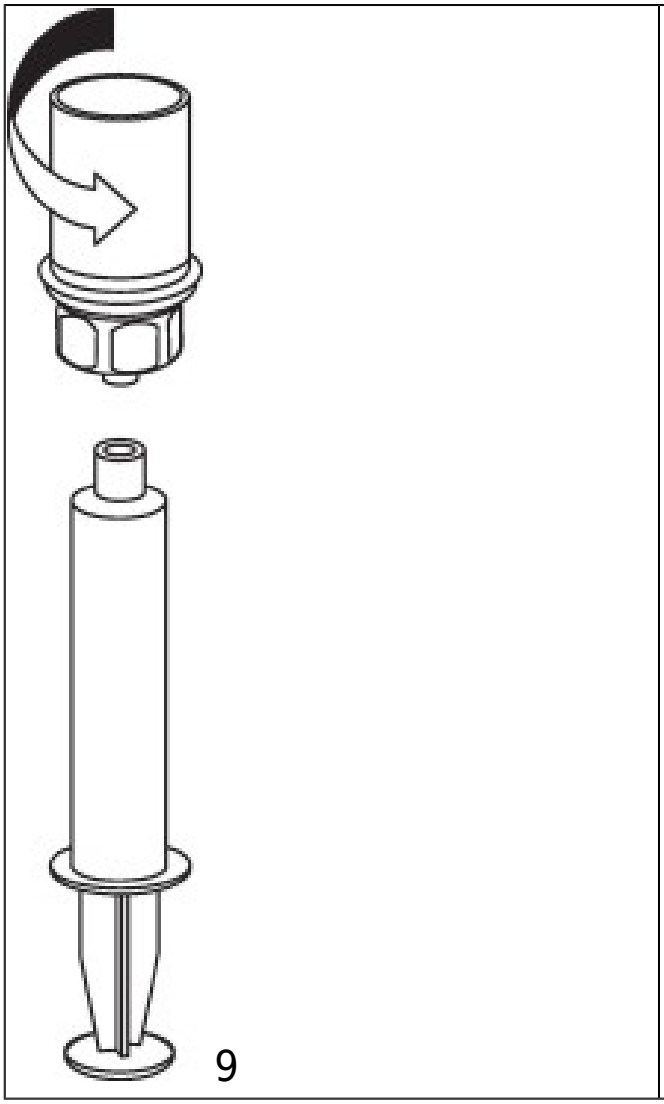
 3	3. Ta försiktigt bort blisterförpackningen från Mix2Vial-setet genom att ta tag om kanten och dra **rakt** upp. Se till att endast blisterförpackningen tas bort, inte Mix2Vial-setet.
	4. Ställ **injektionsflaskan med pulvret** på ett plant och fast underlag. Vänd vätskeflaskan med det fastsatta Mix2Vial-setet och tryck spetsen på den **transparenta** adapterdelen **rakt ner** genom pulverflaskans propp. Vätskan kommer automatiskt att rinna över till pulverflaskan.

 4	
 5	5. Fatta med ena handen tag i den del av Mix2Vial-setet där pulverflaskan sitter och fatta med den andra handen tag i den del där vätskeflaskan sitter och skruva försiktigt isär setet moturs i 2 delar. Kassera vätskeflaskan med den blå Mix2Vial-delen fastsatt.
	6. Rotera försiktigt injektionsflaskan med produkten

 6	med den fastsatta transparenta adaptern tills pulvret löst sig fullständigt. Skaka inte flaskan.
 7	7. Dra in luft i en tom, steril sprut a. Medan injektionsflaskan med produkt står rakt upp kopplas sprutan ihop med Luer-lock inpassningen på Mix2Vial-delen genom att skruva medurs. Sprut a in luft i flaskan.

Uppdragning och administrering

 8	8. Medan sprutkolven hålls intryckt, vänd flaskan upp och ned och dra in lösningen i sprutan genom att långsamt föra tillbaka kolven.
	9. När all lösning har förts över till sprutan, fatta ett fast tag om sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort den transparenta Mix2Vial-adaptern från sprutan genom att skruva isär den moturs.



9

Vid injektion av AFSTYLA bör medföljande administreringsset användas eftersom behandlingssvikt kan uppkomma på grund av att faktor VIII binder till insidan på viss injektionsutrustning.

Var noggrann med att inte få in något blod i sprutan med färdigberedd lösning, då det finns en risk att blodet kan koagulera i sprutan och fibrinkoagel därmed kan administreras till patienten.

Lösningen med AFSTYLA får inte spädas.

Den färdigberedda lösningen ska administreras genom en separat injektions-/infusionsslang genom långsam intravenös injektion, i en hastighet som är komfortabel för patienten, upp till maximalt 10 ml/min.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Vitt eller gulaktigt pulver eller spröd massa och klar, färglös vätska till injektionsvätska, lösning.

pH: 6,6-7,3

Osmolalitet: 500 – 600 mOsm/kg

Förpackningsinformation

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 250 IE Vitt eller gulaktigt pulver eller spröd massa och klar, färglös vätska
1 styck kombinationsförpackning, 1505:99, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 500 IE Vitt eller gulaktigt pulver eller spröd massa och klar, färglös vätska
1 styck kombinationsförpackning, 2963:74, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1000 IE Vitt eller gulaktigt pulver eller spröd massa och klar, färglös vätska
1 styck kombinationsförpackning, 5879:22, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 1500 IE Vitt eller gulaktigt pulver eller spröd massa och klar, färglös vätska
1 styck kombinationsförpackning, 8794:71, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2000 IE Vitt eller

gulaktigt pulver eller spröd massa och klar, färglös vätska
1 styck kombinationsförpackning, 11710:19, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 2500 IE Vitt eller gulaktigt pulver eller spröd massa och klar, färglös vätska
1 styck kombinationsförpackning, 14625:68, F, Övriga förskrivare: tandläkare
Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning 3000 IE Vitt eller gulaktigt pulver eller spröd massa och klar, färglös vätska
1 styck kombinationsförpackning, 17541:16, F, Övriga förskrivare: tandläkare