CSL Behring

AFSTYLA 250 I.E. / 500 I.E. / 1000 I.E. / 1500 I.E. / 2000 I.E. / 2500 I.E. / 3000 I.E.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AFSTYLA 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

AFSTYLA 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

AFSTYLA 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominal 250 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 100 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominal 500 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 200 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominal 1000 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 400 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominal 1500 I.E rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 300 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominal 2000 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 400 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominal 2500 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 500 I.E./ml rVIII-SingleChain.

AFSTYLA 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Jede Durchstechflasche enthält nominal 3000 I.E. rekombinanten, einkettigen Blutgerinnungsfaktor VIII (rVIII-SingleChain, INN = Lonoctocog alfa). Nach Rekonstitution mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 600 I.E./ml rVIII-SingleChain.

Die Aktivität (I.E.) wird unter Verwendung des chromogenen Tests gemäß Europäischem Arzneibuch bestimmt. Die spezifische Aktivität von AFSTYLA beträgt 7 400 – 16 000 I.E./mg Protein.

AFSTYLA ist ein rekombinanter, einkettiger, humaner Blutgerinnungsfaktor VIII, der in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO) hergestellt wird. Bei AFSTYLA wurden im Vergleich zum Faktor VIII-Wildtyp ein Großteil der B-Domäne und 4 Aminosäuren der benachbarten sauren a3-Domäne (Aminosäuren 765-1 652) entfernt.

Die neu entstandene Verknüpfung zwischen der schweren und der leichten Kette des Faktors VIII führt zu einer neuen N-Glykosylierungsstelle. AFSTYLA wird als einkettiges Faktor-VIII-Molekül exprimiert, da die in dem Faktor VIII-Wildtyp vorhandene Furin-Spaltstelle zwischen der B-Domäne und der a3-Domäne entfernt wurde.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

AFSTYLA 250, 500 und 1000 I.E. (2,5 ml Lösungsmittel)
Jede Durchstechflasche enthält 17,5 mg (0,76 mmol) Natrium und 0,5 mg Polysorbat 80.

AFSTYLA 1500, 2000, 2500 und 3000 I.E. (5 ml Lösungsmittel)
Jede Durchstechflasche enthält 35 mg (1,52 mmol) Natrium und 1 mg Polysorbat 80.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.
Weißes oder leicht gelbes Pulver oder bröckelige Masse und klares, farbloses Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

pH: 6,6. – 7,3

Osmolalität: 500 – 600 mOsm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit AFSTYLA sollte unter der Aufsicht eines in der Hämophilie-Behandlung erfahrenen Arztes erfolgen.

Therapieüberwachung
Zur Festlegung der benötigten Dosis und Injektionshäufigkeiten werden geeignete Bestimmungen der Faktor VIII-Spiegel im Verlauf der Behandlung empfohlen. Das Ansprechen der jeweiligen Patienten auf Faktor VIII kann variieren, was sich an unterschiedlichen Halbwertszeiten und Recoveries zeigt. Die Dosierung auf Basis des Körpergewichts muss bei unter- oder übergewichtigen Patienten eventuell angepasst werden. Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (Faktor VIII-Aktivität im Plasma) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Bei Verwendung eines auf der Thromboplastinzeit (aPTT) basierenden einstufigen In-vitro-Gerinnungstests zur Bestimmung der Faktor VIII-Aktivität in Blutproben des Patienten, können die Ergebnisse der Faktor VIII-Aktivität sowohl von der Art des verwendeten aPTT-Reagenz als auch vom verwendeten Referenzstandard erheblich beeinflusst werden.
Es können signifikante Unterschiede in den Ergebnissen des aPTT-basierten einstufigen Gerinnungstests und des chromogenen Tests nach Ph. Eur. auftreten, was insbesondere beim Wechsel des Labors und/oder der Test-Reagenzien zu berücksichtigen ist.

Die Faktor VIII- Aktivität im Plasma von Patienten, die mit AFSTYLA behandelt werden, soll entweder unter Verwendung des chromogenen Substrat-Tests oder des einstufigen Gerinnungs-Tests überwacht werden um die Dosierung und Häufigkeit der Verabreichung festzulegen. Da die mit dem chromogenen Substrat-Test erhaltenen Ergebnisse sehr genau das klinische Gerinnungspotential von AFSTYLA darstellen, ist dieser Test zu bevorzugen.
Der einstufige Gerinnungstest zeigt gegenüber dem chromogenen Substrat-Test einen um 45 % niedrigeren Faktor VIII-Aktivitätsspiegel an. Sofern der einstufige Gerinnungstest verwendet wird, müssen die Werte mit einem Konversionsfaktor von 2 multipliziert werden, um die Faktor-VIII Aktivität des Patienten zu bestimmen.

Dosierung
Die Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad des Faktor VIII-Mangels, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Menge des verabreichten Blutgerinnungsfaktors VIII wird in Internationalen Einheiten (I.E.), entsprechend dem gegenwärtigen WHO-Konzentrat Standard für Faktor VIII-Produkte, angegeben. Die Faktor VIII-Aktivität im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf normales Humanplasma) oder vorzugsweise in Internationalen Einheiten (bezogen auf einen internationalen Standard für Faktor VIII im Plasma) angegeben.

Eine Internationale Einheit (I.E.) entspricht der Aktivität des Faktor VIII, der in 1 ml normalem Humanplasma enthalten ist.

Die Aktivität wird mit Hilfe des chromogenen Substrat-Tests bestimmt.
Plasma Faktor VIII-Spiegel können über den chromogenen Substrat-Test oder den einstufigen Gerinnungstest kontrolliert werden.

Bedarfsbehandlung
Die Berechnung der erforderlichen Faktor VIII-Dosis basiert auf dem empirischen Befund, dass die Gabe von 1 Internationalen Einheit (I.E.) Faktor VIII pro kg Körpergewicht die Faktor VIII-Aktivität im Plasma um 2 I.E/dl erhöht. Die benötigte Dosis wird mit folgender Formel berechnet:

Dosis (I.E.) = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor VIII-Anstieg (I.E/dl oder % der Norm) × 0,5 (I.E./kg pro I.E./dl)

Die Dosierung und die Häufigkeit der Anwendung sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren. Bei den folgenden Blutungsereignissen soll die Faktor VIII-Aktivität während des entsprechenden Zeitraums nicht unter den angegebenen Wert (in % der Norm oder I.E./dl) abfallen. Die unten stehende Tabelle dient als Empfehlung für die Dosierung bei Blutungsereignissen und chirurgischen Eingriffen.

Prophylaxe
Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt 20 – 50 I.E./kg AFSTYLA 2- bis 3-Mal wöchentlich. Die Dosierung kann je nach dem Ansprechen des Patienten angepasst werden.

Kinder und Jugendliche
Die empfohlene Anfangsdosierung bei Kindern (0 bis < 12 Jahre) beträgt 30 bis 50 I.E. AFSTYLA pro kg Körpergewicht 2 bis 3 Mal wöchentlich. Häufigere oder höhere Dosierungen können bei Kindern unter 12 Jahren erforderlich sein, um die höhere Clearance in dieser Altersgruppe zu berücksichtigen.

Jugendliche ab 12 Jahren erhalten die gleiche Dosierung wie Erwachsene (siehe Kapitel 5.2).

Ältere Menschen
An klinischen Studien mit AFSTYLA waren keine Patienten über 65 Jahren beteiligt.

Art der Anwendung
Zur intravenösen Anwendung.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Das rekonstituierte Produkt sollte mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit, bis maximal 10 ml/min, langsam injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der unter Kapitel 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bekannte allergische Reaktionen auf Hamsterprotein.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dokumentation der Anwendung
Um die Rückverfolgbarkeit von biologischen Arzneimitteln zu verbessern, sollten die Bezeichnung und Chargenbezeichnung des angewendeten Produktes eindeutig dokumentiert werden.

Überempfindlichkeit
Allergische Überempfindlichkeitsreaktionen sind bei der Anwendung von AFSTYLA möglich. Das Produkt enthält Spuren von Hamsterproteinen. Falls Symptome einer Überempfindlichkeit auftreten, sollten Patienten angewiesen werden, die Anwendung des Arzneimittels sofort zu unterbrechen und ihren Arzt aufzusuchen. Die Patienten sollen über frühe Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen informiert werden, wie z. B. quaddelartiger Hautausschlag, generalisierte Nesselsucht, Engegefühl in der Brust, pfeifendes Atemgeräusch, Hypotonie und Anaphylaxie.

Bei Patienten mit früheren Überempfindlichkeitsreaktionen sollte eine entsprechende Prämedikation in Betracht gezogen werden.

Schweregrad der Blutung/ Art des chirurgischen Eingriffs	**Benötigter Faktor VIII-Spiegel (%) (I.E./dl)**	**Häufigkeit der Dosierung (Stunden)/ Dauer der Behandlung (Tage)**
Blutung		
Frühe Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Blutungen in der Mundhöhle	20 – 40	Wiederholung der Injektion alle 12 bis 24 Stunden. Mindestens 1 Tag, bis die (durch Schmerzen erkennbare) Blutung gestillt bzw. Wundheilung erreicht ist.
Umfangreichere Hämarthrosen, Muskelblutungen oder Hämatome	30 – 60	Wiederholung der Injektion alle 12 bis 24 Stunden für 3 – 4 Tage oder länger, bis die Schmerzen und die akute Behinderung beseitigt sind.
Lebensbedrohliche Blutungen	60 – 100	Injektion alle 8 bis 24 Stunden wiederholen, bis die Gefährdung für den Patienten vorüber ist.
Chirurgische Eingriffe		
Kleinere Eingriffe einschließlich Zahnextraktion	30 – 60	Injektion alle 24 Stunden; mindestens 1 Tag, bis die Wundheilung erreicht ist.
Größere Eingriffe	80 – 100 (prä- und postoperativ)	Wiederholung der Injektion alle 8 bis 24 Stunden, bis ausreichende Wundheilung erreicht ist; dann für mindestens weitere 7 Tage einen Faktor VIII-Spiegel von 30 % – 60 % (I.E./dl) aufrechterhalten.

Im Falle eines Schocks sollen die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung beachtet werden.

Inhibitoren
Die Bildung neutralisierender Antikörper (Inhibitoren) gegen Faktor VIII ist eine bekannte Komplikation bei der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A. Diese Inhibitoren sind stets gegen die prokoagulatorische Aktivität von Faktor VIII gerichtete IgG-Immunglobuline, die in Bethesda-Einheiten (B.E.) pro ml Plasma mittels eines modifizierten Assays quantifiziert werden. Das Risiko, Inhibitoren zu entwickeln, korreliert mit dem Schweregrad der Erkrankung sowie der Exposition gegenüber dem Faktor VIII. Dieses Risiko ist innerhalb der ersten 50 Expositionstage am größten, bleibt aber während des gesamten Lebens weiterhin bestehen, obwohl es nur gelegentlich auftritt.

Die klinische Relevanz der Inhibitorentwicklung ist abhängig vom Titer des Inhibitors, wobei niedrigtitrige Inhibitoren ein geringeres Risiko eines ungenügenden klinischen Ansprechens aufweisen als solche mit hohem Titer.

Ganz allgemein sollten alle Patienten, die mit Blutgerinnungsfaktor VIII behandelt wurden, sorgfältig mittels klinischer Befunde und mit geeigneten Labortests hinsichtlich der Entwicklung von Inhibitoren überwacht werden. Wenn der erwartete Faktor-VIII-Spiegel nicht erreicht wird oder die Blutung nicht durch die Verabreichung einer geeigneten Dosis gestillt werden kann, sollte der Patient auf Faktor VIII-Hemmkörper hin untersucht werden. Bei Patienten mit hohen Inhibitorspiegeln kann die Faktor-VIII-Therapie unwirksam sein und es müssen andere Therapiemöglichkeiten in Betracht gezogen werden. Die Behandlung solcher Patienten sollte durch Ärzte erfolgen, die Erfahrung mit Hämophilie und mit Inhibitoren gegen Faktor-VIII haben.

Labortest zur Überwachung
Falls der einstufige Gerinnungstest verwendet wird, müssen die Ergebnisse mit einem Umrechnungsfaktor von 2 multipliziert werden, um die Faktor VIII-Aktivitätslevel des Patienten zu bestimmen (siehe Kapitel 4.2)

Kardiovaskuläre Ereignisse
Bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren, kann eine Substitutionstherapie mit Faktor VIII das kardiovaskuläre Risiko erhöhen.

Katheter-assoziierte Komplikationen
Wenn ein zentralvenöser Katheter (ZVK) erforderlich ist, sollte das Risiko von Katheter-assoziierten Komplikationen einschließlich lokaler Infektionen, Bakteriämie und Katheter-assoziierten Thrombosen berücksichtigt werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Natrium
Dieses Arzneimittel enthält bis zu 35,0 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,8 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g für einen Erwachsenen.

Polysorbat 80
Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche mit 250 I.E., 500 I.E. und 1000 I.E. sowie 1 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche mit 1500 I.E., 2000 I.E., 2500 I.E. und 3000 I.E., was bei allen Stärken einer Konzentration von 0,2 mg/ml entspricht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Kinder und Jugendliche
Die aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen gelten für Erwachsene, Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungen von Blutgerinnungsfaktor VIII Produkten vom Menschen mit anderen Arzneimitteln berichtet.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es wurden keine Reproduktionsstudien am Tier mit Faktor VIII durchgeführt. Aufgrund des seltenen Vorkommens der Hämophilie A bei Frauen gibt es keine Erfahrungen über die Anwendung von Faktor VIII während der Schwangerschaft und Stillzeit. Daher sollte Faktor VIII in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

AFSTYLA hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofiles
Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (z. B. Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Nesselsucht, Kopfschmerzen, quaddelartigen Hautausschlag, Hypotonie, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Engegefühl in der Brust, Zittern, Erbrechen oder Stridor) wurden unter der Behandlung mit Faktor VIII Produkten selten beobachtet und können sich in manchen Fällen zu schwerer Anaphylaxie (einschließlich Schock) entwickeln.

Bei Patienten mit Hämophilie A, die mit Faktor VIII, einschließlich AFSTYLA, behandelt werden, können sich neutralisierende Antikörper (Inhibitoren) entwickeln. Bei Auftreten solcher Inhibitoren kann sich dieser Zustand in einer unzureichenden klinischen Wirksamkeit manifesteren. In diesem Fall wird empfohlen, Kontaktmit einem auf Hämophilie spezialisierten Zentrum aufzunehmen.

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen
Die oben aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugte Begriffe). Die Frequenzen in der oben aufgeführten Tabelle wurden in abgeschlossenen klinischen Studien an vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A beobachtet.

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems	FVIII Inhibition	Gelegentlich (PTPs)* Sehr häufig (PUPs)*
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Häufig
	Taubheitsgefühl	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Ausschlag	Häufig
	Hautrötung	Gelegentlich
	Pruritus	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig
	Schmerzen an der Injektionsstelle	Gelegentlich
	Schüttelfrost	Gelegentlich
	Wärmegefühl	Gelegentlich

* Die Häufigkeit basiert auf Studien mit allen FVIII-Produkten, wozu auch Patienten mit schwerer Hämophilie A gehörten. PTPs = vorbehandelte Patienten, PUPs = zuvor unbehandelte Patienten.

Die Häufigkeiten gemäß MedDRA-Konvention der unerwünschten Wirkungen wurde pro Patient berechnet und nach folgender Konvention kategorisiert: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100); selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000); sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit und Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Kinder und Jugendliche
Es wurden keine altersbedingten Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen im Auftreten der Nebenwirkungen beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

In einer abgeschlossenen klinischen Studie litt ein Patient, der mehr als das Doppelte der vorgeschriebenen Dosis von AFSTYLA erhielt, unter Schwindel, Hitzegefühl und Juckreiz. Dies wurde aber nicht AFSTYLA, sondern der Ko-Medikation eines Schmerzmittels zugeschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor VIII.
ATC-Code: B02BD02

Wirkmechanismus
AFSTYLA (INN: Lonoctocog alfa) ist ein rekombinantes, humanes Protein, das den fehlenden Gerinnungsfaktor VIII, der zu einer wirkungsvollen Blutstillung benötigt wird, ersetzt. AFSTYLA ist ein einkettiges Polypeptid mit einer verkürzten B-Domäne-, die eine kovalente Verbindung der schweren und leichten Kette des Faktor VIII erlaubt. AFSTYLA weist eine höhere Affinität zum von Willebrand Faktor (vWF) auf im Vergleich zum Volllängen-rFVIII. VWF stabilisiert Faktor VIII und verhindert dessen Abbau. Aktiviertes AFSTYLA hat eine Aminosäuresequenz, die dem endogenen FVIIIa entspricht.

Pharmakodynamische Wirkungen
Der Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor-Komplex besteht aus zwei Proteinen (Faktor VIII und vWF) mit unterschiedlichen physiologischen Funktionen. Wird einem Hämophilie A-Patienten Faktor VIII injiziert, so bindet dieser im Blutkreislauf an den von-Willebrand-Faktor. Der aktivierte Faktor VIII wirkt als Cofaktor für den aktivierten Faktor IX und beschleunigt die Bildung von aktiviertem Faktor X aus Faktor X. Faktor X aktiviert Prothrombin zu Thrombin. Dieses setzt dann aus Fibrinogen Fibrin frei und die Gerinnselbildung kann erfolgen.
Hämophilie A ist eine geschlechtsspezifische erbliche Blutgerinnungsstörung aufgrund erniedrigter Faktor VIII-Spiegel. Dies führt, entweder spontan oder als Folge eines Unfalls oder chirurgischer Traumata, zu schweren Blutungen in Gelenke, Muskeln oder innere Organe. Durch eine Substitutionstherapie werden die Faktor VIII-Plasmaspiegel angehoben, wobei eine vorübergehende Korrektur des Faktor VIII-Mangels und Behebung der Blutungsneigung herbeigeführt wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Erwachsene und Jugendliche Altersgruppe von 12 bis 65 Jahren
Studie 1001 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit unter Prophylaxe zur Prävention von Blutungsereignissen, die hämostatische Wirksamkeit in der Kontrolle von Blutungsereignissen sowie während operativer Eingriffe. Die Studie umfasste 175 bereits vorbehandelte Patienten (12 bis 65 Jahre alt) mit schwerer Hämophilie A (1 Patient mit > 60 Jahre war eingebunden), die insgesamt 14 306 Expositionsta-

ge mit rVIII-SingleChain akkumulierten. Kein Patient entwickelte Hemmkörper oder zeigte eine anaphylaktische Reaktion

Prophylaxe:
Von den insgesamt 146 Teilnehmern unter Prophylaxebehandlung (mediane ABR, 1,14 (Interquantilbereich: 0,0, 4,2)) erhielten 79 (54 %) die dreimal wöchentliche Dosierung bzw. 47 (32 %) die zweimal wöchentliche Dosierung. Patienten unter Prophylaxe mit zwei- und dreimal wöchentlicher Gabe erhielten eine mediane Dosis von 35 und 30 I.E./kg pro Injektion. Das entspricht einem medianen jährlichen Verbrauch über alle Prophylaxe-Behandlungen von 4 283 I.E./kg im Jahr.

Behandlung von Blutungen:
Von den in Studie 1001 beobachteten 848 Blutungsereignissen konnten 93,5 % mit 2 oder weniger Injektionen kontrolliert werden. Die mediane der Dosis zur Behandlung von Blutungsepisoden betrug 34,7 I.E./kg.

Perioperative Prophylaxe:
Im Rahmen der Studie 1001 wurden insgesamt 16 schwere Operationen an 13 Teilnehmern durchgeführt und untersucht. Die hämostatische Wirksamkeit von rVIII-SingleChain wurde im Rahmen der chirurgischen Prophylaxe bei allen Operationen als ausgezeichnet oder gut beurteilt. Kein Teilnehmer < 18 Jahren war in die Operationsgruppe eingeschlossen.

Pädiatrische Altersgruppe < 12 Jahre
Die Studie 3002 umfasste insgesamt 84 vorbehandelte Patienten (im Alter von < 12 Jahren) (35 Patienten < 6 Jahre; 49 Patienten zwischen 6 und 12 Jahren). Die Studienteilnehmer erreichten insgesamt 5 239 Expositionstage mit rVIII-SingleChain. Kein Patient entwickelte Hemmkörper oder zeigte eine anaphylaktische Reaktion.

Individualisierte Prophylaxe:
Von insgesamt 81 Patienten unter Prophylaxe (mediane ABR 3,69 (Interquartilbereich: 0,00, 7,20)) erhielten 43 (53 %) eine zweimal wöchentliche Behandlung und 25 (31 %) Patienten eine dreimal wöchentliche Behandlung. Patienten unter Prophylaxe mit zwei- und dreimal wöchentlicher Gabe erhielten eine mediane Dosis von 35 und 32 I.E./kg pro Injektion. Das entspricht einem medianen jährlichen Verbrauch über alle Prophylaxe-Behandlungen von 4 109 I.E./kg im Jahr.

Behandlung von Blutungen:
Von den 347 Blutungsereignissen, die während der Studie 3002 beobachtet wurden, konnten 95,7 % mit zwei oder weniger Injektionen kontrolliert werden. Die mediane Dosis zur Behandlung eines Blutungsereignisses betrug 27,6 I.E./kg.

In die Verlängerungsstudie 3001 wurden 222 vorbehandelte Patienten (67 Patienten < 12 Jahre alt) eingeschlossen. Die durchschnittliche Anzahl (SD) der Expositionstage von PTPs in dieser Studie betrug 341,9 (135,48). Insgesamt erreichten 212 Teilnehmer (95,5 %) > 100 Expositionstage. In dieser Verlängerungsstudie wurden keine neuen Signale oder Bedenken bezüglich der Sicherheit identifiziert.

Die Ergebnisse waren bezüglich der Wirksamkeit vergleichbar mit denen aus früheren Studien.

Bisher unbehandelte Patienten (PUPs)
In die Studie 3001 wurden insgesamt 24 PUPs mit einem medianen Alter von 1,0 Jahr (Bereich: 0 bis 5 Jahre) eingeschlossen. Die Studienteilnehmer erreichten insgesamt 5 909 Expositionstage mit rVIII-SingleChain (durchschnittlich (SD): 245,5 (161,56) Expositionstage).

Individualisierte Prophylaxe: Insgesamt erhielten 23 PUPs während der Studie eine prophylaktische Behandlung (11 Teilnehmer wechselten von der On-Demand-Gruppe). Unter der Prophylaxe betrug die mediane ABR 1,84 (Bereich: 0,0 bis 23,6), die mediane AsBR betrug 0,88 (Bereich: 0,0 bis 19,7).

Behandlung von Blutungen: Von den 315 beobachteten Blutungsereignissen, die behandelt wurden (eine schwere Blutung), wurden 88,9 % mit 2 oder weniger Injektionen kontrolliert.

Daten zur Immuntoleranzinduktion (ITI) wurden von Patienten mit Hämophilie A erhoben, die Inhibitoren gegen FVIII entwickelten.

Zu beachten ist, dass die annualisierte Blutungsrate (ABR) zwischen verschiedenen Faktorkonzentraten und verschiedenen klinischen Studien nicht vergleichbar ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Erwachsene
Die Pharmakokinetik (PK) von AFSTYLA wurde nach einer intravenösen Injektion einer Einzeldosis von 50 I.E./kg an 81 vorbehandelten erwachsenen Patienten im Alter zwischen 18 und 60 Jahren, mit diagnostizierter schwerer Hämophilie A (< 1 % endogene FVIII Aktivität) erhoben. Die PK-Parameter stützten sich auf die durch den chromogenen Substrat-Test gemessene Plasmafaktor-VIII-Aktivität (für Abweichungen in der mit einstufigem Gerinnungstest gemessenen Faktor VIII-Aktivität – siehe Kapitel 4.2). Das 3 bis 6 Monate nach der initialen PK-Bewertung erhaltene PK-Profil war mit dem nach der ersten Dosis erhaltenen Profil vergleichbar.

Pharmakokinetische Parameter nach einer Einzelinjektion von 50 I.E./kg AFSTYLA – Chromogener Test:

PK Parameter	**rVIII-einkettig 50 I.E./kg (N = 81) Durchschnittlich (CV%) Median (Min,Max)**
IR (I.E./dl)/ (I.E./kg)	2,00 (20,8) 1,99 (0,868; 2,90)
C_{max} (I.E./dl)	106 (18,1) 106 (62,4; 151)
AUC_{0-inf} (I.E.*h/dl)	1 960 (33,1) 19 10 (932; 4 090)
$t_{1/2}$ (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 = inkrementelle Recovery 30 min nach Injektion; C_{max} = maximale Plasmakonzentration; AUC_{0-inf} = Fläche unter der Faktor VIII-Aktivität-Zeit-Kurve extrapoliert bis unendlich; $t_{1/2}$ = terminale Eliminationshalbwertszeit; MRT = Mittlere Verweildauer; CL = an das Körpergewicht angepasste Clearance mit N = 80; V_{ss} = an das Körpergewicht angepasste Volumenverteilung im Gleichgewicht (steady state).
IR und C_{max} sind Baseline korrigiert, während alle anderen Werte nicht Baseline-korrigiert sind mit N = 81

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik (PK) von AFSTYLA wurde an 10 vorbehandelten Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und 39 vorbehandelten Kindern (0 bis < 12 Jahre) nach einer intravenösen Einzelgabe von 50 I.E./kg bestimmt. Bei allen Patienten wurde zuvor schwere Hämophilie A diagnostiziert (< 1 % endogene Faktor VIII Aktivität).

Die PK-Parameter stützen sich auf die durch den chromogenen Substrat-Test ermittelte Faktor VIII-Aktivität (bezüglich der Diskrepanz zur Bestimmung mit einstufigem Gerinnungstest siehe Kapitel 4.2).

Vergleich der pharmakokinetischen Parameter innerhalb der angegebenen Altersklassen nach einer Einzelinjektion von 50 I.E. AFSTYLA/kg – Chromogener Test:

Siehe oben stehende Tabelle auf Seite 5

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität von Einzeldosen oder wiederholten Gaben, lokalen Verträglichkeit und Thrombogenität zeigen keine spezielle Gefährdung für Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver
L-Histidin
Polysorbat 80
Calciumchlorid Dihydrat
Natriumchlorid
Saccharose
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

Lösungsmittel
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungsmitteln gemischt werden, außer mit den in den Abschnitten 2 und 6.5 aufgeführten.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution wurde die chemische und physikalische Stabilität für 48 Stunden bei Raumtemperatur (unter 25 °C) gezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Pro-

PK Parameter	0 bis < 6 Jahre (N = 20) Durchschnittlich (CV%) Median (Min,Max)	6 bis < 12 Jahre (N = 19) Durchschnittlich (CV%) Median (Min,Max)	12 bis < 18 Jahre (N = 10) Durchschnittlich (CV%) Median (Min,Max)
IR (I.E./dl)/ (I.E./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} (I.E./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} (I.E.*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 = inkrementelle Recovery 30 min nach Injektion; C_{max} = maximale Plasmakonzentration; AUC_{0-inf} = Fläche unter der Faktor VIII-Aktivität-Zeit-Kurve extrapoliert bis unendlich; $t_{1/2}$ = Eliminationshalbwertszeit; MRT = Mittlere Verweildauer; CL = an das Körpergewicht angepasste Clearance; V_{ss} = an das Körpergewicht angepasste Volumenverteilung im Gleichgewicht (steady state).
IR und C_{max} sind Baseline korrigiert, während alle anderen Werte nicht Baseline-korrigiert sind

dukt sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten während der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C).

Nicht einfrieren. In der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

AFSTYLA kann bei Raumtemperatur, die 25 °C nicht übersteigen darf, einmalig für einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten innerhalb der auf dem Karton und dem Flaschenetikett angegebenen Haltbarkeitsfrist aufbewahrt werden. Nachdem das Produkt aus dem Kühlschrank entnommen wurde, darf es nicht in den Kühlschrank zurückgelegt werden. Notieren Sie bitte das Datum des Beginns der Raumtemperatur-Lagerung auf dem Produktkarton.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AFSTYLA 250 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver (250 I.E.) in einer 6 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer orangen Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).
2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver (500 I.E.) in einer 6 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer blauen Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).
2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver (1000 I.E.) in einer 6 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer grünen Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).
2,5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 1500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver (1500 I.E.) in einer 10 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer türkisen Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).
5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 2000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver (2000 I.E.) in einer 10 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer lila Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).
5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 2500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver (2500 I.E.) in einer 10 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer hellgrauen Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).
5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

AFSTYLA 3000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver (3000 I.E.) in einer 10 ml Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer gelben Scheibe (Kunststoff), und einer grün gestreiften Kappe (Aluminium).
5 ml Lösungsmittel in einer Durchstechflasche (Type I Glas) mit einem Stopfen (Gummi), einer Scheibe (Kunststoff), und einer Kappe (Aluminium).

Packungsgrößen
Eine Packung mit 250, 500 oder 1000 I.E. enthält:
1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit 2,5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze 5 ml
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

Eine Packung mit 1500, 2000, 2500 oder 3000 I.E. enthält:
1 Durchstechflasche mit Pulver
1 Durchstechflasche mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Eine innere Faltschachtel enthält:
1 Einmalspritze 10 ml
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 unsteriles Pflaster

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Hinweise
- Die Lösung sollte fast farblos, klar oder leicht opaleszent sein. Das rekonstituierte Produkt sollte nach der Filtration/Entnahme (siehe unten) vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden.
- Verwenden Sie keine sichtbar trüben Lösungen oder Lösungen, die Flocken oder Partikel aufweisen.
- Zubereitung und Entnahme müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Siehe obenstehende Tabelle auf Seite 6

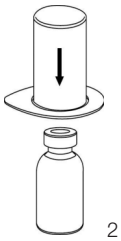
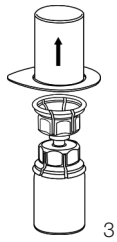
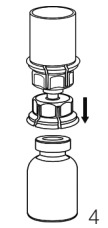
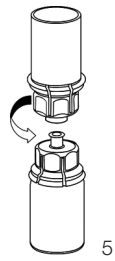
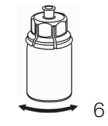
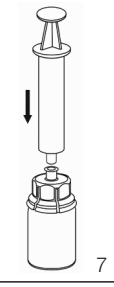
Zubereitung und Anwendung
Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel-und Pulverflaschen entfernen und die Stopfen mit einer antiseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.

Aufziehen der Lösung und Verabreichung

Siehe Tabelle (Punkt 8 + 9) auf Seite 7

Zur Injektion von AFSTYLA wird empfohlen, die mitgelieferten Anwendungssets zu verwenden, da sonst Behandlungsfehler als Folge der Anhaftung von Faktor VIII an der

Zubereitung und Anwendung

 1	1. Entfernen Sie das Deckpapier vom Mix2Vial. Das Mix2Vial **nicht** aus dem Blister entnehmen!
 2	2. Die **Lösungsmittelflasche** auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und die **blaue** Seite des Adapters voran **senkrecht** nach unten in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstechen.
 3	3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn **senkrecht** nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird.
 4	4. Die **Pulverflasche** auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn der **transparenten** Seite **senkrecht** nach unten in den Stopfen der Pulverflasche einstechen. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Pulverflasche über.
 5	5. Mit der einen Hand die Pulverseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungmittelflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.
 6	6. Die Pulverflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.
 7	7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Pulverflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden, indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt und die Luft in die Pulverflasche injizieren.

inneren Oberfläche einiger Injektionsbestecke auftreten können.

Sorgfältig darauf achten, dass kein Blut in die mit Produkt gefüllte Spritze gelangt, da ein Risiko besteht, dass das Blut in der Spritze gerinnt und dadurch dem Patienten Fibringerinnsel verabreicht werden.

Die AFSTYLA Lösung darf nicht verdünnt werden.

Die Lösung sollte über eine getrennte Injektions-/Infusionsleitung durch langsame intravenöse Injektion mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit, bis maximal 10 ml/min, injiziert werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

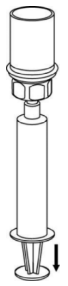
Datum der Erteilung der Zulassung:
04.01.2017
Datum der letzten Verlängerung:
20 August 2021

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Aufziehen der Lösung und Verabreichung

 8	8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.
 9	9. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange in ihrer Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial-Adapter gegen den Uhrzeigersinn abdrehen.