

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AFSTYLA 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

AFSTYLA 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

AFSTYLA 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

AFSTYLA 1500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

AFSTYLA 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

AFSTYLA 2500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

AFSTYLA 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

AFSTYLA 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 250 UI di fattore VIII ricombinante della coagulazione (rVIII) a catena singola (lonoctocog alfa). Dopo la ricostituzione con 2,5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 100 UI/mL di rVIII a catena singola.

AFSTYLA 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 500 UI di fattore VIII ricombinante della coagulazione (rVIII) a catena singola (lonoctocog alfa). Dopo la ricostituzione con 2,5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 200 UI/mL di rVIII a catena singola.

AFSTYLA 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1000 UI di fattore VIII ricombinante della coagulazione (rVIII) a catena singola (lonoctocog alfa). Dopo la ricostituzione con 2,5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 400 UI/mL di rVIII a catena singola.

AFSTYLA 1500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 1500 UI di fattore VIII ricombinante della coagulazione (rVIII) a catena singola (lonoctocog alfa). Dopo la ricostituzione con 5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 300 UI/mL di rVIII a catena singola.

AFSTYLA 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2000 UI di fattore VIII ricombinante della coagulazione (rVIII) a catena singola (lonoctocog alfa). Dopo la ricostituzione con 5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 400 UI/mL di rVIII a catena singola.

AFSTYLA 2500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 2500 UI di fattore VIII ricombinante della coagulazione (rVIII) a catena singola (lonoctocog alfa). Dopo la ricostituzione con 5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 500 UI/mL di rVIII a catena singola.

AFSTYLA 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene nominalmente 3000 UI di fattore VIII ricombinante della coagulazione (rVIII) a catena singola (lonoctocog alfa). Dopo la ricostituzione con 5 mL d'acqua per preparazioni iniettabili la soluzione contiene 600 UI/mL di rVIII a catena singola.

La potenza (UI) è determinata utilizzando il metodo cromogenico previsto dalla Farmacopea Europea. L'attività specifica di AFSTYLA è di 7400 - 16000 UI/mg di proteine.

AFSTYLA è un fattore VIII ricombinante umano a catena singola prodotto nelle cellule ovariche del criceto cinese (CHO). Si tratta di un costrutto depleto della maggior parte del dominio B presente nel fattore VIII naturale "wild-type" a lunghezza intera e dei 4 amminoacidi dell'adiacente dominio acido a3 (amminoacidi da 765 a 1652 del fattore VIII a lunghezza intera).

Il nuovo legame che si instaura tra la catena pesante e quella leggera del fattore VIII introduce un nuovo sito di N-glicosilazione. A seguito della delezione del sito di clivaggio della furina presente nel fattore VIII "wild-type" tra il dominio B ed il dominio a3, AFSTYLA risulta espresso come molecola di fattore VIII a catena singola.

Eccipiente con effetto noto:

AFSTYLA 250, 500 e 1000 UI (2,5 mL di solvente)
Ciascun flaconcino contiene 17,5 mg (0,76 mmol) di sodio.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 e 3000 UI (5 mL di solvente)
Ciascun flaconcino contiene 35 mg (1,52 mmol) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere o massa friabile di colore bianco o giallastro e solvente limpido e incolore per soluzione iniettabile.

pH: 6,6-7,3

Osmolalità: 500 – 600 mOsm/kg

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi del sanguinamento in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito del fattore VIII).

AFSTYLA può essere utilizzato in pazienti di tutti i gruppi di età.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve avvenire sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

Monitoraggio del trattamento

Si consiglia di procedere, in corso di trattamento, ad adeguata determinazione dei livelli di fattore VIII al fine di stabilire la dose da somministrare e la frequenza con cui ripetere le infusioni. La risposta al fattore VIII può variare da paziente a paziente e nei singoli pazienti si possono riscontrare diverse emivite e diversi livelli di recupero in vivo. Il dosaggio in base al peso corporeo potrà richiedere aggiustamenti posologici nei pazienti sotto o sovrappeso. In particolare

in caso di interventi chirurgici maggiori, è indispensabile un preciso ed attento monitoraggio della terapia sostitutiva mediante analisi della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Nel caso in cui l'attività del fattore VIII nei campioni ematici dei pazienti venga determinata mediante test one-stage *in vitro* per la determinazione del tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), i risultati possono essere alterati in maniera significativa sia dal tipo di reagente aPTT sia dallo standard di riferimento impiegati per l'esecuzione del test. Discrepanze significative possono emergere anche tra i risultati ottenuti mediante test aPTT one-stage e quelli ottenuti utilizzando il metodo cromogenico previsto dalla Farmacopea Europea. Ciò si rivela di particolare importanza nel caso in cui il test venga eseguito in un diverso laboratorio e/o con diversi reagenti.

L'attività plasmatica del fattore VIII nei pazienti in terapia con AFSTYLA deve essere monitorata tramite metodo cromogenico oppure tramite test di coagulazione one-stage per gestire la dose somministrata e la frequenza di ripetizione delle iniezioni. Il metodo cromogenico è da ritenersi quello di elezione, essendo quello meglio in grado di esprimere accuratamente il potenziale emostatico clinico di AFSTYLA. Rispetto a quelli ottenuti mediante metodo cromogenico, i risultati del test di coagulazione one-stage sottostimano, infatti, i livelli di attività del fattore VIII di circa il 45%. Nel caso in cui si impieghi il test di coagulazione one-stage, il risultato deve essere moltiplicato per un fattore di conversione di 2 al fine di determinare il livello di attività del fattore VIII del paziente.

Posologia

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla severità del deficit del fattore VIII, dalla sede e dall'entità del sanguinamento così come dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), unità di misura stabilite sulla base degli standard vigenti dell'OMS relativi ai prodotti concentrati a base di fattore VIII. L'attività plasmatica del fattore VIII viene espressa come percentuale (rispetto al plasma umano normale) o preferibilmente in UI (basate su uno standard internazionale relativo all'attività plasmatica del fattore VIII).

Una UI di attività del fattore VIII equivale alla quantità di fattore VIII presente in 1 mL di plasma umano normale.

La determinazione della potenza viene effettuata mediante metodo cromogenico.

I livelli di attività plasmatica del fattore VIII possono essere monitorati sia mediante metodo cromogenico che mediante test di coagulazione one-stage.

Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII è basato sull'evidenza empirica che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo incrementa l'attività plasmatica del fattore VIII di 2 UI/dL.

La dose richiesta viene determinata utilizzando la seguente formula:

dose (UI) = peso corporeo (kg) x incremento desiderato del fattore VIII (UI/dL o % di quello normale umano) x 0,5 (UI/kg per UI/dL).

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere orientate all'efficacia clinica nel singolo caso.

In presenza dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore VIII non dovrà mai scendere al di sotto del livello di attività plasmatica indicato (UI/dL o % di quello normale umano) nell'arco del corrispondente periodo. La tabella che segue può essere utilizzata come guida per la posologia in caso di episodi di sanguinamento ed interventi chirurgici:

| Grado di emorragia/tipo di intervento chirurgico | Livello di fattore VIII richiesto (%) (UI/dL) | Frequenza di dosaggio (ore)/durata della terapia (giorni) |
|---|--|--|
| <u>Emorragia</u> | | |
| Ematrosi precoce, sanguinamento intramuscolare o del cavo orale | 20 - 40 | Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore. Almeno 1 giorno, fino a risoluzione dell'episodio emorragico (in base al dolore) o ad avvenuta risoluzione. |
| Ematrosi più esteso, sanguinamento intramuscolare o ematoma | 30 - 60 | Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a risoluzione del dolore e della disabilità acuta. |
| Emorragie potenzialmente fatali | 60 - 100 | Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino alla scomparsa del rischio. |
| <u>Intervento chirurgico</u> | | |
| Chirurgia minore inclusa estrazione dentaria | 30 - 60 | Praticare infusione ogni 24 ore; almeno 1 giorno fino ad avvenuta risoluzione. |
| <u>Chirurgia maggiore</u> | 80 - 100 (pre- epostoperatorio) | Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino ad adeguata cicatrizzazione; quindi, proseguire la terapia almeno altri 7 giorni al fine di mantenere un livello di attività del fattore VIII compreso tra il 30% ed il 60% (UI/dL). |

Profilassi

Il regime posologico iniziale raccomandato è da 20 a 50 UI/kg di AFSTYLA somministrati 2 o 3 volte a settimana. Tale regime iniziale potrà subire aggiustamenti in funzione della risposta del paziente.

Popolazione pediatrica

Il regime posologico iniziale raccomandato nei bambini (da 0 a 12 anni di età) è da 30 a 50 UI di AFSTYLA per kg somministrati 2 o 3 volte a settimana. Nei bambini di età <12 anni possono essere necessari una maggiore frequenza di somministrazione o dosaggi più elevati al fine di far fronte ai più elevati livelli di *clearance* che si osservano nei pazienti appartenenti a questo gruppo di età.

Per gli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni, il dosaggio raccomandato è identico a quello raccomandato per gli adulti (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Gli studi clinici condotti con AFSTYLA non hanno incluso pazienti di età superiore a 65 anni.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso.

Per istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La preparazione ricostituita deve essere iniettata lentamente ad una velocità confortevole per il paziente e che, in ogni caso, non superi 10 mL/min.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Reazione allergica nota alle proteine di criceto.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Ipersensibilità

AFSTYLA può provocare l'insorgenza di reazioni da ipersensibilità di tipo allergico. Il prodotto contiene tracce di proteine di criceto. I pazienti devono essere informati che, in caso di comparsa di questi sintomi, devono interrompere immediatamente l'uso del medicinale e rivolgersi al medico. I pazienti devono essere informati circa i primi sintomi di reazione da ipersensibilità tra cui orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

Per quanto riguarda i pazienti che abbiano manifestato precedenti reazioni da ipersensibilità, occorrerà prendere in considerazione un adeguato pretrattamento.

In caso di shock devono essere attuate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono costituiti generalmente da immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII. Tale rischio risulta maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione, ma in casi meno frequenti permane per tutta la vita.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore. Gli inibitori a basso titolo incideranno in minor misura sul rischio di manifestare una risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Test di monitoraggio

In caso di esecuzione del test di coagulazione one-stage, moltiplicare il risultato per il fattore di conversione 2 al fine di determinare il livello di attività del fattore VIII del paziente (vedere paragrafo 4.2).

Eventi cardiovascolari

Nei pazienti con pregressi fattori di rischio cardiovascolare, la terapia sostitutiva con fattore VIII può incrementare il rischio cardiovascolare.

Complicanze catetere-correlate

Nel caso in cui si renda necessario l'uso di un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD), deve essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, come infezioni locali, batteriemia e trombosi in sede del catetere.

Contenuto di sodio

Questo medicinale può contenere fino a 35,0 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'1,8% dell'apporto massimo giornaliero di 2 g di sodio raccomandato dall'OMS per un adulto.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni d'uso elencate hanno validità sia per i pazienti adulti che per quelli in età pediatrica.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono state segnalate interazioni tra medicinali a base di fattore VIII ed altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

In considerazione della rara insorgenza di emofilia A nelle donne, non è disponibile alcuna esperienza relativa all'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento. Non sono stati effettuati studi sulla riproduzione negli animali con il fattore VIII.

Pertanto, il fattore VIII deve essere assunto durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

AFSTYLA non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede d'infusione, brividi, arrossamenti, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate raramente e possono talvolta degenerare in anafilassi severa (compreso lo shock) a seguito della somministrazione di prodotti a base di fattore VIII.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso AFSTYLA. L'eventuale presenza di inibitori si può manifestare come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella che segue è stata redatta nel rispetto dei criteri di classificazione per sistemi ed organi (SOC) MedDRA (livello di termine preferito). Le frequenze indicate nella tabella sottostante sono state osservate in studi clinici completati su pazienti precedentemente trattati affetti da emofilia A severa.

La frequenza di insorgenza delle reazioni avverse è stata valutata per ogni paziente in base alla seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); molto rara ($< 1/10\ 000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA | Reazioni avverse | Frequenza |
|--|-----------------------------|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Inibizione del fattore VIII | Non comune (PTP)* Molto comune (PUPs)* |

| | | |
|---|-----------------------------|------------|
| Disturbi del sistema immunitario | Ipersensibilità | comune |
| Patologie del sistema nervoso | Capogiro | comune |
| | Parestesia | comune |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Eruzione cutanea | comune |
| | Eritema | non comune |
| | Prurito | non comune |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Piressia | comune |
| | Dolore in sede di iniezione | non comune |
| | Brividi | non comune |
| | Sensazione di calore | non comune |

* La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza. PUPs = pazienti non trattati in precedenza.

Popolazione pediatrica

Non sono state osservate differenze specificamente correlate all'età tra pazienti in età pediatrica e pazienti adulti per quanto riguarda l'insorgenza di reazioni avverse.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale.

Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

In uno studio clinico completato un paziente a cui è stata somministrata una dose di AFSTYLA più che doppia rispetto a quella prescritta ha manifestato capogiro, sensazione di calore e prurito non considerati correlati a AFSTYLA ma più presumibilmente attribuibili alla co-somministrazione di un analgesico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: antiemorragici: fattore VIII della coagulazione.
Codice ATC: B02BD02

Meccanismo d'azione

AFSTYLA (lonoctocog alfa) è una proteina ricombinante umana che rimpiazza il fattore VIII della coagulazione mancante indispensabile per un'emostasi efficace. AFSTYLA è un polipeptide a catena singola con un dominio B troncato che permette di stabilire un legame covalente tra le catene pesanti e leggere del fattore VIII. AFSTYLA ha dimostrato una più alta affinità verso il fattore di von Willebrand rispetto al rVIII a lunghezza intera. Il fattore di von Willebrand stabilizza il fattore VIII e lo protegge dalla degradazione. AFSTYLA attivato ha una sequenza aminoacidica identica al fattore VIIIa endogeno.

Effetti farmacodinamici

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand è costituito da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con diverse funzioni fisiologiche. Infuso in un paziente emofiliaco, il fattore VIII si va a legare con il fattore di von Willebrand nel sistema circolatorio del paziente. Il fattore VIII attivato funge da cofattore del fattore IX attivato accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina, quindi converte il fibrinogeno in fibrina dando luogo alla formazione di un coagulo. L'emofilia A è una malattia ereditaria legata al cromosoma x caratterizzata da una grave insufficienza della coagulazione sanguigna dovuta alla presenza di ridotti livelli di fattore VIII e comportante profuso sanguinamento intrarticolare, intramuscolare o a carico degli organi interni, spontaneo o conseguente a trauma accidentale o chirurgico. La terapia sostitutiva determina un incremento dei livelli plasmatici di fattore VIII garantendo una temporanea correzione sia del deficit fattoriale sia della tendenza al sanguinamento.

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione adulta ed adolescente 12 - 65 anni di età

Lo "Studio 1001" ha determinato l'efficacia e la sicurezza nella prevenzione degli eventi di sanguinamento in regime di profilassi e l'efficacia emostatica nel controllo degli eventi di sanguinamento e nella gestione perioperatoria. Nello studio sono stati inclusi 175 pazienti (di età compresa tra 12 e 65 anni) precedentemente trattati affetti da emofilia A severa (è stato arruolato 1 paziente con età >60 anni) che hanno totalizzato complessivamente 14 306 giorni di esposizione (EDs) al rVIII a catena singola. Nessun paziente ha sviluppato inibitori o manifestato reazioni anafilattiche.

Profilassi: 146 pazienti sono stati sottoposti a profilassi (tasso annuo di sanguinamento -*Annualized bleeding rate, ABR*- medianopari a 1,14 (intervallo interquartile: 0,0 – 4,2): 79 pazienti (54%) sono stati assegnati a ricevere il trattamento 3 volte a settimana e 47 pazienti (32%) a riceverlo 2 volte a settimana. I pazienti in regime di profilassi 2 e 3 volte a settimana hanno ricevuto rispettivamente dosi mediane di 35 e 30 UI/kg per infusione con un consumo mediano annuo di 4 283 UI/kg anno tra tutti i regimi di profilassi.

Trattamento del sanguinamento: degli 848 eventi di sanguinamento osservati nel corso dello "Studio 1001", il 93,5% è stato controllato con 2 o meno infusioni. La dose mediana utilizzata per il trattamento degli episodi di sanguinamento è stata di 34,7 UI/kg.

Gestione perioperatoria (profilassi chirurgica): nel corso dello "Studio 1001", si sono eseguite e valutate 16 procedure chirurgiche maggiori su 13 pazienti. L'efficacia emostatica di rVIII a catena singola nella profilassi chirurgica è stata valutata eccellente o buona in tutte le procedure chirurgiche. Nessun paziente pediatrico con età < 18 anni è stato incluso nella popolazione chirurgica.

Popolazione pediatrica <12 anni di età

Lo "Studio 3002" ha incluso un totale di 84 pazienti precedentemente trattati di età < 12 anni (35 di età <6 anni e 49 di età tra 6 e 12 anni). I partecipanti allo studio hanno totalizzato complessivamente 5 239 giorni di esposizione a rVIII a catena singola. Nessun paziente ha sviluppato inibitori o manifestato reazioni anafilattiche.

Profilassi personalizzata: degli 81 pazienti in profilassi (ABR mediano pari a 3,69 (intervallo interquartile: 0,00 – 7,20), 43 (53%) sono stati assegnati a ricevere il trattamento con un regime di 2 volte a settimana e 25 (31%) a riceverlo con un regime di 3 volte a settimana. I pazienti in regime di profilassi 2 e 3 volte a settimana hanno ricevuto rispettivamente dosi mediane di 35 e 32 UI/kg per infusione con un consumo mediano annuo di 4109 UI/kg anno in tutti i regimi di profilassi.

Trattamento del sanguinamento: dei 347 eventi di sanguinamento osservati nel corso dello "Studio 3002", il 95,7% è stato tenuto sotto controllo con 2 o meno infusioni. La dose mediana utilizzata per il trattamento di un episodio di sanguinamento è stata di 27,6 UI/kg.

Nello “Studio 3001” di estensione sono stati arruolati 222 pazienti precedentemente trattati (PTPs), di cui 67 pazienti con età inferiore a 12 anni. La media (DS) del numero di EDs per PTPs in questo studio è stata di 341,9 (135,48). Un totale di 212 soggetti (95,5%) ha raggiunto un numero > 100 EDs. Non sono stati identificati nuovi segnali o problemi di sicurezza da questo studio di estensione.

I risultati di efficacia erano paragonabili a quanto riportato negli studi precedenti.

Pazienti non trattati in precedenza (PUPs)

Nello “Studio 3001” sono stati arruolati in totale 24 PUP con un'età mediana di 1,0 anno (intervallo: da 0 a 5 anni). I partecipanti allo studio hanno totalizzato complessivamente 5909 EDs con la somministrazione di rVIII a catena singola (media (DS): 245,5 (161,56) EDs).

Profilassi personalizzata: durante lo studio, un totale di 23 PUPs (11 provenienti dal regime on-demand) sono stati trattati in regime di profilassi. In profilassi, la mediana degli ABR è stata 1,84 (intervallo: da 0,0 a 23,6), la mediana degli AsBR è stata 0,88 (intervallo: da 0,0 a 19,7).

Trattamento del sanguinamento: dei 315 eventi emorragici trattati osservati (di cui un evento di sanguinamento maggiore), l'88,9% è stato controllato con 2 iniezioni o meno.

Sono stati raccolti dati sull'induzione dell'immunosoppressione (ITI) nei pazienti con emofilia A che hanno sviluppato inibitori contro il fattore VIII.

Si evidenzia che il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) non è comparabile tra i diversi concentrati di fattore e tra diversi studi clinici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Popolazione adulta

Le proprietà farmacocinetiche di AFSTYLA sono state valutate in 81 soggetti adulti precedentemente trattati, di età compresa tra 18 e 60 anni, con pregressa diagnosi di emofilia A severa e con <1% di fattore VIII, in seguito all'infusione endovenosa di 50 UI/kg.

I parametri farmacocinetici sono stati determinati sulla base dell'attività plasmatica del fattore VIII determinata mediante metodo cromogenico (per le discrepanze nell'attività del fattore VIII determinate mediante test di coagulazione one-stage, vedere paragrafo 4.2). Il profilo farmacocinetico determinato entro i 3 - 6 mesi successivi alla valutazione farmacocinetica iniziale è risultato paragonabile a quello identificato in seguito alla somministrazione della prima dose.

Parametri farmacocinetici determinati in seguito a singola infusione di 50 UI/kg di AFSTYLA- metodo cromogenico:

| Parametri farmacocinetici | rVIII a catena singola 50 UI/kg (N=81) media (CV%) mediana (Min - Max) |
|----------------------------------|---|
| IR (UI/dL)/(UI/kg) | 2,00 (20,8) 1,99 (0,868 - 2,90) |
| C _{max} (UI/dL) | 106 (18,1) 106 (62,4 - 151) |
| AUC _{0-inf} (UI*h/dL) | 1.960 (33,1) 1 910 (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 = recupero incrementale registrato 30 minuti dopo l'infusione; C_{max} = concentrazione massima, AUC_{0-inf} = area sottostante la curva dell'attività del fattore VIII nel tempo estrapolata dal tempo 0 ad infinito; t_{1/2} = emivita; MRT = tempo medio di permanenza; CL = *clearance* normalizzata per il peso corporeo con N=80; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario normalizzato per il peso corporeo. IR e C_{max} sono stati corretti rispetto al basale con n=81 mentre i restanti parametri non lo sono stati.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche di AFSTYLA sono state valutate in 10 adolescenti (di età compresa tra 12 e 18 anni) e 39 bambini (di età compresa tra 0 e 12 anni) precedentemente trattati in seguito all'infusione endovenosa di 50 UI/kg. Tutti i pazienti presentavano una pregressa diagnosi di emofilia A severa con <1% di fattore VIII.

I parametri farmacocinetici sono stati determinati sulla base dell'attività plasmatica del fattore VIII determinata mediante metodo cromogenico (per le discrepanze nell'attività del fattore VIII determinate mediante test di coagulazione one-stage, vedere paragrafo 4.2).

Confronto per categoria di età tra i parametri farmacocinetici determinati in seguito ad una singola infusione di 50 UI/kg di AFSTYLA - metodo cromogenico:

| Parametri farmacocinetici | da 0 a <6 anni (N=20) media (CV%) mediana (Min - Max) | da 6 a <12 anni (N=19) media (CV%) mediana (Min - Max) | da 12 a <18 anni (N=10) media (CV%) mediana (Min - Max) |
|----------------------------------|---|--|---|
| IR (UI/dL)/(UI/kg) | 1,60 (21,1) 1,55 (1,18 - 2,76) | 1,66 (19,7) 1,69 (0,92 - 2,35) | 1,69 (24,8) 1,76 (0,88 - 2,44) |
| C _{max} (UI/dL) | 80,2 (20,6) 78,6 (59,3 - 138) | 83,5 (19,5) 84,5 (46,4 - 117) | 89,7 (24,8) 92,4 (45,5 - 131) |
| AUC _{0-inf} (UI*h/dL) | 1 080 (31,0) 985 (561 - 2 010) | 1 170 (26,3) 1 120 (641 - 1 810) | 1 540 (36,5) 1 520 (683 - 2 380) |
| 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) 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 = recupero incrementale registrato 30 minuti dopo l'iniezione per soggetti di età compresa tra 12 e < 18 anni e 60 minuti dopo l'iniezione per soggetti di età compresa tra 1 e < 12 anni; C_{max} = concentrazione massima, AUC_{0-inf} = area sottostante la curva dell'attività del fattore VIII nel tempo estrapolata dal tempo 0 ad infinito; t_{1/2} = emivita; MRT = tempo medio di permanenza; CL = clearance normalizzata per il peso corporeo; V_{ss} = volume di distribuzione allo stato stazionario normalizzato per il peso corporeo. IR e C_{max} sono stati corretti rispetto al basale mentre i restanti parametri non lo sono stati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose singola e ripetuta, tollerabilità locale e trombogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

L-istidina

Polisorbato 80

Calcio cloruro diidrato

Sodio cloruro

Saccarosio

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, o solventi ad eccezione di quelli elencati nei paragrafi 2 e 6.5.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

È stato dimostrato che, una volta ricostituita, la soluzione rimane chimicamente e fisicamente stabile per 48 ore a temperatura ambiente (sotto i 25 °C). Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente.

Se non utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (ad una temperatura compresa tra 2°C e 8°C).

Non congelare. Conservare i flaconcini all'interno della confezione esterna per proteggere il medicinale dalla luce.

AFSTYLA può essere conservato a temperatura ambiente (non superiore a 25°C) per un periodo massimo di 3 mesi antecedente la data di scadenza riportata sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino. Una volta che il medicinale è stato tolto dal frigorifero, il medicinale non deve essere rimesso in frigorifero. Si prega di registrare l'inizio del periodo di conservazione a temperatura ambiente sulla confezione del medicinale.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

AFSTYLA 250 UI polvere e solvente per soluzione per iniettabile

Polvere (250 UI) in flaconcino da 6 mL (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto arancione (in plastica) e ghiera a righe verdi (in alluminio).

2,5 mL di solvente in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto (in plastica) e ghiera (in alluminio).

AFSTYLA 500 UI polvere e solvente per soluzione per iniettabile

Polvere (500 UI) in flaconcino da 6 mL (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto blu (in plastica) e ghiera a righe verdi (in alluminio).

2,5 mL di solvente in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto (in plastica) e ghiera (in alluminio).

AFSTYLA 1000 UI polvere e solvente per soluzione per iniettabile

Polvere (1000 UI) in flaconcino da 6 mL (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto verde (in plastica) e ghiera a righe verdi (in alluminio).

2,5 mL di solvente in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto (in plastica) e ghiera (in alluminio).

AFSTYLA 1500 UI polvere e solvente per soluzione per iniettabile

Polvere (1500 UI) in flaconcino da 10 mL (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto turchese (in plastica) e ghiera a righe verdi (in alluminio).

5 mL di solvente in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto (in plastica) e ghiera (in alluminio).

AFSTYLA 2000 UI polvere e solvente per soluzione per iniettabile

Polvere (2000 UI) in flaconcino da 10 mL (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto viola (in plastica) e ghiera a righe verdi (in alluminio).

5 mL di solvente in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto (in plastica) e ghiera (in alluminio).

AFSTYLA 2500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere (2500 UI) in flaconcino da 10 mL (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto grigio chiaro (in plastica) e ghiera a righe verdi (in alluminio).

5 mL di solvente in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto (in plastica) e ghiera (in alluminio).

AFSTYLA 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Polvere (3000 UI) in flaconcino da 10 mL (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto giallo (in plastica) e ghiera a righe verdi (in alluminio).

5 mL di solvente in flaconcino (vetro di tipo I) con tappo (di gomma), dischetto (in plastica) e ghiera (in alluminio).

Presentazioni

Una confezione da 250, 500 o 1000 UI contenente:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 2,5 mL di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 5 mL
- 1 set per l'iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

Una confezione da 1500, 2000, 2500 or 3000 UI contenente:

- 1 flaconcino di polvere
- 1 flaconcino con 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Una scatola interna contenente:

- 1 siringa monouso da 10 mL
- 1 set per l'iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

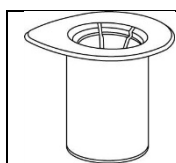
Istruzioni generali

- La soluzione deve essere pressochè incolore, limpida o leggermente opalescente. Dopo filtrazione/prelievo (vedere di seguito), la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente per l'eventuale presenza di particelle e cambiamento del colore, prima della somministrazione.
- Non utilizzare soluzioni visibilmente torbide o contenenti corpuscoli o depositi.
- Ricostituzione e prelievo devono avvenire in condizioni asettiche.


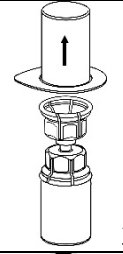
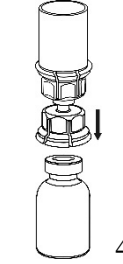
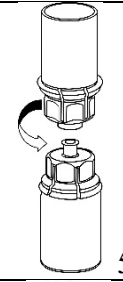

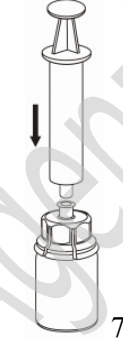
Ricostituzione e somministrazione

Portare il solvente a temperatura ambiente.

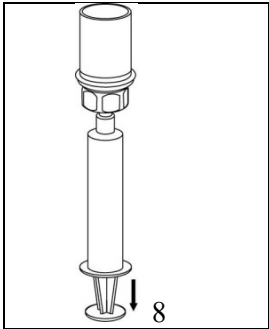
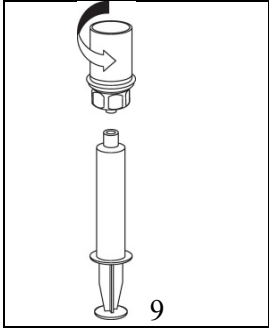
Accertarsi che le ghiera di protezione a strappo dei flaconcini con la polvere e con il solvente siano rimosse e che i tappi vengano disinfettati con una soluzione antisettica, attendendo che questa si sia asciugata prima di aprire la confezione del Mix2Vial.



1. Aprire il set Mix2Vial rimuovendo la sottile pellicola protettiva. **Non** estrarre il set Mix2Vial dalla confezione!

| | |
|--|--|
|  <p>2</p> | <p>2. Posizionare il flaconcino del solvente su di una superficie piana e pulita tenendolo ben saldo. Prendere quindi il set Mix2Vial assieme alla confezione che lo contiene e, premendo la punta dell'adattatore di colore blu verso il basso, perforare il tappo del flaconcino del solvente.</p> |
|  <p>3</p> | <p>3. Rimuovere con cura la confezione del set Mix2Vial afferrandola per il bordo e sfilandola verso l'alto, sincerandosi di rimuovere soltanto la confezione e non l'intero set Mix2Vial.</p> |
|  <p>4</p> | <p>4. Posizionare il flaconcino della polvere su di una superficie piana e stabile. Capovolgere il flaconcino del solvente collegato al set Mix2Vial e, spingendo la punta dell'adattatore trasparente verso il basso, perforare il tappo del flaconcino della polvere. Il solvente sarà automaticamente trasferito all'interno del flaconcino della polvere.</p> |
|  <p>5</p> | <p>5. Tenendo fermo con una mano il lato del prodotto del set Mix2Vial, afferrare con l'altra il lato del solvente e separare le due parti che compongono il set svitandole con cura in senso anti-orario. Smaltire il flaconcino del solvente con l'adattatore di colore blu del set Mix2Vial ad esso collegato.</p> |
|  <p>6</p> | <p>6. Ruotare delicatamente il flaconcino del prodotto con l'adattatore trasparente innestato fino a completa solubilizzazione del contenuto. Non agitare.</p> |
|  <p>7</p> | <p>7. Aspirare aria all'interno di una siringa sterile vuota. Tenendo il flaconcino del prodotto in posizione verticale, collegare la siringa al raccordo "Luer Lock" del set Mix2Vial avvitandola in senso orario. Iniettare aria all'interno del flaconcino del prodotto.</p> |

Prelievo e somministrazione

| | |
|---|---|
|  | 8. Tenendo premuto lo stantuffo della siringa, capovolgere il sistema ed aspirare la soluzione all'interno della siringa tirandone lentamente indietro lo stantuffo. |
|  | 9. Una volta aspirata la soluzione all'interno della siringa, tenendo ben saldo il corpo di quest'ultima (con lo stantuffo rivolto verso il basso), scollegare da essa l'adattatore trasparente del set Mix2Vial svitandolo in senso anti-orario. |

Per l'infusione di AFSTYLA devono essere utilizzati solo i dispositivi di somministrazione forniti in quanto può verificarsi un fallimento del trattamento in seguito all'assorbimento del fattore VIII da parte delle superfici interne di alcuni dispositivi di iniezione.

Si deve prestare attenzione affinché non entri sangue nella siringa riempita con il medicinale perché vi è il rischio che il sangue coaguli nella siringa e che, quindi, vengano somministrati al paziente dei coaguli di fibrina.

La soluzione di AFSTYLA non deve essere diluita.

La soluzione ricostituita deve essere somministrata lentamente per via endovenosa ad una velocità confortevole per il paziente, fino a un massimo di 10 mL/min, utilizzando una idonea linea di infusione separata.

Smaltire eventuali residui di medicinale inutilizzato o eventuali rifiuti in conformità alle norme vigenti in materia a livello locale.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO (I) DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/DI RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 04 Gennaio 2017

Data dell'ultimo rinnovo: 20 Agosto 2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Per informazioni dettagliate su questo prodotto medicinale vi invitiamo a visitare il sito dell'Agenzia Europea per i Medicinali all'indirizzo <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
GERMANIA

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).