

Para adultos y niños con hemofilia A

# LLEGUE MÁS ALTO

con la protección  
duradera de AFSTYLA

Obtenga más información sobre  
la administración de dosis  
dos veces por semana\*

\*Aprobado por la Administración  
de Alimentos y Medicamentos  
(Food and Drug Administration,  
FDA) para la administración entre  
2 y 3 veces por semana.

Consulte la información importante de seguridad de  
la página 2 y la información de prescripción completa  
adjunta, incluida la información de producto del paciente.

**AFSTYLA**<sup>®</sup>  
Factor Antihemofílico  
(Recombinante), de Cadena Única

## CSL Behring

*un líder consolidado en  
trastornos de sangrado*

*Después de más de  
30 AÑOS*

*trabajando en trastornos  
de sangrado, CSL Behring  
sigue estando comprometido  
con desarrollar terapias  
innovadoras para las personas  
que las necesitan.*

## Información importante de seguridad

AFSTYLA se usa para tratar y controlar episodios de sangrado en personas con hemofilia A. Cuando se usa regularmente (profilaxis), AFSTYLA puede reducir la cantidad de episodios de sangrado y el riesgo de daño articular debido a sangrado. Su médico podría también administrarle AFSTYLA antes de los procedimientos quirúrgicos.

AFSTYLA se administra mediante inyección intravenosa en el torrente sanguíneo y puede autoadministrarse o ser administrada por un cuidador. Su proveedor de atención médica o centro de tratamiento de hemofilia le indicará cómo realizar una infusión. Siga cuidadosamente las instrucciones del profesional que emite la receta respecto del cronograma de dosis e infusiones, que se basa en su peso y la gravedad de su afección.

No use AFSTYLA si sabe que es alérgico a alguno de sus ingredientes o a las proteínas de hámster. Informe a su proveedor de atención médica si previamente tuvo una reacción alérgica a cualquier producto que contenga el factor VIII (FVIII) o le han informado que tiene inhibidores al FVIII, dado que AFSTYLA podría no funcionar para usted. Informe a su proveedor de atención médica sobre todas las afecciones y problemas médicos que tenga, así como todos los medicamentos que esté tomando.

Interrumpa de inmediato el tratamiento y comuníquese con su proveedor de atención médica si observa signos de una reacción alérgica, que incluye sarpullido o urticaria, picazón, opresión en el pecho o la garganta, dificultad para respirar, vahídos, mareos, náuseas o disminución de la presión arterial.

Su cuerpo puede producir anticuerpos, denominados inhibidores, contra el FVIII, que podrían impedir que AFSTYLA funcione apropiadamente. Es probable que deba ser evaluado periódicamente para detectar la presencia de inhibidores. Comuníquese con su proveedor de atención médica si el sangrado no se detiene después de recibir AFSTYLA.

En los ensayos clínicos, los mareos y las reacciones alérgicas fueron los efectos secundarios más frecuentes. Sin embargo, estos no son los únicos efectos secundarios posibles. Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los efectos secundarios que le causen molestias o que no desaparezcan.

**Consulte la información de prescripción completa adjunta, incluida la información de producto del paciente.**

Se le recomienda informar a la FDA los efectos secundarios negativos de los medicamentos recetados. Visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch) o llame al **1-800-FDA-1088**.

## La administración de dosis dos veces por semana puede significar menos infusiones cada semana\*

*AFSTYLA ofrece protección duradera con una opción de administración de dosis de dos veces por semana†*

**2**  
VEGES POR  
SEMANA

### Rango de dosis recomendado de AFSTYLA

- 20–50 UI/kg para adultos y adolescentes
- 30–50 UI/kg para niños (<12 años)

Hable con su médico para determinar la mejor dosis y cronograma de dosis para usted.

\*En comparación con la administración de dosis de 3 veces por semana.  
†Aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) para la administración entre 2 y 3 veces por semana.

**AFSTYLA®**  
Factor Antihemofílico  
(Recombinante), de Cadena Única

Llame a My Source<sup>SM</sup>  
para obtener información  
sobre los programas de  
apoyo financiero disponibles.

Hable con su Coordinador de  
atención de My Source de lunes  
a viernes de 8 A.M. a 8 P.M.  
hora del Este.

Llame al 1-800-676-4266  
Visite [AFSTYLA.com/support](http://AFSTYLA.com/support)



## Protección confiable que se adapta a su estilo de vida

### *Cero sangrados espontáneos (mediana de la TASE) independientemente de la edad o el cronograma de dosis*

- Demostrado en niños, adolescentes y adultos cuando reciben un tratamiento profiláctico con AFSTYLA
- La tasa anualizada de sangrado general (mediana de la TAS) total en adultos y adolescentes fue de 1.14, y 3.69 en niños.

### *¿De qué maneras diferentes se midieron los sangrados?*

- La tasa anualizada de sangrado espontáneo (TASE) describe la cantidad de sangrados espontáneos o sangrados que se producen sin una causa obvia, durante un año.
- La tasa anualizada de sangrado (TAS) describe la cantidad de sangrados que se producen durante un año debido a cualquier causa
- La tasa anualizada de sangrado en articulaciones (TASA) describe la cantidad de sangrados que se producen durante un año en una articulación

### *Información importante de seguridad*

AFSTYLA se usa para tratar y controlar episodios de sangrado en personas con hemofilia A. Cuando se usa regularmente (profilaxis), AFSTYLA puede reducir la cantidad de episodios de sangrado y el riesgo de daño articular debido a sangrado. Su médico podría también administrarle AFSTYLA antes de los procedimientos quirúrgicos.



## Protección contra sangrado demostrada para adultos y adolescentes con AFSTYLA dos veces por semana\*



### Adultos y adolescentes

- CERO** Sangrados espontáneos (mediana de la TASE)
- CERO** Sangrados anualizados (mediana de la TAS)
- CERO** Sangrado en las articulaciones (mediana de la TASA)

\*Aprobado por la FDA para la administración de dosis entre 2 y 3 veces por semana.

Consulte la información importante de seguridad de la página 2 y la información de prescripción completa adjunta, incluida la información de producto del paciente.

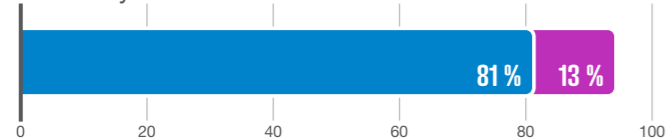
**AFSTYLA®**  
Factor Antihemofílico  
(Recombinante), de Cadena Única

Protección contra sangrado demostrada

## Tratamiento a demanda: Control de sangrado confiable cuando lo necesita

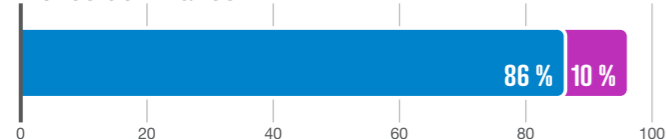
La mayoría de los sangrados se resolvieron con éxito con 1 infusión

Sangrados controlados efectivamente en personas de 12 años y más



■ 1 infusión  
■ 2 infusiones

Sangrados controlados efectivamente en personas de menos de 12 años



En el 6 % restante de los participantes que tenían más de 12 años de edad, los sangrados se controlaron con 3 o más infusiones. En niños menores de 12 años, el 3.5 % de los sangrados se controlaron con 3 o más infusiones. Un niño no tuvo ninguna respuesta.



## La seguridad de AFSTYLA se evaluó en el programa de ensayo clínico más grande sobre hemofilia A hasta la fecha

**CERO**  
INHIBIDORES

La seguridad de AFSTYLA se demostró en 258 niños, adolescentes y adultos tratados anteriormente a lo largo de 19,545 días de exposición.

- Se observaron cero inhibidores en las personas tratadas previamente.
- 14 de 258 participantes informaron un efecto secundario

En personas que recibieron tratamiento anteriormente

### Efectos secundarios más frecuentes

1.6 %	Reacción alérgica (hipersensibilidad)
0.8 %	Mareos

Una persona se retiró del ensayo debido a un efecto secundario (reacción alérgica).

Consulte la Información importante de seguridad de la página 2 y la información de prescripción completa adjunta, incluida la información de producto del paciente.

**AFSTYLA**<sup>®</sup>  
Factor Antihemofílico  
(Recombinante), de Cadena Única

## Cómo dura el AFSTYLA en el torrente sanguíneo

En AFSTYLA, las dos cadenas moleculares que componen el factor VIII están enlazadas por una unión fuerte para crear una molécula estable.

**Una unión sólida la protege en el torrente sanguíneo:** Debido a su forma, AFSTYLA se adhiere más firmemente a las proteínas sanguíneas que ayudan a protegerlo de que se rompa, lo que permite que dure más en el torrente sanguíneo.

Si se produce un sangrado, AFSTYLA se activa en el torrente sanguíneo para ayudar a crear un coágulo y detener el sangrado.

*Una unión sólida ayuda a que AFSTYLA dure*



### Información importante de seguridad

AFSTYLA se administra mediante inyección intravenosa en el torrente sanguíneo y puede autoadministrarse o ser administrada por un cuidador. Su proveedor de atención médica o centro de tratamiento de hemofilia le indicará cómo realizar una infusión. Siga cuidadosamente las instrucciones del profesional que emite la receta respecto del cronograma de dosis e infusiones, que se basa en su peso y la gravedad de su afección.

## Más tiempo por encima del 1 % puede significar más tiempo entre las dosis

### Un aumento en la semivida extiende el tiempo a un nivel de factor del 1 %

- La semivida de 14.2 horas de AFSTYLA ofrece una flexibilidad de la administración de la dosis de 2 o 3 veces por semana, según sus necesidades
  - Se ha estimado que la mediana del tiempo hasta la concentración mínima de la actividad del factor VIII total al 1 % es de entre 4 y 5 días, según la dosis y el método de extrapolación
  - La semivida de AFSTYLA en niños menores de 12 años fue de 10.3 horas

### ¿Qué es la semivida?

La semivida mide cuánto tiempo necesita el nivel de actividad de su factor infundido para caer un 50 %. Una semivida más prolongada significa que el fármaco está activo en su cuerpo durante más tiempo.



Consulte la Información importante de seguridad de la página 2 y la información de prescripción completa adjunta, incluida la información de producto del paciente.

**AFSTYLA®**  
Factor Antihemofílico  
(Recombinante), de Cadena Única

## Almacenamiento y administración simplificados

**Usted puede almacenar AFSTYLA a temperatura ambiente durante, como máximo, 3 meses (que no supere los 77 °F)**

Una vez almacenado a temperatura ambiente, no regrese el producto al refrigerador. Usted también puede almacenar AFSTYLA en el refrigerador (36 °F a 46 °F) hasta la fecha de vencimiento.








### Reconstituir AFSTYLA es rápido y sencillo

AFSTYLA usa el sistema de reconstitución y transferencia sin aguja de Mix2Vial®. Visite **AFSTYLA.com** para ver una demostración en video del sistema de Mix2Vial.

### Información importante de seguridad

No use AFSTYLA si sabe que es alérgico a alguno de sus ingredientes o a las proteínas de hámster. Informe a su proveedor de atención médica si previamente tuvo una reacción alérgica a cualquier producto que contenga el factor VIII (FVIII) o le han informado que tiene inhibidores al FVIII, dado que AFSTYLA podría no funcionar para usted. Informe a su proveedor de atención médica sobre todas las afecciones y problemas médicos que tenga, así como todos los medicamentos que esté tomando.

**AFSTYLA está disponible en 7 concentraciones de dosis**

Tamaño del relleno Indicador de color	Nominal Concentración
	250 UI de factor VIII de coagulación
	500 UI de factor VIII de coagulación
	1000 UI de factor VIII de coagulación
	1500 UI de factor VIII de coagulación
	2000 UI de factor VIII de coagulación
	2500 UI de factor VIII de coagulación
	3000 UI de factor VIII de coagulación



La imagen es ilustrativa y no una representación real del frasco.

## Comenzar a usar AFSTYLA es simple

**Cambiar es tan fácil como decir 1-2-3**

- 1 Descubra AFSTYLA y manténgase en contacto para obtener más información**

Visite **AFSTYLA.com**; solicite un **kit de descubrimiento AFSTYLA** gratuito e inscribese para recibir actualizaciones.

- 2 Hable con su médico acerca de AFSTYLA.**

Consulte si AFSTYLA y la administración dos veces por semana\* son una opción para usted. Inicie la conversación con la guía de temas a tratar que encontrará en **AFSTYLAguide.com**.

- 3 Acceda a My Source<sup>SM</sup> para obtener apoyo de CSL Behring**

Obtenga información sobre el **programa del ensayo gratuito de 30 días de AFSTYLA**, apoyo financiero y de copago, y **CSL Behring Assurance<sup>SM</sup>**, que le brinda disponibilidad de producto cuando hay un lapso en la cobertura de seguro.

\*Aprobado por la FDA para la administración entre 2 y 3 veces por semana.

**Consulte la Información importante de seguridad de la página 2 y la información de prescripción completa adjunta, incluida la información de producto del paciente.**

**Llame a My Source  
1-800-676-4266**

Hable con su Coordinador de atención de My Source para obtener más información, de lunes a viernes de 8 A.M. a 8 P.M., hora del Este.

**AFSTYLA<sup>®</sup>**  
Factor Antihemofílico  
(Recombinante), de Cadena Única

## AFSTYLA proporciona protección contra sangrado duradera cuando se administra dos veces por semana

AFSTYLA se estudió en 258 adultos, adolescentes y niños; el programa de ensayo clínico pivotal más grande sobre hemofilia A hasta la fecha.



Aprobado por la FDA para la administración entre 2 y 3 veces por semana.



Independientemente de la edad y el cronograma de dosis



En personas que recibieron tratamiento anteriormente

*Pregúntele a su médico si la administración de dosis dos veces por semana es adecuada para usted.*

### Información importante de seguridad

Interrumpa de inmediato el tratamiento y comuníquese con su proveedor de atención médica si observa signos de una reacción alérgica, que incluye sarpullido o urticaria, picazón, opresión en el pecho o la garganta, dificultad para respirar, vahídos, mareos, náuseas o disminución de la presión arterial.

### Consulte la Información importante de seguridad de la página 2 y la información de prescripción completa adjunta, incluida la información de producto del paciente.

AFSTYLA es fabricada por CSL Behring GmbH y distribuida por CSL Behring LLC. AFSTYLA® es una marca comercial registrada de CSL Behring Recombinant Facility AG. Biotherapies for Life® es una marca comercial registrada y CSL Behring Assurance™ y My Source™ son marcas de servicio de CSL Behring LLC. West Pharma. Services IL, Ltd. es el titular de los derechos de propiedad intelectual del video de Mix2Vial®. Mix2Vial® es una marca comercial registrada de West Pharma. Services IL, Ltd.

©2018 CSL Behring LLC 1020 First Avenue, PO Box 61501, King of Prussia, PA 19406-0901 EE. UU.  
www.CSLBehring.com www.AFSTYLA.com AFS-0257-AUG18

**AFSTYLA**®  
Factor Antihemofílico  
(Recombinante), de Cadena Única

## PUNTOS DESTACADOS DEL PROSPECTO

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar AFSTYLA de manera segura y efectiva. Vea la información completa del Prospecto para AFSTYLA.

**AFSTYLA®**, Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única  
Polvo liofilizado para solución inyectable intravenosa  
Aprobación Inicial de EE.UU.: 2016

### INDICACIONES Y USO

AFSTYLA®, Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única, es un factor antihemofílico, recombinante, indicado a adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del Factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado,
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado,
- Manejo perioperatorio del sangrado.

### Limitación de uso

AFSTYLA no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand (1).

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

**Solamente para uso intravenoso después de su reconstitución.**

- Cada frasco de AFSTYLA está etiquetado con la cantidad de Factor VIII recombinante en unidades internacionales (UI o unidad). Una unidad por kilogramo de peso corporal aumentará el nivel del Factor VIII por 2 UI/dL. (2.1)
- Los niveles de Factor VIII en el plasma se pueden monitorear por medio de un ensayo cromogénico o un ensayo de coagulación en una etapa, utilizados habitualmente en laboratorios clínicos de los EE.UU.. Si se utiliza el ensayo de coagulación en una etapa, multiplique el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del Factor VIII del paciente. (2.1, 5.3)

### Cómo calcular la dosis requerida: (2.1)

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento deseado de Factor VIII (UI/dL o \% del valor normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

### Profilaxis de Rutina: (2.1)

- Adultos y adolescentes ( $\geq 12$  años): El régimen inicial recomendado es de 20 a 50 UI por kg de AFSTYLA administrado de 2 a 3 veces por semana.
- Niños (<12 años): El régimen inicial recomendado es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administrado de 2 a 3 veces por semana. Se podrían necesitar dosis más frecuentes o más elevadas en niños de <12 años para compensar la depuración superior de este grupo etario.
- El régimen se puede ajustar según la respuesta del paciente.

### Manejo Perioperatorio: (2.1)

- Asegúrese de que se alcance y mantenga el nivel de actividad adecuado del Factor VIII.

### FORMA Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

AFSTYLA se encuentra disponible como un polvo liofilizado de color blanco o amarillo claro suministrado en frascos de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 o 3000 unidades internacionales (UI). (3)

### CONTRAINDICACIONES

No utilice en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad con peligro de muerte, que incluye la anafilaxia, a AFSTYLA o a sus excipientes, o a las proteínas de hámster. (4)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen la anafilaxia, son posibles. Si presentara algún síntoma, suspenda de inmediato AFSTYLA y administre el tratamiento adecuado. (5.1)
- Puede ocurrir que se formen anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII. Si no se logran los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma, o si el sangrado no se controla con una dosis adecuada, efectúe un ensayo que mida la concentración de inhibidores del Factor VIII. (5.2)
- Si se utiliza el ensayo de coagulación en una etapa, multiplique el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del Factor VIII del paciente. (5.3)

### REACCIONES ADVERSAS

**Las reacciones adversas más comunes informadas en los estudios clínicos (>0,5% de los sujetos) fueron mareo e hipersensibilidad. (6)**

**Para informar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con el Departamento de Farmacovigilancia de CSL Behring al 1-866-915-6958 o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o a [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

### USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Pediátrico: La depuración (según el peso corporal por kg) es superior en los pacientes pediátricos de 0 a <12 años. Se podría necesitar una dosificación más frecuente y/o más elevada. (8.4)

**Vea la sección 17 para Información de Asesoramiento para el Paciente y Etiquetado para el Paciente Aprobado por la FDA.**

**Revisado: Septiembre de 2017R**

## INFORMACIÓN COMPLETA DEL PROSPECTO: CONTENIDO\*

### 1 INDICACIONES Y USO

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Guías de Dosificación
- 2.2 Preparación y Reconstitución
- 2.3 Administración

### 3 FORMA Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

### 4 CONTRAINDICACIONES

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de Hipersensibilidad
- 5.2 Anticuerpos Neutralizantes
- 5.3 Pruebas de Laboratorio para Monitoreo

### 6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso Pediátrico
- 8.5 Uso Geriátrico

### 11 DESCRIPCIÓN

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de Acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad

### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 15 REFERENCIAS

### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\* No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información completa del Prospecto



# Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única

## Para Inyección Intravenosa, Polvo y Disolvente para Inyección

### 1 INDICACIONES Y USO

AFSTYLA®, Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única, es un factor antihemofílico, recombinante, indicado a adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del Factor VIII) para:

- Tratamiento a demanda y control de episodios de sangrado,
- Profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de episodios de sangrado,
- Manejo perioperatorio del sangrado.

#### Limitación de uso

AFSTYLA no está indicado para el tratamiento de la enfermedad de von Willebrand.

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Solamente para uso intravenoso después de su reconstitución.

#### 2.1 Guías de Dosificación

- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de Factor VIII, de la ubicación y extensión del sangrado, y de la condición clínica del paciente.
- Cada frasco de AFSTYLA especifica la cantidad real de actividad del Factor VIII en unidades internacionales (UI) según lo determinado por el ensayo cromogénico. Una UI corresponde a la actividad del Factor VIII contenida en 1 mililitro (mL) de plasma humano normal.
- Los niveles de Factor VIII en el plasma se pueden monitorear por medio de un ensayo cromogénico o un ensayo de coagulación en una etapa, utilizados habitualmente en laboratorios clínicos de los EE.UU.. Si se utiliza el ensayo de coagulación en una etapa, multiplique el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del Factor VIII del paciente [vea *Advertencias y Precauciones (5.3)*].

#### Cálculo de la Dosis Requerida

- El cálculo de la dosis requerida de Factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de Factor VIII por kg de peso corporal aumenta el nivel de Factor VIII en el plasma en 2 UI/dL. El aumento máximo esperado in vivo del nivel de Factor VIII expresado como UI/dL (o % del valor normal) se estima utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Incremento Estimado de Factor VIII (UI/dL o \% del valor normal)} = \frac{\text{Dosis Total (UI) / peso corporal (kg)} \times 2 \text{ (UI/dL por UI/kg)}}{\text{Dosis Total (UI) / peso corporal (kg)} \times 2 \text{ (UI/dL por UI/kg)}} \times 2 \text{ (UI/dL por UI/kg)}$$

La dosis para lograr un aumento máximo deseado in vivo del nivel de Factor VIII se puede calcular utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{Aumento Deseado de Factor VIII (UI/dL o \% del valor normal)} \times 0,5 \text{ (UI/kg por UI/dL)}$$

La cantidad de AFSTYLA que debe ser administrada y la frecuencia de la administración siempre debe estar orientada a la eficacia clínica en el caso individual.

#### Tratamiento a Demanda y Control de Episodios de Sangrado

En la Tabla 1 se proporciona una guía para la dosificación de AFSTYLA en el tratamiento y control de episodios de sangrado. Se debería considerar mantener una actividad del Factor VIII en el rango objetivo o por sobre el mismo.

**Tabla 1. Dosificación para Tratamiento a Demanda y Control de Episodios de Sangrado**

Tipo de Episodio de Sangrado	Nivel de Actividad de Factor VIII Requerido (% o UI/dL)	Frecuencia de las Dosis (horas)
<b>Leve</b> Hemartrosis sin complicaciones, sangrado menor del músculo o sangrado por la boca	20-40	Repetir la inyección cada 12-24 horas hasta que se resuelva el sangrado.
<b>Moderada</b> Sangrado muscular (excepto iliopsoas), hemartrosis o traumatismo leve	30-60	Repetir la inyección cada 12-24 horas hasta que se resuelva el sangrado.
<b>Grave/Con peligro de muerte</b> Hemorragia con compromiso de extremidades, intenso sangrado muscular (que incluye iliopsoas), sangrado intracraneal y retrofaringeo, fracturas o traumatismo craneal	60-100	Repetir la inyección cada 8-24 horas hasta que se resuelva el sangrado.

#### Profilaxis de Rutina

- Adultos y adolescentes (≥ 12 años): El régimen inicial recomendado es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administrado de 2 a 3 veces por semana.
- Niños (<12 años): El régimen inicial recomendado es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administrado de 2 a 3 veces por semana. Se podrían necesitar dosis más frecuentes o más elevadas en niños de <12 años para compensar la depuración superior de este grupo etario [vea *Farmacología Clínica (12.3)*].
- El régimen se puede ajustar según la respuesta del paciente.

#### Manejo Perioperatorio del Sangrado

En la Tabla 2 se proporciona una guía para la dosificación de AFSTYLA durante una cirugía (manejo perioperatorio del sangrado). Se debería considerar mantener una actividad del Factor VIII en el rango objetivo o por sobre el mismo.

**Tabla 2. Niveles Objetivo de la Actividad del Factor VIII para el Manejo Perioperatorio del Sangrado**






Tipo de Cirugía	Nivel de Actividad de Factor VIII Requerido (% o UI/dL)	Frecuencia de las Dosis (horas) / Duración de la Terapia (días)
<b>Leve</b> (que incluye extracción de dientes)	30-60	Repetir la inyección cada 24 horas por al menos 1 día, hasta que se logre la cicatrización.
<b>Grave</b> (intracraneal, intraabdominal, intratorácica o de reemplazo de articulaciones)	80-100	Repetir la inyección cada 8-24 horas hasta que se logre la cicatrización adecuada de la herida, y continuar con la terapia por al menos otros 7 días para mantener una actividad del Factor VIII de 30-60% (UI/dL).

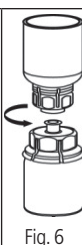
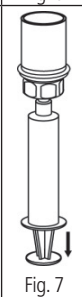

#### 2.2 Preparación y Reconstitución

- Reconstituya AFSTYLA utilizando la técnica aséptica con el diluyente provisto en el kit.
- Inspeccione visualmente la solución reconstituida por si hubiera partículas antes de su administración. La solución no debe contener partículas visibles. No la utilice si observa partículas.

Los procedimientos provistos en la Tabla 3 son lineamientos generales para la preparación y reconstitución de AFSTYLA.

**Tabla 3. Instrucciones para la Reconstitución de AFSTYLA**

1. Asegúrese de que el frasco de AFSTYLA y el frasco de diluyente estén a temperatura ambiente. Prepare y administre utilizando la técnica aséptica.	
2. Coloque el frasco de AFSTYLA, el frasco de diluyente y el juego de transferencia Mix2Vial® sobre una superficie plana.	
3. Retire las tapas rebatibles de los frascos de AFSTYLA y del diluyente. Limpie los tapones con el algodón estéril humedecido en alcohol provisto y deje secar los tapones antes de abrir el envase con el juego de transferencia Mix2Vial.	
4. Abra el envase con el juego de transferencia Mix2Vial retirando la tapa (Fig. 1). Deje el juego de transferencia Mix2Vial en el envase transparente.	
5. Coloque el frasco de diluyente sobre una superficie plana y sostenga el frasco firmemente. Sujete el juego de transferencia Mix2Vial junto con el envase transparente y empuje la punta de plástico en el extremo azul del juego de transferencia Mix2Vial con firmeza a través del centro del tapón del frasco del diluyente (Fig. 2).	
6. Retire con cuidado el envase transparente del juego de transferencia Mix2Vial. Asegúrese de levantar sólo el envase transparente, y no el juego de transferencia Mix2Vial (Fig. 3).	
7. Con el frasco de AFSTYLA bien colocado sobre una superficie plana, invierta el frasco del diluyente con el juego de transferencia Mix2Vial acoplado y empuje la punta de plástico del adaptador con firmeza a través del centro del tapón del frasco de AFSTYLA (Fig. 4). El diluyente se transferirá automáticamente al frasco de AFSTYLA.	
8. Con los frascos de diluyente y AFSTYLA aún acoplados al juego de transferencia Mix2Vial, haga girar suavemente el frasco de AFSTYLA para asegurarse de que AFSTYLA se disuelva completamente (Fig. 5). No agite el frasco.	

<p>9. Con una mano, sujete el lado de AFSTYLA del juego de transferencia Mix2Vial y con la otra mano sujete el lado azul del diluyente del juego de transferencia Mix2Vial y desensrosque el juego en dos partes. (Fig. 6).</p>	 <p>Fig. 6</p>
<p>10. Aspire aire en una jeringa vacía y estéril. Mientras el frasco de AFSTYLA se encuentra en posición vertical, gire la jeringa al juego de transferencia Mix2Vial. Inyecte aire en el frasco de AFSTYLA. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema y aspire el concentrado en la jeringa jalando lentamente el émbolo. (Fig. 7).</p>	 <p>Fig. 7</p>
<p>11. Ahora que el concentrado ha sido transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cilindro de la jeringa (manteniendo el émbolo hacia abajo) y desensrosque la jeringa del juego de transferencia Mix2Vial (Fig. 8).</p>	 <p>Fig. 8</p>
<p>12. Después de la reconstitución, infunda de inmediato o dentro de las 4 horas. El AFSTYLA reconstituido se puede almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 25°C (77°F), por hasta 4 horas. No lo congele. Protéjalo de la luz del sol directa.</p>	
<p>13. Registre el tratamiento: Retire la parte autoadhesiva de la etiqueta de cada frasco utilizado y péguela en el libro de registro/diario de tratamiento del paciente o escanee el frasco si registra la infusión de manera electrónica.</p>	
<p>14. Si la dosis requiere más de un frasco, utilice un juego de transferencia Mix2Vial® diferente y sin utilizar para cada frasco del producto. Repita el paso 10 para unir el contenido del frasco en una jeringa.</p>	

### 2.3 Administración

- Utilice la técnica aséptica cuando administra AFSTYLA.
- No mezcle AFSTYLA con otros productos medicinales.
- Administre por inyección intravenosa. La velocidad de administración debe ser determinada por el nivel de comodidad del paciente. No exceda la velocidad de infusión de 10 mL por minuto.
- Administre AFSTYLA a temperatura ambiente dentro de las 4 horas de su reconstitución.
- AFSTYLA es de un solo uso. Después de la administración, deseche de manera adecuada toda solución no utilizada y todo el equipo de administración en conformidad con los requisitos locales.
- Si se requiere de un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe tener en cuenta el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, que incluyen infecciones locales, bacteriemia y trombosis en el lugar del catéter.

### 3 FORMA Y CONCENTRACIÓN DE DOSIS

AFSTYLA se encuentra disponible como un polvo liofilizado de color blanco o amarillo claro suministrado en frascos de un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 o 3000 UI. Cada caja y frasco de AFSTYLA está etiquetado con el contenido real.

### 4 CONTRAINDICACIONES

AFSTYLA está contraindicado en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad con peligro de muerte, que incluye la anafilaxia, a AFSTYLA o sus excipientes (por ejemplo, polisorbato 80) [vea Descripción (1.1)], o a las proteínas de hámster [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].

### 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### 5.1 Reacciones de Hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, que incluyen la anafilaxia, son posibles con AFSTYLA. Informe a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad que pueden llevar a la anafilaxia (que incluyen erupciones, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y prurito). Suspense de inmediato la administración y comience el tratamiento adecuado si presenta reacciones de hipersensibilidad.

Para pacientes con reacciones de hipersensibilidad anteriores, considere la premedicación con antihistamínicos.

#### 5.2 Anticuerpos Neutralizantes

La formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII pueden ocurrir después de

la administración de productos de Factor VIII. Monitoree a los pacientes mediante observaciones clínicas y pruebas de laboratorio adecuadas para comprobar que no han desarrollado anticuerpos neutralizantes (inhibidores). Si no se logran los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma, o si el sangrado no es controlado después de la administración de AFSTYLA, se debe sospechar de la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante) [vea Advertencias y Precauciones (5.3)].

Comuníquese con un centro especializado en tratamiento de hemofilia si un paciente desarrolla un inhibidor.

### 5.3 Pruebas de Laboratorio para Monitoreo

- Monitoree la actividad del Factor VIII en el plasma en los pacientes que reciben AFSTYLA utilizando el ensayo cromogénico o el ensayo de coagulación en una etapa, que son utilizados habitualmente en laboratorios clínicos de los EE.UU.. El resultado del ensayo cromogénico refleja de manera más precisa el potencial hemostático clínico de AFSTYLA y es el preferido. El resultado del ensayo de coagulación en una etapa calcula de menos el nivel de actividad del Factor VIII en comparación con el resultado del ensayo cromogénico a aproximadamente la mitad. Si se utiliza el ensayo de coagulación en una etapa, multiplique el resultado por un factor de conversión de 2 para determinar el nivel de actividad del Factor VIII del paciente. La interpretación incorrecta de la actividad del Factor VIII obtenida por el ensayo de coagulación en una etapa podría derivar en dosis adicionales innecesarias, dosis crónicas más elevadas o investigaciones para un inhibidor.
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del Factor VIII. Efectúe un ensayo Bethesda para inhibidores si no se logran los niveles esperados de actividad del Factor VIII en el plasma o si el sangrado no se controla con las dosis esperada de AFSTYLA. Utilice Unidades Bethesda (UB) para informar los niveles del inhibidor.

### 6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (>0,5% de los sujetos) informadas en los estudios clínicos fueron mareo e hipersensibilidad.

#### 6.1 Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas observadas en los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad, eficacia y farmacocinética de AFSTYLA han sido evaluadas en 258 pacientes tratados previamente (PTP) con hemofilia A severa (<1% de actividad de Factor VIII endógeno) que recibieron al menos una dosis de AFSTYLA como parte de profilaxis de rutina, tratamiento a demanda de episodios de sangrado o tratamiento perioperatorio en dos estudios clínicos (un estudio con adultos/adolescentes [≥12 a <65 años] y un estudio pediátrico [<12 años]), y un estudio complementario en curso (0 a ≤65 años). Fueron excluidos de participar en los estudios los pacientes con antecedentes de o con inhibidores del FVIII actuales, o con cualquier antecedente familiar de primer grado de inhibidores del FVIII, los pacientes con hipersensibilidad conocida (reacción alérgica o anafilaxia) a cualquier producto del FVIII o proteínas de hámster, y los pacientes con indicios de trombosis, que incluyen trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, embolismo pulmonar, infarto de miocardio y embolia arterial, dentro de los 3 meses previos al Día 1 del estudio.

Ochenta y cuatro (32,6%) de los sujetos eran niños <12 años (35 [13,6%] de 0 a <6 años y 49 [19,0%] de ≥6 a <12 años), 14 (5,4%) eran adolescentes (de ≥12 a <18 años) y 160 (62,0%) eran adultos (de ≥18 a ≤65 años). Han habido un total de 28 418 días de exposición (DE), con al menos 28 492 inyecciones de AFSTYLA administradas. En los estudios finalizados, un total de 185 sujetos alcanzaron al menos 50 DE, de los cuales 60 sujetos lograron ≥100 DE.

Se informaron reacciones adversas (RA) (resumidas en la Tabla 4) en 14 de 258 sujetos (5,4%) en todos los estudios. Una reacción adversa de hipersensibilidad tuvo como resultado el retiro de un sujeto. Ningún sujeto desarrolló anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al Factor VIII o anticuerpos a las proteínas de células huésped. No se informó ningún evento de anafilaxia o trombosis.

Tabla 4. Reacciones Adversas Informadas para AFSTYLA (N=258)

Grupo de Órganos del Sistema MedDRA	Reacciones Adversas	Cantidad de Sujetos n (%)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad	4 (1,6)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Mareo	2 (0,8)
	Parestesia	1 (0,4)
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	Erupción	1 (0,4)
	Eritema	1 (0,4)
	Prurito	1 (0,4)
<b>Trastornos generales y condiciones del lugar de administración</b>	Pirexia	1 (0,4)
	Dolor en el lugar de la inyección	1 (0,4)
	Escalofríos	1 (0,4)
	Sensación de calor	1 (0,4)

## 6.2 Inmunogenicidad

Se monitoreó a todos los sujetos con respecto a anticuerpos inhibidores y vinculantes a AFSTYLA, y anticuerpos a las proteínas de células huésped del ovario de hámster chino (OHC) antes de la primera infusión de AFSTYLA, en intervalos definidos durante los estudios y al finalizar las consultas de los mismos.

Los datos preliminares de un ensayo clínico en fase activa de incorporación de pacientes no tratados previamente (PNT), de  $\leq 5$  años de edad, indican que 6 de 15 sujetos tratados (40%; intervalo de confianza del 95% de 16%, 68%) desarrollaron un inhibidor. En 3 de estos sujetos (20%), los valores máximos del inhibidor se encontraban en el extremo superior del intervalo de valoración, y en 3 sujetos (20%) los valores máximos se encontraban en el extremo inferior del intervalo de valoración. De los 6 sujetos con positividad para inhibidores, 5 han permanecido en el ensayo y han continuado con el tratamiento con AFSTYLA; en la actualidad, en 3 de ellos los valores del inhibidor se encuentran en el extremo inferior del intervalo de valoración, mientras que 2 presentaron erradicación satisfactoria del inhibidor.

Ningún PTP desarrolló anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del Factor VIII o anticuerpos contra las proteínas de las células huésped del OHC en ningún momento durante los estudios clínicos completados. Cuatro sujetos del estudio con adultos/adolescentes y 10 sujetos del estudio pediátrico fueron negativos para los anticuerpos contra el fármaco (ACF) no neutralizantes en la evaluación y se volvieron positivos durante el estudio clínico. Dos de los sujetos del estudio con adultos/adolescentes y 3 de los sujetos pediátricos que desarrollaron ACF fueron negativos al final de las consultas de los estudios. Ningún evento adverso fue asociado con el desarrollo de ACF. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad de anticuerpos en un ensayo puede ser influenciada por varios factores, que incluyen metodología del ensayo, manipulación de las muestras, tiempo de la recolección de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estas razones, puede ser engañoso comparar la incidencia de anticuerpos a AFSTYLA con la incidencia de anticuerpos a otros productos.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

#### Resumen del Riesgo

No existen datos con el uso de AFSTYLA en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al fármaco. No se realizaron estudios de toxicidad del desarrollo o reproductiva en animales con AFSTYLA. Por lo tanto, se desconoce el riesgo de toxicidad del desarrollo, que incluyen anomalías estructurales, mortalidad embrionaria-fetal y/o infantil, discapacidad funcional y alteraciones en el crecimiento. En la población general de los EE.UU., el riesgo de fondo estimado de malformaciones congénitas importantes ocurre en un 2-4% de la población general y el aborto espontáneo ocurre en un 15-20% de los embarazos reconocidos clínicamente. AFSTYLA debería administrarse a una mujer embarazada sólo si fuese absolutamente necesario.

### 8.2 Lactancia

#### Resumen del Riesgo

No existe información con respecto a la excreción de AFSTYLA en la leche materna, el efecto en el hijo lactante ni los efectos en la producción de la leche. Se deberían considerar los beneficios del desarrollo y de la salud del amamantamiento junto con la necesidad clínica de la madre por AFSTYLA y cualquier posible efecto adverso en el hijo lactante de AFSTYLA o de la enfermedad subyacente de la madre.

### 8.4 Uso Pediátrico

Se han realizado estudios de seguridad y eficacia con AFSTYLA en 98 pacientes pediátricos tratados previamente de  $< 18$  años. Catorce sujetos adolescentes de  $\geq 12$  a  $< 18$  años participaron en el estudio de seguridad y eficacia con adultos/adolescentes. Treinta y cinco sujetos de 0 a  $< 6$  años y 49 sujetos de  $\geq 6$  a  $< 12$  años participaron en un estudio de seguridad y eficacia pediátrica [vea *Reacciones Adversas* (6.1), *Farmacología Clínica* (12.3) y *Estudios Clínicos* (14)]. Debido a que se ha demostrado que la depuración (basada en el peso corporal por kg) es superior en la población pediátrica de 0 a  $< 12$  años, se podrían necesitar dosis más frecuentes o más elevadas de AFSTYLA según el peso corporal [vea *Farmacología Clínica* (12.3)].

### 8.5 Uso Geriátrico

Los estudios clínicos de AFSTYLA no incluyeron sujetos de más de 65 años para determinar si responden o no de manera diferente que los sujetos más jóvenes.

## 11 DESCRIPCIÓN

AFSTYLA es un Factor VIII recombinante de cadena única producido en células de ovario de hámster chino (OHC). Es un constructo donde el dominio B que ocurre en el Factor VIII de extensión completa en estado natural ha sido truncado y los 4 aminoácidos del dominio a3 ácido adyacente fueron eliminados (de 765 a 1652 aminoácidos del Factor VIII de extensión completa). AFSTYLA es expresado como una molécula del Factor VIII de cadena única con unión covalente entre las cadenas ligeras y pesadas; manteniendo de ese modo la molécula en la forma de cadena única causando un aumento en la estabilidad y en la afinidad con el Factor de von Willebrand (FvW). Excepto por el nuevo sitio de la N-glicosilación en la unión entre las cadenas ligeras y pesadas, las modificaciones post-traduccionales son comparables con el Factor VIII endógeno.

AFSTYLA es purificado por un proceso controlado de varios pasos que incluyen dos pasos de reducción de virus que se complementan entre sí en su modo de acción. No se utilizan proteínas derivadas de humanos o animales en la purificación o los procesos de formulación.

AFSTYLA es un polvo liofilizado, no pirogénico, estéril y sin conservantes para ser reconstituido con agua estéril para inyección (AEP) para inyección intravenosa. AFSTYLA se encuentra disponible en frascos de uso único que contienen la cantidad de actividad del Factor VIII en la etiqueta, expresada en UI. Cada frasco contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 o 3000 UI de AFSTYLA. La potencia real está indicada en cada caja y frasco de AFSTYLA.

Después de la reconstitución del polvo liofilizado, todas las concentraciones de dosis producen una solución prácticamente incolora a ligeramente opalescente. Las concentraciones de los excipientes basadas en el tamaño del frasco y la cantidad de AEP para la reconstitución, son provistas en la siguiente tabla.

### Composición Nominal después de la Reconstitución con AEP

Ingrediente	frasco de 250 UI	frasco de 500 UI	frasco de 1000 UI	frasco de 1500 UI	frasco de 2000 UI	frasco de 2500 UI	frasco de 3000 UI
rVIII de Cadena Única	100 UI/mL	200 UI/mL	400 UI/mL	300 UI/mL	400 UI/mL	500 UI/mL	600 UI/mL
L-Histidina	3,1 mg/mL	3,1 mg/mL	3,1 mg/mL	3,1 mg/mL	3,1 mg/mL	3,1 mg/mL	3,1 mg/mL
Polisorbato 80	0,2 mg/mL	0,2 mg/mL	0,2 mg/mL	0,2 mg/mL	0,2 mg/mL	0,2 mg/mL	0,2 mg/mL
Cloruro de calcio	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL	0,4 mg/mL
Cloruro de sodio	16,4 mg/mL	16,4 mg/mL	16,4 mg/mL	16,4 mg/mL	16,4 mg/mL	16,4 mg/mL	16,4 mg/mL
Sacarosa	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL
Agua para inyección	2,5 mL	2,5 mL	2,5 mL	5 mL	5 mL	5 mL	5 mL

La cantidad de unidades del Factor VIII administrada es expresada en UI, que está relacionada con la norma OMS actual para productos de Factor VIII. Una UI de la actividad del Factor VIII en el plasma es equivalente a la cantidad de Factor VIII en 1 mL de plasma normal. La actividad del Factor VIII en el plasma es expresada como porcentaje (relativo al plasma humano normal) o en UI (relativo a una Norma Internacional para el Factor VIII en plasma).

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de Acción

AFSTYLA es una proteína recombinante que reemplaza al Factor VIII de coagulación faltante necesario para una hemostasia efectiva. AFSTYLA es una cadena única de polipéptidos con un dominio B truncado que permite un puente covalente que une las cadenas ligeras y pesadas del Factor VIII. AFSTYLA ha demostrado una mayor afinidad con el FvW en relación al rFVIII de extensión completa.<sup>1</sup> El FvW estabiliza al Factor VIII y lo protege de la degradación. El AFSTYLA activado tiene una secuencia de aminoácidos idéntica al FVIII endógeno.

### 12.2 Farmacodinámica

La Hemofilia A es un trastorno de coagulación hereditario ligado al X que se caracteriza por la disminución de los niveles de Factor VIII, que provoca sangrado en las articulaciones, los músculos u órganos internos, sea de manera espontánea o como consecuencia de un trauma quirúrgico o traumático accidental. El tratamiento de reemplazo aumenta los niveles del Factor VIII en el plasma permitiendo una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de las tendencias al sangrado.

### 12.3 Farmacocinética

#### Sujetos de $\geq 12$ años

Se evaluó la farmacocinética (FC) de AFSTYLA en 91 sujetos (81 adultos de  $\geq 18$  años y 10 adolescentes de  $\geq 12$  a  $< 18$  años) tratados previamente después de recibir una inyección intravenosa de una sola dosis de 50 UI/kg.

Los parámetros farmacocinéticos (Tabla 5) se basaron en la actividad del Factor VIII en el plasma medida por el ensayo cromogénico después de una primera dosis (evaluación FC inicial). El perfil FC obtenido en los meses 3 a 6, después de una evaluación FC inicial, fue comparable con el perfil FC obtenido después de la primera dosis.

**Tabla 5. Parámetros Farmacocinéticos (Media Aritmética, Coeficiente de Variación [CV%]) en Adultos y Adolescentes después de Recibir una Sola Inyección de 50 UI/kg de AFSTYLA - Ensayo Cromogénico**

Parámetros FC	$\geq 18$ años (N=81)	$\geq 12$ a $< 18$ años (N=10)
RI (UI/dL)/(UI/kg)	2,00 (20,8)	1,69 (24,8)
$C_{max}$ (UI/dL)	106 (18,1)	89,7 (24,8)
$ABC_{0-inf}$ (UI*h/dL)	1960 (33,1)	1540 (36,5)
$t_{1/2}$ (h)	14,2 (26,0)	14,3 (33,3)
TMP (h)	20,4 (25,8)	20,0 (32,2)
DEP (mL/h/kg)	2,90 (34,4)	3,80 (46,9)
$V_{ee}$ (mL/kg)	55,2 (20,8)	68,5 (29,9)

RI = recuperación incremental registrada a los 30 minutos de la inyección;  $C_{max}$  = máxima concentración plasmática observada;  $ABC_{0-inf}$  = área bajo la curva de tiempo de actividad del Factor VIII extrapolada al infinito;  $t_{1/2}$  = vida media; TMP = tiempo medio de permanencia; DEP = depuración ajustada al peso corporal;  $V_{ee}$  = volumen de distribución ajustado al peso corporal en estado estacionario.

#### Niños de $< 12$ years

Se evaluaron los parámetros farmacocinéticos de AFSTYLA en 39 niños tratados previamente (de 0 a  $< 12$  años) después de una inyección intravenosa de 50 UI/kg de AFSTYLA en estudios abiertos multicéntricos.

La Tabla 6 resume los parámetros FC calculados a partir de los datos pediátricos. Estos parámetros fueron estimados en base a la actividad del Factor VIII en el plasma sobre el perfil de tiempo.

**Tabla 6. Comparación de Parámetros Farmacocinéticos en Niños por Edad (Media Aritmética, Coeficiente de Variación [CV%]) después de una Sola Inyección de 50 UI/kg de AFSTYLA - Ensayo Cromogénico**

Parámetros FC	0 a <6 años (N=20)	≥6 a <12 años (N=19)
RI (UI/dL)/(UI/kg)	1,60 (21,1)	1,66 (19,7)
C <sub>máx</sub> (UI/dL)	80,2 (20,6)	83,5 (19,5)
ABC <sub>0-inf</sub> (UI*h/dL)	1080 (31,0)	1170 (26,3)
t <sub>1/2</sub> (h)	10,4 (28,7)	10,2 (19,4)
TMP (h)	12,4 (25,0)	12,3 (16,8)
DEP (mL/h/kg)	5,07 (29,6)	4,63 (29,5)
V <sub>ee</sub> (mL/kg)	71,0 (11,8)	67,1 (22,3)

RI = recuperación incremental registrada a los 30 minutos de la inyección para sujetos de 12 a < 18 años y a los 60 minutos de la inyección para sujetos de 1 a <12 años; C<sub>máx</sub> = máxima concentración plasmática observada; ABC = área bajo la curva de tiempo de actividad del Factor VIII extrapolada al infinito; t<sub>1/2</sub> = vida media; TMP = tiempo medio de permanencia; DEP = depuración ajustada al peso corporal; V<sub>ee</sub> = volumen de distribución ajustado al peso corporal en estado estacionario.

### 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

#### 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para investigar los efectos carcinogénicos de AFSTYLA. No se han efectuado pruebas in vitro e in vivo de AFSTYLA para determinar la mutagenicidad o los efectos en la fertilidad.

#### 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

Se evaluó la seguridad y la eficacia de AFSTYLA en dos estudios: un estudio abierto, multicéntrico y cruzado sobre la seguridad, eficacia y farmacocinética en adultos/adolescentes, y un estudio abierto sobre farmacocinética, eficacia y seguridad en niños. Estos estudios identificaron la FC de AFSTYLA y determinaron la eficacia hemostática en el control de los eventos de sangrado y la prevención de eventos de sangrado en profilaxis, y en el estudio con adultos/adolescentes, se determinó la eficacia hemostática durante el tratamiento perioperatorio de sangrado en sujetos que fueron sometidos a procedimientos quirúrgicos.

El estudio con adultos/adolescentes comprendió un total de 175 sujetos masculinos tratados previamente con hemofilia A severa (<1% de actividad del Factor VIII endógeno). Los sujetos tenían entre 12 y 65 años, incluyendo 14 sujetos adolescentes (≥12 a <18 años). De los 175 sujetos inscritos, 174 recibieron por lo menos una dosis de AFSTYLA y 173 (99%) pudieron ser evaluados para determinar la eficacia. Un total de 161 sujetos (92,5%) finalizó el estudio. Un total de 120 sujetos (69,0%) fueron tratados por al menos 50 DE y 52 (29,9%) de estos sujetos fueron tratados por al menos 100 DE. Los sujetos recibieron un total de 14 592 inyecciones con una mediana de 67,0 inyecciones (rango de 1 a 395) por sujeto.

El estudio pediátrico comprendió 84 sujetos masculinos tratados previamente con hemofilia A severa (35 sujetos de 0 a <6 años y 49 sujetos de ≥6 a <12 años). De los 84 sujetos inscritos, todos recibieron al menos una dosis de AFSTYLA y 83 (99%) pudieron ser evaluados para determinar la eficacia. Un total de 65 sujetos (77,4%) fueron tratados por al menos 50 DE y 8 (9,5%) de estos sujetos fueron tratados por al menos 100 DE. Los sujetos recibieron un total de 5313 inyecciones con una mediana de 59 inyecciones (rango de 1 a 145) por sujeto.

#### Tratamiento a Demanda y Control de Episodios de Sangrado

En el estudio con adultos/adolescentes se trató un total de 848 episodios de sangrado con AFSTYLA y 835 recibieron una evaluación de eficacia por parte del investigador. La mayoría de los episodios de sangrado ocurrieron en las articulaciones. La dosis mediana por inyección utilizada para tratar un episodio de sangrado fue de 31,7 UI/kg (rango de 6 a 84 UI/kg). De los 848 episodios de sangrado, 686 (81%) fueron controlados con una sola inyección de AFSTYLA y otros 107 (13%) fueron controlados con 2 inyecciones. Cincuenta y cinco (6%) de los 848 episodios de sangrado necesitaron 3 o más inyecciones. Para el 94% de los episodios de sangrado, la calificación de eficacia hemostática por parte del investigador fue excelente o buena.

En el estudio pediátrico se trató un total de 347 episodios de sangrado con AFSTYLA, de los cuales todos recibieron una evaluación de eficacia por parte del investigador. La mayoría de los episodios de sangrado ocurrieron en las articulaciones. La dosis mediana por inyección utilizada para tratar un episodio de sangrado fue de 27,3 UI/kg (rango de 16 a 76 UI/kg). De los 347 episodios de sangrado, 298 (86%) fueron controlados con una sola inyección de AFSTYLA y otros 34 (10%) fueron controlados con 2 inyecciones. Quince (4%) de los 347 episodios de sangrado necesitaron 3 o más inyecciones. Para el 96% de los episodios de sangrado, la calificación de eficacia hemostática por parte del investigador fue excelente o buena.

La evaluación de respuesta al tratamiento de los sangrados efectuada por el investigador fue de la siguiente manera:

**Excelente:** Alivio del dolor y/o mejora en los signos de sangrado (es decir, inflamación, sensibilidad y/o aumento en el rango de movilidad en el caso de hemorragia musculoesquelética) dentro de las 8 horas aproximadamente de la primera infusión

**Buena:** Alivio del dolor y/o mejora en los signos de sangrado a las 8 horas aproximadamente de la primera infusión, pero requiere de dos infusiones para la resolución completa

**Moderada:** Probable o leve efecto beneficioso dentro de las 8 horas aproximadamente de la primera infusión; requiere de más de dos infusiones para la resolución completa

**Sin respuesta:** Ninguna mejora o el empeoramiento de la condición (es decir, signos de sangrado) después de la primera infusión y se requiere de intervención hemostática adicional con otro producto de FVIII, crioprecipitado o plasma para la resolución completa.

En la Tabla 7 se resume la eficacia en el control de los episodios de sangrado de ambos estudios.

**Tabla 7. Eficacia de AFSTYLA en el Control del Sangrado**

Episodios de Sangrado Tratados	Adultos y Adolescentes (de ≥12 a 65 años) (N=848)	Pediátrico (de 0 a <12 años) (N=347)
<b>Cantidad de Inyecciones</b>		
1 inyección, n (%)	686 (81%)	298 (85,9%)
2 inyecciones, n (%)	107 (13%)	34 (9,8%)
3 inyecciones, n (%)	29 (3%)	8 (2,3%)
>3 inyecciones, n (%)	26 (3%)	7 (2,0%)
<b>Evaluación de eficacia efectuada por el investigador</b>	<b>(N=835)</b>	<b>(N=347)</b>
Excelente o Buena, n (%)	783 (94%)	334 (96,3%)
Moderada, n (%)	52 (6%)	12 (3,5%)
Sin respuesta, n (%)	0	1 (0,3%)

#### Profilaxis de Rutina

##### Estudio con Adultos y Adolescentes

En los estudios pediátrico y con adultos/adolescentes, los sujetos recibieron profilaxis en un régimen que fue determinado por el investigador, teniendo en cuenta el régimen de tratamiento de Factor VIII del paciente utilizado antes de la participación y el fenotipo del sangrado del sujeto. En el estudio con adultos/adolescentes, el 54% de los 146 sujetos en profilaxis recibió AFSTYLA 3 veces por semana; el 32% de los sujetos recibió AFSTYLA 2 veces por semana; el 6% recibió AFSTYLA cada dos días; y el 8% de los sujetos recibió otros regímenes.

La tasa anualizada de sangrado (TAS) fue comparable entre los sujetos en un régimen de 3 veces por semana (TAS mediana de 1,53) y aquellos en un régimen de 2 veces por semana (TAS mediana de 0,00). La tasa anualizada de sangrado espontáneo (TASe) también fue comparable entre los sujetos en un régimen de 3 veces por semana (TASe mediana de 0,0) y aquellos en un régimen de 2 veces por semana (TASe mediana de 0,0). La cantidad de sujetos que necesitaron ajustes en la dosis fue comparable entre los dos grupos (34,2% [27 sujetos] para tres veces por semana y 27,7% [13 sujetos] para dos veces por semana).

La dosis mediana indicada para los sujetos en un régimen de profilaxis de 3 veces por semana fue de 30 UI/kg (de 12 a 50 UI/kg). La dosis mediana indicada para los sujetos en un régimen de profilaxis de 2 veces por semana fue de 35 UI/kg (de 17 a 50 UI/kg).

La TAS en profilaxis (mediana de 1,14) fue significativamente menor (p <0,0001) que la TAS observada en los sujetos tratados a demanda (mediana de 19,64). Sesenta y tres de los 146 sujetos (43%) no experimentaron episodios de sangrado durante la profilaxis. No se registraron sangrados graves o con peligro de muerte (por ejemplo, hemorragia intracraneal) en los sujetos que recibieron profilaxis.

##### Estudio Pediátrico

En el estudio pediátrico, el 54% de los 80 sujetos en profilaxis recibió AFSTYLA 2 veces por semana; el 30% de los sujetos recibió AFSTYLA 3 veces por semana; el 4% recibió AFSTYLA cada dos días; y el 12% de los sujetos recibió otros regímenes.

Veintiún de los 80 sujetos (26%) no experimentaron episodios de sangrado durante la profilaxis. Se registró un sangrado grave (hemorragia en la articulación de la cadera) en el estudio pediátrico que fue tratado con éxito.

Para los sujetos en profilaxis, la TAS general fue de 3,69 con una TAS mediana de 2,30 para los sujetos en un régimen de 3 veces por semana y 4,37 para los sujetos en un régimen de 2 veces por semana. La TASe mediana (0,00) fue idéntica entre los sujetos de los regímenes de 3 y 2 veces por semana.

La dosis mediana indicada para los sujetos en un régimen de 3 veces por semana fue de 32 UI/kg (de 19 a 50 UI/kg) y para los sujetos en un régimen de 2 veces por semana fue de 35 UI/kg (de 20 a 57 UI/kg).

En la Tabla 8 se resumen las TASe para profilaxis y a demanda de ambos estudios.

**Tabla 8. Resumen de la Tasa Anualizada de Sangrado (TAS) por Régimen de Tratamiento con AFSTYLA**

	Fase I/III Estudio con Adultos/Adolescentes		Fase III Estudio Pediátrico	
	Profilaxis (N=146)	A demanda (N=27)	Profilaxis (N=80)	A demanda (N=3)
TAS general Mediana (IQR*)	1,14 (0-4,2)	19,64 (6,2-46,5)	3,69 (0-7,2)	78,56 (35,1-86,6)
Tasa Anualizada de Sangrado Espontáneo (TASe) Mediana (IQR*)	0 (0-2,4)	11,73 (2,8-36,5)	0 (0-2,2)	31,76 (0-42,7)
Cantidad de sujetos con ningún episodio de sangrado	63 (43,2%)	1 (3,7%)	21 (26,3%)	0

\* IQR = rango intercuartílico, 25º percentil a 75º percentil

### Manejo Perioperatorio del Sangrado

Trece sujetos en el estudio con adultos/adolescentes se sometieron a un total de 16 procedimientos quirúrgicos. En total, los investigadores evaluaron la eficacia hemostática de AFSTYLA en el manejo perioperatorio del sangrado como excelente en 15 de 16 cirugías y como buena en 1 de 16 cirugías (vea la Tabla 9). El consumo de factor mediano preoperatorio e intraoperatorio fue de 89,4 UI/kg (rango de 40,5 a 108,6 UI/kg).

La evaluación de la hemostasia durante los procedimientos quirúrgicos efectuada por el investigador fue de la siguiente manera:

**Excelente:** La hemostasia clínicamente, no significativamente, diferente de la normal (por ejemplo, la hemostasia lograda comparable con la esperada durante una cirugía similar en un paciente sin deficiencia de factor) en ausencia de otra intervención hemostática y pérdida de sangre estimada durante la cirugía no es mayor al 20% que la pérdida de sangre prevista para la cirugía a realizarse

**Buena:** La hemostasia normal o levemente anormal en términos de cantidad y/o calidad (por ejemplo, exudación leve, tiempo prolongado para la hemostasia con un poco de sangrado aumentado en comparación con un paciente sin deficiencia de factor en ausencia de otra intervención hemostática) o pérdida de sangre estimada es de >20%, pero ≤30% mayor que la pérdida de sangre prevista para la cirugía a realizarse

**Moderada:** Hemostasia moderadamente anormal en términos de cantidad y/calidad (por ejemplo, hemorragia moderada que sea difícil de controlar) con pérdida de sangre estimada mayor que la definida como buena

**Mala/Sin respuesta:** Hemostasia severamente anormal en términos de cantidad y/o calidad (por ejemplo, hemorragia severa que sea difícil de controlar) y/o intervención hemostática adicional requerida con otro producto de FVIII, crioprecipitado o plasma para la resolución completa.

**Tabla 9. Eficacia de AFSTYLA en el Manejo Perioperatorio del Sangrado**

Procedimiento	Evaluación de Eficacia	Consumo de Factor (UI/kg) (preoperatorio e intraoperatorio)
Extracción de muelas cordales	Excelente	51,09
Reparación de hernia abdominal	Excelente	47,89
Reemplazo de codo	Excelente	108,58
Artroplastia de tobillo	Excelente	76,83
Reemplazo de rodilla (5)	Excelente (4), Buena (1)	92,49 100,9 67,26 105,79 86,09
Colecistectomía y Alargamiento del tendón de Aquiles en combinación con: Enderizamiento de los dedos del pie derecho	Excelente  Excelente	105,95
Circuncisión (3)	Excelente (3)	99,04 92,74 81,5
Reducción abierta y fijación interna (RAFI) de fractura de tobillo derecho	Excelente	89,36
Extracción de piezas, tobillo derecho	Excelente	40,45

### 15 REFERENCIAS

<sup>1</sup> Zollner S, Raquet E, Claar Ph, Müller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer Th, Pragst I, Dickneite G, Schulte S. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII. *Thrombosis Research* 2014; 134: 125-131.

### 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

#### Presentación

AFSTYLA se presenta en un kit que contiene un polvo liofilizado en un frasco de un solo uso etiquetado con la cantidad de actividad de Factor VIII, expresado en unidades internacionales (UI). La actividad real del Factor VIII en Unidades Internacionales (UI) se indica en la etiqueta de la caja y el frasco de AFSTYLA.

AFSTYLA se envasa con agua estéril para inyección, USP (2,5 mL para reconstitución de 250, 500 o 1000 UI o 5 mL para reconstitución de 1500, 2000, 2500, o 3000 UI de AFSTYLA), un juego de transferencia de filtro Mix2Vial, y un algodón estéril humedecido en alcohol. Los componentes no están fabricados de látex de caucho natural.

Fuerza Nominal	Indicador de Color del Volumen de Llenado	NDC del kit
250 UI	Naranja	69911-474-02
500 UI	Azul	69911-475-02
1000 UI	Verde	69911-476-02
1500 UI	Turquesa	69911-480-02
2000 UI	Púrpura	69911-477-02
2500 UI	Gris claro	69911-481-02
3000 UI	Amarillo	69911-478-02

#### Almacenamiento y Manipulación

- Almacene AFSTYLA en el envase original para proteger los frascos de AFSTYLA de la luz.
- Almacene AFSTYLA en polvo entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F). No congele para evitar daños en el frasco del diluyente. AFSTYLA se puede almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 25°C (77°F), para un solo período de hasta 3 meses, dentro de la fecha de vencimiento impresa en las etiquetas de la caja y el frasco.
- Registre la fecha de inicio de la temperatura ambiente en la caja del producto sin abrir. Una vez almacenado a temperatura ambiente, no coloque el producto nuevamente en el refrigerador. La vida útil en estante vence a los 3 meses del almacenamiento a temperatura ambiente, o después de la fecha de vencimiento que figura en el frasco del producto, la que sea primero.
- No utilice AFSTYLA después de la fecha de vencimiento indicada en el frasco.
- El producto reconstituido (después de mezclar el producto seco con el diluyente) se puede almacenar entre los 2°C y los 8°C (36°F y 46°F), o a temperatura ambiente, sin exceder los 25°C (77°F), hasta 4 horas.
- Protéjalo de la luz del sol directa.
- Después de la reconstitución, si el producto no se utiliza dentro de las 4 horas, debe ser desechado.
- No utilice AFSTYLA si la solución reconstituida es turbia o contiene partículas.
- Deseche el AFSTYLA no utilizado.

### 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Recomiende a los pacientes:

- Leer el Etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Información sobre el producto para el paciente e instrucciones de uso).
- Suspender el uso de AFSTYLA en caso de una reacción de hipersensibilidad y comunicarse con su profesional de la salud y/o ir al servicio de emergencias, según la gravedad de la reacción. Los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir: urticarias, picazón, inflamación de la cara, opresión en el pecho y sibilancia [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Comunicarse con su profesional de la salud o establecimiento para tratamiento de hemofilia para recibir más tratamiento y/o realizar una evaluación si experimentan una ausencia de respuesta clínica a la terapia de reemplazo del Factor VIII, ya que en algunos casos esto puede ser la manifestación de un inhibidor [vea Advertencias y Precauciones (5.2)].
- Informar cualquier reacción adversa o problema después de la administración de AFSTYLA a su profesional de la salud.

Fabricado por:

**CSL Behring GmbH**

35041 Marburg, Alemania

para:

**CSL Behring Recombinant Facility AG**

Bern 22, Suiza 3000

Nº de Licencia de los EE.UU. 2009

Distribuido por:

**CSL Behring LLC**

Kankakee, IL 60901 EE.UU.

Mix2Vial® es una marca comercial registrada de Medimop Medical Projects, Ltd., una subsidiaria de West Pharmaceuticals Services, Inc.

### Etiquetado para el Paciente Aprobado por la FDA

Información sobre el Producto para el Paciente (IPP)

**AFSTYLA / af stý lah /**

**Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única  
Polvo Liofilizado para Reconstitución**

Este folleto resume la información importante sobre AFSTYLA. Léalo atentamente antes de utilizar AFSTYLA. Esta información no sustituye la consulta con su profesional de la salud, y no incluye toda la información importante sobre AFSTYLA. Si tiene alguna pregunta después de leerlo, pregúntele a su profesional de la salud.

#### ¿Qué es lo más importante que debo saber acerca de AFSTYLA?

- Su profesional de la salud o el centro de tratamiento de hemofilia le darán instrucciones sobre cómo hacer una infusión por su cuenta.
- Siga atentamente las instrucciones de su profesional de la salud con respecto a la dosis y el programa para la infusión de este medicamento.

## ¿Qué es AFSTYLA?

- AFSTYLA, Factor Antihemofílico (Recombinante), de Cadena Única, es un medicamento utilizado para reemplazar al Factor VIII de coagulación que falta en los paciente con hemofilia A.
- La Hemofilia A es un trastorno de sangrado hereditario que impide que la sangre se coagule normalmente.
- No contiene albúmina ni proteínas derivadas de plasma humano.
- Su profesional de la salud puede indicarle este medicamento cuando tenga que efectuarse una cirugía.
- Se utiliza para tratar y controlar el sangrado en todos los pacientes con hemofilia A.
- Puede reducir la cantidad de episodios de sangrado cuando se utiliza regularmente (profilaxis) y reducir el riesgo de daño en las articulaciones debido al sangrado.
- No se utiliza para tratar la enfermedad de von Willebrand.

## ¿Quién no debe utilizar AFSTYLA?

No debe utilizar AFSTYLA si:

- En el pasado ha tenido una reacción alérgica con peligro de muerte al medicamento.
- Es alérgico a sus ingredientes o a las proteínas de hámster.

Informe a su profesional de la salud si está embarazada o amamantando porque AFSTYLA podría no ser adecuado para usted.

## ¿Qué le debo informar a mi profesional de la salud antes de utilizar AFSTYLA?

Informe a su profesional de la salud si:

- Tiene o ha tenido cualquier problema médico.
- Toma algún medicamento, incluyendo medicamentos recetados o no recetados, tales como los medicamentos de venta libre, suplementos o remedios herbarales.
- Tiene alguna alergia, que incluyen las alergias a las proteínas de hámster.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si AFSTYLA puede dañar al feto.
- Está amamantando. Se desconoce si AFSTYLA pasa a la leche o si puede dañar a su bebé.
- Le han informado que tiene inhibidores del Factor VIII (porque este medicamento podría no funcionar para usted).

## ¿Cómo utilizo AFSTYLA?

- Se administra directamente en el torrente sanguíneo.
- Utilice de acuerdo a lo indicado por su profesional de la salud.
- Su profesional de la salud o centro de tratamiento de hemofilia debe entrenarlo sobre cómo aplicarse inyecciones intravenosas. Una vez entrenados, muchos pacientes con hemofilia A son capaces de inyectarse este medicamento por sí solos o con la ayuda de un familiar.
- Su profesional de la salud le informará la cantidad a utilizar según su peso, la gravedad de su hemofilia A y el lugar donde sangra.
- Es probable que necesite realizarse análisis de sangre después de obtenerlo para asegurarse de que su nivel de sangre del Factor VIII sea lo suficientemente elevado para coagular su sangre.
- Llame a su profesional de la salud de inmediato si el sangrado no se detiene después de tomar este medicamento.

## ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de AFSTYLA?

- Pueden ocurrir reacciones alérgicas. Suspense el tratamiento de inmediato y llame a su profesional de la salud enseguida si le aparece una erupción o urticarias, picazón, opresión en el pecho o garganta, dificultad para respirar, leve mareo, mareo, náusea o disminución en la presión arterial.
- Su cuerpo puede formar inhibidores del Factor VIII. Un inhibidor es una parte del sistema de defensa del cuerpo. Si forma inhibidores, podría impedir que este medicamento funcione correctamente. Su profesional de la salud podría necesitar examinar su sangre de vez en cuando para la detección de inhibidores.
- Los efectos secundarios comunes son mareo y reacciones alérgicas.
- Estos no son los únicos efectos secundarios posibles. Informe a su profesional de la salud si nota algún efecto secundario que le moleste o que no desaparece.

## ¿Cuáles son las concentraciones de dosis de AFSTYLA?

AFSTYLA viene en 5 concentraciones de dosis diferentes: 250, 500, 1000, 1500, 2000 o 3000 Unidades Internacionales (UI). La concentración real está impresa en la etiqueta de la caja o del frasco.

Indicador de Color del Volumen de Llenado	Concentraciones
Naranja	Concentración de dosis de aproximadamente 250 UI por frasco
Azul	Concentración de dosis de aproximadamente 500 UI por frasco
Verde	Concentración de dosis de aproximadamente 1000 UI por frasco
Turquesa	Concentración de dosis de aproximadamente 1500 UI por frasco
Púrpura	Concentración de dosis de aproximadamente 2000 UI por frasco
Gris claro	Concentración de dosis de aproximadamente 2500 UI por frasco
Amarillo	Concentración de dosis de aproximadamente 3000 UI por frasco

Siempre controle la concentración de dosis real impresa en la etiqueta para asegurarse de estar utilizando la concentración indicada por su profesional de la salud.

## ¿Cómo debo guardar el AFSTYLA?

- Almacene este medicamento en el envase original para proteger los frascos de la luz.
- Almacene este medicamento en polvo entre 2°C y 8°C (36°F y 46°F). No congele para evitar daños en el frasco del diluyente. AFSTYLA se puede almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 25°C (77°F), para un solo periodo de hasta 3 meses, dentro de la fecha de vencimiento impresa en las etiquetas de la caja y el frasco.
- Si lo almacena a temperatura ambiente, registre la fecha en que este medicamento fue retirado del refrigerador en la tapa superior de la caja en el área provista. Después de almacenarlo a temperatura ambiente, no coloque el producto nuevamente en el refrigerador. La forma en polvo para el producto vence a los 3 meses del almacenamiento a temperatura ambiente, o después de la fecha de vencimiento que figura en el frasco del producto, la que sea primero.
- El producto reconstituido (después de mezclar el producto seco con el diluyente) se puede almacenar por 4 horas a una temperatura que no exceda los 25°C (77°F). Protéjalo de la luz del sol directa. Después de la reconstitución, si el producto no se utiliza dentro de las 4 horas, debe ser desechado.

## ¿Qué más debo saber acerca de AFSTYLA?

- A veces, los medicamentos son recetados por motivos que no son los indicados aquí. No use este medicamento para una afección para la que no es recetado. No comparta con otras personas, aunque presenten los mismos síntomas que usted.

### Instrucciones de uso de AFSTYLA



#### Solamente para uso intravenoso después de la reconstitución.



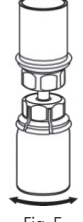

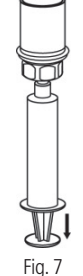

Este medicamento se infunde en una vena. Su profesional de la salud o el centro de tratamiento de hemofilia le enseñarán cómo hacer una infusión por su cuenta.

Siempre siga las instrucciones específicas indicadas por su profesional de la salud. Los pasos enumerados a continuación son lineamientos generales para utilizar AFSTYLA. Si usted no está seguro de las instrucciones, llame a su profesional de la salud antes de utilizar AFSTYLA. Llame a su profesional de la salud de inmediato si el sangrado no es controlado después de utilizar AFSTYLA. Su profesional de la salud le indicará la dosis que debe tomar. Es probable que deba realizarse análisis de sangre de vez en cuando. Hable con su profesional de la salud antes de viajar. Deseche toda la solución no utilizada, frasco(s) vacío(s) y otro suministro médico utilizado en un recipiente para desechos médicos adecuado.

- Siempre trabaje sobre una superficie plana y limpia, y lávese las manos antes de realizar los procedimientos de reconstitución.
- Sólo utilice los componentes para la reconstitución que son provistos en cada envase.
- Si un envase está abierto o dañado, no lo utilice y comuníquese con su profesional de la salud.
- No utilice AFSTYLA después de la fecha de vencimiento que figura en las etiquetas de la caja y el frasco. Si lo almacena a temperatura ambiente, el producto seco (antes de la reconstitución) se vence a los 3 meses del almacenamiento a temperatura ambiente o después de la fecha de vencimiento que figura en el frasco del producto, la que sea primero.
- Observe la solución mezclada (reconstituida). No utilice AFSTYLA si la solución reconstituida está turbia, contiene alguna partícula o está descolorida.
- AFSTYLA es para un solo uso únicamente y no contiene conservantes. Deseche los frascos utilizados parcialmente.

### Instrucciones para la Reconstitución de AFSTYLA

1.	Asegúrese de que el frasco de AFSTYLA y el frasco de diluyente estén a temperatura ambiente.	
2.	Coloque el frasco de AFSTYLA, el frasco de diluyente y el juego de transferencia Mix2Vial® sobre una superficie plana.	
3.	Retire las tapas rebatibles de los frascos de AFSTYLA y del diluyente. Limpie los tapones con el algodón estéril humedecido en alcohol provisto y deje secar los tapones antes de abrir el envase con el juego de transferencia Mix2Vial.	
4.	Abra el envase con el juego de transferencia Mix2Vial retirando la tapa (Fig. 1). Deje el juego de transferencia Mix2Vial en el envase transparente.	 Fig. 1
5.	Coloque el frasco de diluyente sobre una superficie plana y sostenga el frasco firmemente. Sujete el juego de transferencia Mix2Vial junto con el envase transparente y empuje la punta de plástico en el extremo azul del juego de transferencia Mix2Vial con firmeza a través del centro del tapón del frasco del diluyente (Fig. 2).	 Fig. 2

<p>6. Retire con cuidado el envase transparente del juego de transferencia Mix2Vial. Asegúrese de levantar sólo el envase transparente, y no el juego de transferencia Mix2Vial (Fig. 3).</p>	 <p>Fig. 3</p>
<p>7. Con el frasco de AFSTYLA bien colocado sobre una superficie plana, invierta el frasco de diluyente con el juego de transferencia Mix2Vial acoplado y empuje la punta de plástico del adaptador con firmeza a través del centro del tapón del frasco de AFSTYLA (Fig. 4). El diluyente se transferirá automáticamente al frasco de AFSTYLA.</p>	 <p>Fig. 4</p>
<p>8. Con los frascos de diluyente y AFSTYLA aún acoplados al juego de transferencia Mix2Vial, rote suavemente el frasco de AFSTYLA para asegurarse de que AFSTYLA se disuelva completamente (Fig. 5). No agite el frasco.</p>	 <p>Fig. 5</p>
<p>9. Con una mano, sujete el lado de AFSTYLA del juego de transferencia Mix2Vial y con la otra mano sujete el lado azul del diluyente del juego de transferencia Mix2Vial y desenrosque el juego en dos partes. (Fig. 6).</p>	 <p>Fig. 6</p>
<p>10. aspire aire en una jeringa vacía y estéril. Mientras el frasco de AFSTYLA se encuentra en posición vertical, gire la jeringa al juego de transferencia Mix2Vial. Inyecte aire en el frasco de AFSTYLA. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema y aspire el concentrado en la jeringa jalando lentamente el émbolo. (Fig. 7).</p>	 <p>Fig. 7</p>
<p>11. Ahora que el concentrado ha sido transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cilindro de la jeringa (manteniendo el émbolo hacia abajo) y desenrosque la jeringa del juego de transferencia Mix2Vial (Fig. 8).</p>	 <p>Fig. 8</p>
<p>12. Después de la reconstitución, infunda de inmediato o dentro de las 4 horas. La solución mezclada (reconstituida) se puede almacenar a temperatura ambiente, sin exceder los 25°C (77°F), por hasta 4 horas. No la congele. Protéjala de la luz del sol directa.</p>	
<p>13. Registre el tratamiento: Retire la parte autoadhesiva de la etiqueta de cada frasco utilizado y péguela en el libro de registro/diario de tratamiento del paciente o escanee el frasco si registra la infusión de manera electrónica.</p>	
<p>14. Si la dosis requiere más de un frasco, utilice un juego de transferencia Mix2Vial diferente y sin utilizar para cada frasco del producto. Repita el paso 10 para juntar el contenido del frasco en una jeringa.</p>	

#### Administración (inyección intravenosa)

- No mezcle AFSTYLA en el mismo tubo o recipiente que otros productos medicinales.
- Coloque la jeringa que contiene la solución mezclada (reconstituida) en un juego de infusión estéril y coloque la inyección según lo indicado por su profesional de la salud o centro de tratamiento de hemofilia.
- Administre por vía intravenosa. No exceda la velocidad de infusión de 10 mL por minuto.

#### Recursos disponibles para el paciente en CSL Behring:

Para informar Reacciones Adversas comuníquese con:

Departamento de Farmacovigilancia de CSL Behring al 1-866-915-6958

#### Comuníquese con CSL Behring para recibir más información sobre el producto:

Atención al Cliente 1-800-683-1288

#### Para obtener más información, visite [www.AFSTYLA.com](http://www.AFSTYLA.com)

Fabricado por:

**CSL Behring GmbH**

35041 Marburg, Alemania

para:

**CSL Behring Recombinant Facility AG**

Bern 22, Suiza 3000

N° de Licencia de los EE.UU. 2009

Distribuido por:

**CSL Behring LLC**

Kankakee, IL 60901 EE.UU.

Mix2Vial® es una marca comercial registrada de Medimop Medical Projects, Ltd., una subsidiaria de West Pharmaceuticals Services, Inc.



TRANSPERFECT

## CERTIFICATION

TransPerfect is globally certified under the standards ISO 9001:2015 and ISO 17100:2015. This Translation Certificate confirms the included documents have been completed in conformance with the Quality Management System documented in its ISO process maps and are, to the best knowledge and belief of all TransPerfect employees engaged on the project, full and accurate front and back translations of the source material.

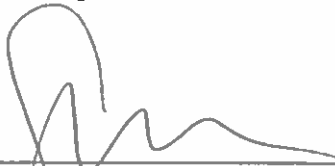
File Name(s): 581\_54365\_PatBrchUpd2\_pgs3\_10\_KL\_v02

Source Language(s) English

Target Language(s) Spanish (US)

This certificate is for the revised translation for page 6 of the AFS-0257 Spanish Brochure

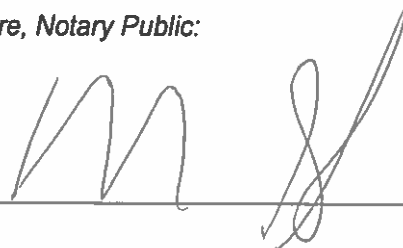
Authorized Signature:



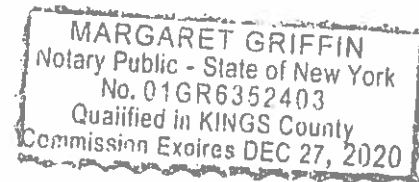
---

Name: Samantha Mateo  
Title: Project Assistant  
Date: Tuesday, August 28, 2018

Signature, Notary Public:



---



Stamp: Notary Public





TRANSPERFECT

## CERTIFICATION

TransPerfect is globally certified under the standards ISO 9001:2015 and ISO 17100:2015. This Translation Certificate confirms the included documents have been completed in conformance with the Quality Management System documented in its ISO process maps and are, to the best knowledge and belief of all TransPerfect employees engaged on the project, full and accurate front and back translations of the source material.

File Name(s): 581\_54365\_PatBrchUpd2\_Covers\_KL\_v02  
 581\_54365\_PatBrchUpd2\_pgs3\_10\_KL\_v02

Source Language(s) English

Target Language(s) Spanish (US)

Authorized Signature:

Name: *Samantha Mateo*

Title: *Project Assistant*

Date: *Thursday, August 16, 2018*

Signature, Notary Public:

MARGARET GRIFFIN  
 Notary Public - State of New York  
 No. 01GR6352403  
 Qualified in KINGS County  
 Commission Expires DEC 27, 2020

Stamp: Notary Public

LANGUAGE AND TECHNOLOGY SOLUTIONS FOR GLOBAL BUSINESS

**CERTIFICATE OF ACCURACY**

We do hereby certify that our in-house English into Spanish translator and editor, who are thoroughly conversant in the Spanish and English languages, and accredited translators in these languages, have carefully examined the translation of the updated portions of the following original English document:

**English AFSTLYA Prescribing Information Revised September 2017R**

into the Spanish document:

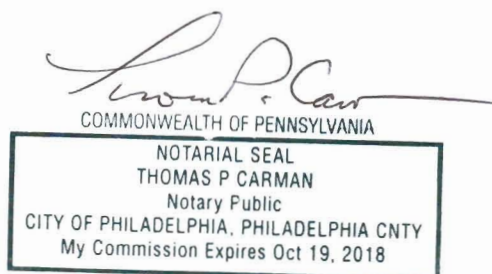
**Spanish AFSTLYA Prescribing Information Revised September 2017R**

and that the said updated portions are true and accurate Spanish versions of the said updated portions to the best of their knowledge and understanding.

  
\_\_\_\_\_  
Joseph J. O'Donnell  
Senior Project Manager

21 May 2018

Sworn to and subscribed before me  
this 21 day of MAY 2018





For adults and children with hemophilia A

# REACH HIGHER

With the Long-lasting  
Protection of AFSTYLA

Learn more about  
twice-weekly dosing\*

\*FDA approved for dosing  
2 to 3 times a week.

Please see Important Safety Information on page 2 and accompanying full prescribing information, including patient product information.

**AFSTYLA**<sup>®</sup>  
Antihemophilic Factor  
(Recombinant), Single Chain

## CSL Behring

*an established leader  
in bleeding disorders*

*After more than  
30 YEARS  
in bleeding disorders,  
CSL Behring remains  
committed to developing  
innovative therapies for the  
people who need them*

Call My Source<sup>SM</sup>  
to learn about available  
financial support programs

Speak with your  
My Source Care Coordinator  
Mon–Fri, 8 AM to 8 PM ET  
Call 1-800-676-4266  
Visit [AFSTYLA.com/support](http://AFSTYLA.com/support)

## Important Safety Information

AFSTYLA is used to treat and control bleeding episodes in people with hemophilia A. Used regularly (prophylaxis), AFSTYLA can reduce the number of bleeding episodes and the risk of joint damage due to bleeding. Your doctor might also give you AFSTYLA before surgical procedures.

AFSTYLA is administered by intravenous injection into the bloodstream, and can be self-administered or administered by a caregiver. Your healthcare provider or hemophilia treatment center will instruct you on how to do an infusion. Carefully follow prescriber instructions regarding dose and infusion schedule, which are based on your weight and the severity of your condition.

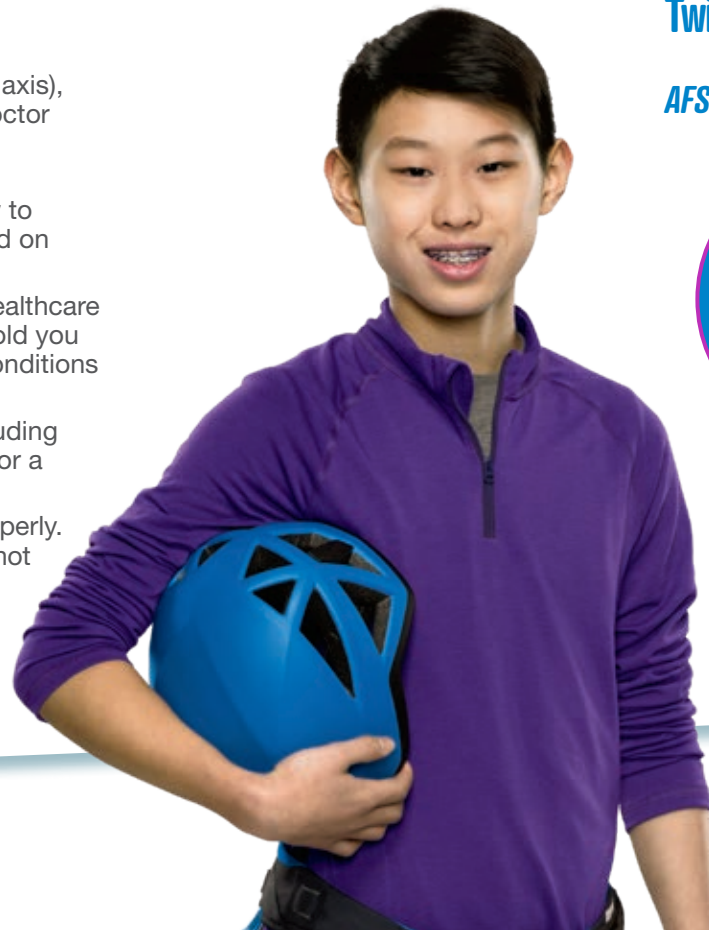
Do not use AFSTYLA if you know you are allergic to any of its ingredients, or to hamster proteins. Tell your healthcare provider if you previously had an allergic reaction to any product containing Factor VIII (FVIII), or have been told you have inhibitors to FVIII, as AFSTYLA might not work for you. Inform your healthcare provider of all medical conditions and problems you have, as well as all medications you are taking.

Immediately stop treatment and contact your healthcare provider if you see signs of an allergic reaction, including a rash or hives, itching, tightness of chest or throat, difficulty breathing, lightheadedness, dizziness, nausea, or a decrease in blood pressure.

Your body can make antibodies, called inhibitors, against FVIII, which could stop AFSTYLA from working properly. You might need to be tested for inhibitors from time to time. Contact your healthcare provider if bleeding does not stop after taking AFSTYLA.

In clinical trials, dizziness and allergic reactions were the most common side effects. However, these are not the only side effects possible. Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or does not go away.

**Please see accompanying full prescribing information, including patient product information.**



## Twice-weekly Dosing Can Mean Fewer Infusions Each Week\*

*AFSTYLA offers long-lasting protection with a twice-weekly dosing option†*



### Recommended dosing range of AFSTYLA

- 20–50 IU/kg for adults and adolescents
- 30–50 IU/kg for children (<12 years old)

Talk with your doctor to determine the best dose and dosing schedule for you.

\*Compared to dosing 3 times a week.  
†FDA approved for dosing 2 to 3 times a week.

**AFSTYLA**<sup>®</sup>  
Antihemophilic Factor  
(Recombinant), Single Chain

## Consistent Protection That Fits Your Lifestyle

### *Zero spontaneous bleeds (median AsBR) regardless of age or dosing schedule*

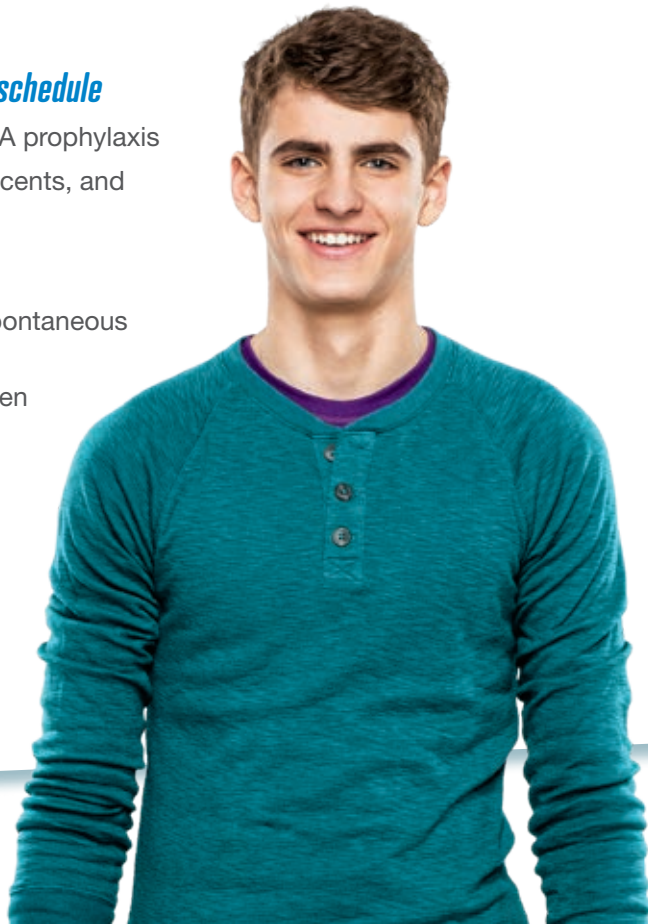
- Shown in children, adolescents, and adults when treated with AFSTYLA prophylaxis
- Overall annualized bleeds (median ABR) was 1.14 in adults and adolescents, and 3.69 in children

### *What different ways were bleeds measured?*

- Annualized spontaneous bleeding rate (AsBR) shows the number of spontaneous bleeds, or bleeds that happen without an obvious cause, over a year
- Annualized bleeding rate (ABR) shows the number of bleeds that happen over a year for any reason
- Annualized joint bleeding rate (AjBR) shows the number of bleeds that happen over a year in a joint

### *Important Safety Information*

AFSTYLA is used to treat and control bleeding episodes in people with hemophilia A. Used regularly (prophylaxis), AFSTYLA can reduce the number of bleeding episodes and the risk of joint damage due to bleeding. Your doctor might also give you AFSTYLA before surgical procedures.



## Proven Bleed Protection for Adults and Adolescents With AFSTYLA Twice Weekly\*



### Adults and adolescents

- ZERO** Spontaneous bleeds (median AsBR)
- ZERO** Annualized bleeds (median ABR)
- ZERO** Joint bleeds (median AjBR)

\*FDA approved for dosing 2 to 3 times a week.

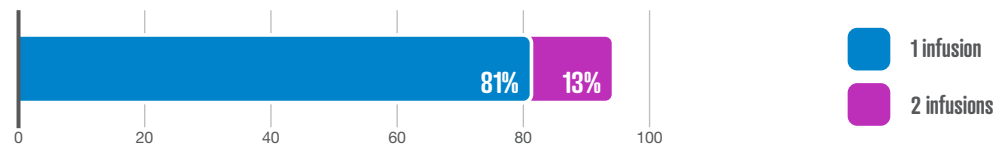
Please see Important Safety Information on page 2 and accompanying full prescribing information, including patient product information.

**AFSTYLA**<sup>®</sup>  
Antihemophilic Factor  
(Recombinant), Single Chain

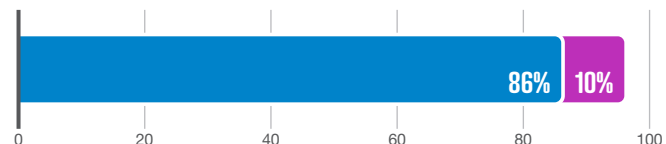
## On-demand Treatment: Dependable Bleed Control When You Need It

*A majority of bleeds were successfully resolved with 1 infusion*

Bleeds effectively controlled in people 12 years and older



Bleeds effectively controlled in people under 12 years



In the remaining 6% of participants over 12 years old, bleeds were controlled with 3 or more infusions. In children under 12 years old, 3.5% of bleeds were controlled with 3 or more infusions. One child had no response.



## AFSTYLA Safety Was Evaluated in the Largest Hemophilia A Clinical Trial Program to Date

**ZERO**  
INHIBITORS

In previously treated people

The safety of AFSTYLA was shown in 258 previously treated children, adolescents, and adults over 19,545 exposure days.

- Zero inhibitors were observed in previously treated people
- 14 of 258 participants reported a side effect

### Most common side effects

1.6%	Allergic reaction (hypersensitivity)
0.8%	Dizziness

One person withdrew from the trial due to a side effect (allergic reaction).

Please see Important Safety Information on page 2 and accompanying full prescribing information, including patient product information.

**AFSTYLA**<sup>®</sup>  
Antihemophilic Factor  
(Recombinant), Single Chain

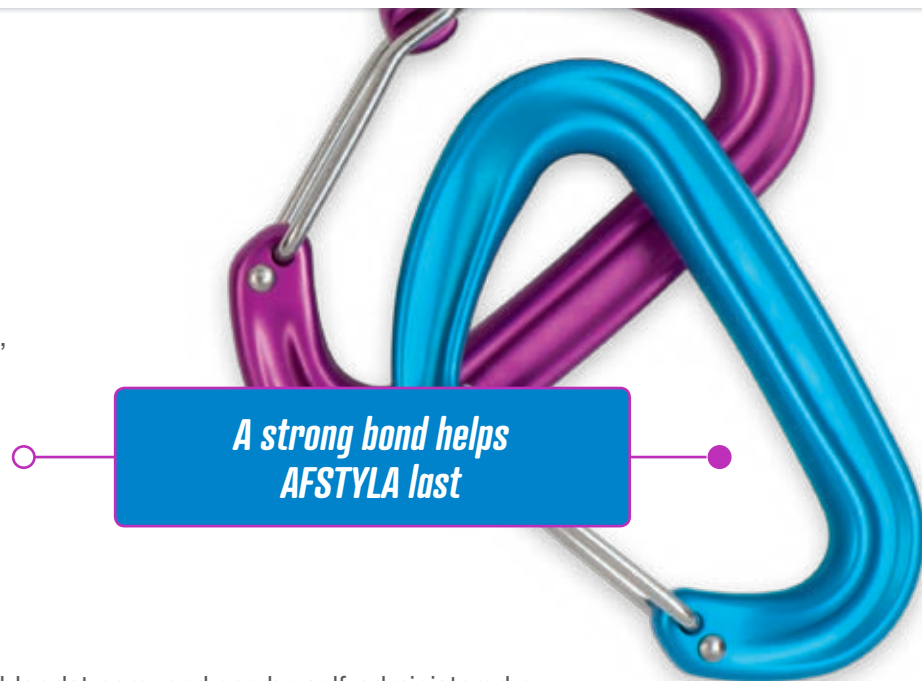
## How AFSTYLA Lasts in the Bloodstream

In AFSTYLA, the 2 molecular chains that make up Factor VIII are joined together by a strong bond to create one stable molecule.

### Tight binding protects it in the bloodstream:

Because of its shape, AFSTYLA binds more tightly to blood proteins that help protect it from being broken down, allowing it to last longer in the bloodstream.

If bleeding starts, AFSTYLA becomes activated in your bloodstream to help create a clot and stop a bleed.



*A strong bond helps  
AFSTYLA last*

## Important Safety Information

AFSTYLA is administered by intravenous injection into the bloodstream, and can be self-administered or administered by a caregiver. Your healthcare provider or hemophilia treatment center will instruct you on how to do an infusion. Carefully follow prescriber instructions regarding dose and infusion schedule, which are based on your weight and the severity of your condition.

## More Time Above 1% Can Mean More Time Between Doses

### Enhanced half-life extends time to 1% factor level

- The 14.2-hour half-life of AFSTYLA allows the flexibility of dosing 2 to 3 times a week, depending on your needs
  - Median time to trough levels of 1% total Factor VIII activity has been estimated to be between 4 and 5 days, depending on dose and extrapolation method
  - The half-life of AFSTYLA in children younger than 12 years was 10.3 hours

### What is half-life?

Half-life measures how long it takes for the activity level of your infused factor to drop by 50%. A longer half-life means that the drug is active in your body for a longer time.



Please see Important Safety Information on page 2 and accompanying full prescribing information, including patient product information.

**AFSTYLA®**  
Antihemophilic Factor  
(Recombinant), Single Chain

## Simplified Storage and Administration

*You can store AFSTYLA at room temperature for up to 3 months (not to exceed 77°F)*

Once stored at room temperature, do not return the product to the refrigerator. You can also store AFSTYLA in the refrigerator (36°F to 46°F) up to the expiration date.

### Reconstituting AFSTYLA is fast and simple

AFSTYLA uses the Mix2Vial® needle-free reconstitution and transfer system. Visit **AFSTYLA.com** to watch a video demonstration of the Mix2Vial system.

### Important Safety Information

Do not use AFSTYLA if you know you are allergic to any of its ingredients, or to hamster proteins. Tell your healthcare provider if you previously had an allergic reaction to any product containing Factor VIII (FVIII), or have been told you have inhibitors to FVIII, as AFSTYLA might not work for you. Inform your healthcare provider of all medical conditions and problems you have, as well as all medications you are taking.

*AFSTYLA is available in 7 dosage strengths*








Fill Size Color Indicator	Nominal Strength
	250 IU of coagulation Factor VIII
	500 IU of coagulation Factor VIII
	1000 IU of coagulation Factor VIII
	1500 IU of coagulation Factor VIII
	2000 IU of coagulation Factor VIII
	2500 IU of coagulation Factor VIII
	3000 IU of coagulation Factor VIII



Image is a representation, not an actual depiction of vial.

## Getting Started With AFSTYLA Is Simple

*Switching is as easy as 1-2-3*

- 1 Discover AFSTYLA and stay connected to learn more**  
Visit **AFSTYLA.com**—request a free **AFSTYLA Discovery Kit** and sign up for updates.
- 2 Talk to your doctor about AFSTYLA**  
See if AFSTYLA and twice-weekly dosing\* is an option for you. Get the conversation started using the discussion guide on **AFSTYLAguide.com**.
- 3 Access My Source<sup>SM</sup> for support from CSL Behring**  
Learn about the **AFSTYLA 30-day Free Trial Program**, co-pay and financial support, and **CSL Behring Assurance<sup>SM</sup>**, which provides product availability when there is a lapse in insurance coverage.

\*FDA approved for dosing 2 to 3 times a week.

**Please see Important Safety Information on page 2 and accompanying full prescribing information, including patient product information.**

**Call My Source**  
**1-800-676-4266**

Speak with your My Source Care Coordinator to find out more—Monday through Friday, 8 AM to 8 PM ET.

**AFSTYLA<sup>®</sup>**  
Antihemophilic Factor  
(Recombinant), Single Chain



## AFSTYLA Delivers Proven Long-lasting Bleed Protection With Twice-weekly Dosing

AFSTYLA was studied in 258 adults, adolescents, and children—the largest hemophilia A pivotal clinical trial program to date.



FDA approved for dosing  
2 to 3 times a week



Regardless of age and  
dosing schedule



In previously  
treated people

*Ask your doctor if twice-weekly dosing is right for you.*

### *Important Safety Information*

Immediately stop treatment and contact your healthcare provider if you see signs of an allergic reaction, including a rash or hives, itching, tightness of chest or throat, difficulty breathing, lightheadedness, dizziness, nausea, or a decrease in blood pressure.

**Please see Important Safety Information on page 2 and accompanying full prescribing information, including patient product information.**

AFSTYLA is manufactured by CSL Behring GmbH and distributed by CSL Behring LLC. AFSTYLA® is a registered trademark of CSL Behring Recombinant Facility AG. Biotherapies for Life® is a registered trademark and CSL Behring Assurance<sup>SM</sup> and My Source<sup>SM</sup> are service marks of CSL Behring LLC. Mix2Vial® is a registered trademark of MediMop Medical Projects Ltd.

©2018 **CSL Behring LLC** 1020 First Avenue, PO Box 61501, King of Prussia, PA 19406-0901 USA  
[www.CSLBehring.com](http://www.CSLBehring.com) [www.AFSTYLA.com](http://www.AFSTYLA.com) AFS-0201-FEB18

**AFSTYLA**<sup>®</sup>  
Antihemophilic Factor  
(Recombinant), Single Chain

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use AFSTYLA safely and effectively. See full prescribing information for AFSTYLA.

### AFSTYLA®, Antihemophilic Factor (Recombinant), Single Chain Lyophilized Powder for Solution for Intravenous Injection Initial U.S. Approval: 2016

#### INDICATIONS AND USAGE

AFSTYLA®, Antihemophilic Factor (Recombinant), Single Chain, is a recombinant, antihemophilic factor indicated in adults and children with hemophilia A (congenital Factor VIII deficiency) for:

- On-demand treatment and control of bleeding episodes,
- Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes,
- Perioperative management of bleeding.

#### Limitation of Use

AFSTYLA is not indicated for the treatment of von Willebrand disease (1).

#### DOSAGE AND ADMINISTRATION

For intravenous use after reconstitution only.

- Each vial of AFSTYLA is labeled with the amount of recombinant Factor VIII in international units (IU or unit). One unit per kilogram body weight will raise the Factor VIII level by 2 IU/dL. (2.1)
- Plasma Factor VIII levels can be monitored using either a chromogenic assay or a one-stage clotting assay – routinely used in US clinical laboratories. **If the one-stage clotting assay is used, multiply the result by a conversion factor of 2 to determine the patient's Factor VIII activity level. (2.1, 5.3)**

#### Calculating Required Dose: (2.1)

$$\text{Dose (IU)} = \text{Body Weight (kg)} \times \text{Desired Factor VIII Rise (IU/dL or \% of normal)} \times 0.5 \text{ (IU/kg per IU/dL)}$$

#### Routine Prophylaxis: (2.1)

- Adults and adolescents ( $\geq 12$  years): The recommended starting regimen is 20 to 50 IU per kg of AFSTYLA administered 2 to 3 times weekly.
- Children ( $< 12$  years): The recommended starting regimen is 30 to 50 IU per kg of AFSTYLA administered 2 to 3 times weekly. More frequent or higher doses may be required in children  $< 12$  years of age to account for the higher clearance in this age group.
- The regimen may be adjusted based on patient response.

#### Perioperative Management: (2.1)

- Ensure the appropriate Factor VIII activity level is achieved and maintained.

#### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

AFSTYLA is available as a white or slightly yellow lyophilized powder supplied in single-use vials containing nominally 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, or 3000 International Units (IU). (3)

#### CONTRAINDICATIONS

Do not use in patients who have had life-threatening hypersensitivity reactions, including anaphylaxis to AFSTYLA or its excipients, or hamster proteins. (4)

#### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, are possible. Should symptoms occur, immediately discontinue AFSTYLA and administer appropriate treatment. (5.1)
- Development of Factor VIII neutralizing antibodies (inhibitors) can occur. If expected plasma Factor VIII activity levels are not attained, or if bleeding is not controlled with an appropriate dose, perform an assay that measures Factor VIII inhibitor concentration. (5.2)
- If the one-stage clotting assay is used, multiply the result by a conversion factor of 2 to determine the patient's Factor VIII activity level. (5.3)

#### ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions reported in clinical trials ( $> 0.5\%$  of subjects) were dizziness and hypersensitivity. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact the CSL Behring Pharmacovigilance Department at 1-866-915-6958 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

#### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pediatric: Clearance (based on per kg body weight) is higher in pediatric patients 0 to  $< 12$  years of age. Higher and/or more frequent dosing may be needed. (8.4)

See 17 for Patient Counseling Information and FDA-approved Patient Labeling.

Revised: September 2017R

## FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\*

1	INDICATIONS AND USAGE
2	DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1	Dosing Guidelines
2.2	Preparation and Reconstitution
2.3	Administration
3	DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4	CONTRAINDICATIONS
5	WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1	Hypersensitivity Reactions
5.2	Neutralizing Antibodies
5.3	Monitoring Laboratory Tests
6	ADVERSE REACTIONS
6.1	Clinical Trials Experience
6.2	Immunogenicity

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

## 11 DESCRIPTION

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

## 14 CLINICAL STUDIES

## 15 REFERENCES

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

\* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

CSL Behring  
**FULL PRESCRIBING INFORMATION**  
**AFSTYLA®**

**Antihemophilic Factor (Recombinant), Single Chain**

**For Intravenous Injection, Powder and Solvent for Injection**

**1 INDICATIONS AND USAGE**

AFSTYLA®, Antihemophilic Factor (Recombinant), Single Chain is a recombinant, antihemophilic factor indicated in adults and children with hemophilia A (congenital Factor VIII deficiency) for:

- On-demand treatment and control of bleeding episodes,
- Routine prophylaxis to reduce the frequency of bleeding episodes,
- Perioperative management of bleeding.

Limitation of Use

AFSTYLA is not indicated for the treatment of von Willebrand disease.

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

**For intravenous use after reconstitution only.**

**2.1 Dosing Guidelines**

- Dose and duration of treatment depend on the severity of the Factor VIII deficiency, the location and extent of bleeding, and the patient's clinical condition.
- Each vial of AFSTYLA states the actual amount of Factor VIII activity in International Units (IU) as determined by chromogenic assay. One IU corresponds to the activity of Factor VIII contained in 1 milliliter (mL) of normal human plasma.
- Plasma Factor VIII levels can be monitored using either a chromogenic assay or a one-stage clotting assay – routinely used in US clinical laboratories. If the one-stage clotting assay is used, multiply the result by a conversion factor of 2 to determine the patient's Factor VIII activity level [see *Warnings and Precautions (5.3)*].

Calculating Required Dose

- The calculation of the required dose of Factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU Factor VIII per kg body weight raises the plasma Factor VIII level by 2 IU/dL. The expected in vivo peak increase in Factor VIII level expressed as IU/dL (% of normal) is estimated using the following formula:

$$\text{Estimated Increment of Factor VIII (IU/dL or \% of normal)} = \frac{\text{Total Dose (IU)}}{\text{body weight (kg)}} \times 2 \text{ (IU/dL per IU/kg)}$$

The dose to achieve a desired in vivo peak increase in Factor VIII level may be calculated using the following formula:

$$\text{Dose (IU)} = \text{body weight (kg)} \times \text{Desired Factor VIII rise (IU/dL or \% of normal)} \times 0.5 \text{ (IU/kg per IU/dL)}$$

The amount of AFSTYLA to be administered and the frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes

A guide for dosing AFSTYLA in the treatment and control of bleeding episodes is provided in Table 1. Consideration should be given to maintaining a Factor VIII activity at or above the target range.

**Table 1. Dosing for On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes**

Type of Bleeding Episode	Factor VIII Activity Level Required (% or IU/dL)	Frequency of Doses (hours)
<b>Minor</b> Uncomplicated hemarthrosis, minor muscle bleeding or oral bleeding	20-40	Repeat injection every 12-24 hours until the bleeding is resolved.
<b>Moderate</b> Muscle bleeding (except iliopsoas), hemarthrosis, or mild trauma	30-60	Repeat injection every 12-24 hours until the bleeding is resolved.
<b>Major/Life-threatening</b> Limb threatening hemorrhage, deep muscle bleeding (including iliopsoas), intracranial and retropharyngeal bleeding, fractures or head trauma	60-100	Repeat injection every 8-24 hours until bleed is resolved.

Routine Prophylaxis

- Adults and adolescents (≥12 years): The recommended starting regimen is 20 to 50 IU per kg of AFSTYLA administered 2 to 3 times weekly.
- Children (<12 years): The recommended starting regimen is 30 to 50 IU per kg of AFSTYLA administered 2 to 3 times weekly. More frequent or higher doses may be required in children <12 years of age to account for the higher clearance in this age group [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].
- The regimen may be adjusted based on patient response.

Perioperative Management of Bleeding

A guide for dosing AFSTYLA during surgery (perioperative management of bleeding) is provided in Table 2. Consideration should be given to maintaining a Factor VIII activity at or above the target range.

**Table 2. Target Factor VIII Activity Levels for Perioperative Management of Bleeding**




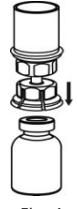

Type of Surgery	Factor VIII Activity Level Required (% or IU/dL)	Frequency of Doses (hours) / Duration of Therapy (days)
<b>Minor</b> (including tooth extraction)	30-60	Repeat injection every 24 hours for at least 1 day, until healing is achieved.
<b>Major</b> (intracranial, intra-abdominal, intrathoracic, or joint-replacement)	80-100	Repeat injection every 8-24 hours until adequate wound healing, then continue therapy for at least another 7 days to maintain a Factor VIII activity of 30-60% (IU/dL).


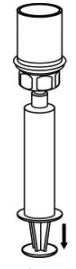

**2.2 Preparation and Reconstitution**

- Reconstitute AFSTYLA using aseptic technique with diluent provided in the kit.
- Visually inspect the reconstituted solution for particulate matter prior to administration. The solution should be free from visible particles. Do not use if particulate matter is observed.

The procedures provided in Table 3 are general guidelines for the preparation and reconstitution of AFSTYLA.

**Table 3. AFSTYLA Reconstitution Instructions**

1. Ensure that the AFSTYLA vial and diluent vial are at room temperature. Prepare and administer using aseptic technique.	
2. Place the AFSTYLA vial, diluent vial, and Mix2Vial® transfer set on a flat surface.	
3. Remove AFSTYLA and diluent vial flip caps. Wipe the stoppers with the sterile alcohol swab provided and allow the stoppers to dry prior to opening the Mix2Vial transfer set package.	
4. Open the Mix2Vial transfer set package by peeling away the lid (Fig. 1). Leave the Mix2Vial transfer set in the clear package.	 Fig. 1
5. Place the diluent vial on a flat surface and hold the vial tightly. Grip the Mix2Vial transfer set together with the clear package and push the plastic spike at the blue end of the Mix2Vial transfer set firmly through the center of the stopper of the diluent vial (Fig. 2).	 Fig. 2
6. Carefully remove the clear package from the Mix2Vial transfer set. Make sure that you pull up only the clear package, not the Mix2Vial transfer set (Fig. 3).	 Fig. 3
7. With the AFSTYLA vial placed firmly on a flat surface, invert the diluent vial with the Mix2Vial transfer set attached and push the plastic spike of the transparent adapter firmly through the center of the stopper of the AFSTYLA vial (Fig. 4). The diluent will automatically transfer into the AFSTYLA vial.	 Fig. 4
8. With the diluent and AFSTYLA vial still attached to the Mix2Vial transfer set, gently swirl the AFSTYLA vial to ensure that the AFSTYLA is fully dissolved (Fig. 5). Do not shake the vial.	 Fig. 5

9. With one hand, grasp the AFSTYLA side of the Mix2Vial transfer set and with the other hand grasp the blue diluent-side of the Mix2Vial transfer set, and unscrew the set into two pieces. (Fig. 6).	 Fig. 6
10. Draw air into an empty, sterile syringe. While the AFSTYLA vial is upright, screw the syringe to the Mix2Vial transfer set. Inject air into the AFSTYLA vial. While keeping the syringe plunger pressed, invert the system upside down and draw the concentrate into the syringe by pulling the plunger back slowly. (Fig. 7).	 Fig. 7
11. Now that the concentrate has been transferred into the syringe, firmly grasp the barrel of the syringe (keeping the plunger facing down) and unscrew the syringe from the Mix2Vial transfer set (Fig. 8).	 Fig. 8
12. After reconstitution, infuse immediately or within 4 hours. Reconstituted AFSTYLA may be stored at room temperature, not to exceed 25°C (77°F), for up to 4 hours. Do not freeze. Protect from direct sunlight.	
13. Record treatment - Remove the peel-off portion of the label from each vial used, and affix it to the patient's treatment diary/log book or scan the vial if recording the infusion electronically.	
14. If the dose requires more than one vial, use a separate, unused Mix2Vial® transfer set for each product vial. Repeat step 10 to pool the contents of the vial into one syringe.	

### 2.3 Administration

- Use aseptic technique when administering AFSTYLA.
- Do not mix AFSTYLA with other medicinal products.
- Administer by intravenous injection. The rate of administration should be determined by the patient's comfort level. Do not exceed infusion rate of 10 mL per minute.
- Administer AFSTYLA at room temperature within 4 hours after reconstitution.
- AFSTYLA is for single use only. Following administration, discard any unused solution and all administration equipment in an appropriate manner as per local requirements.
- If a central venous access device (CVAD) is required, risk of CVAD-related complications including local infections, bacteremia and catheter site thrombosis should be considered.

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

AFSTYLA is available as a white or slightly yellow lyophilized powder supplied in single-use vials containing nominally 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, or 3000 IU. The actual potency is labeled on each AFSTYLA vial and carton.

### 4 CONTRAINDICATIONS

AFSTYLA is contraindicated in patients who have had life-threatening hypersensitivity reactions, including anaphylaxis to AFSTYLA or its excipients (e.g., polysorbate 80) [see Description (1.1)], or hamster proteins [see Warnings and Precautions (5.1)].

### 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

#### 5.1 Hypersensitivity Reactions

Allergic-type hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, are possible with AFSTYLA. Inform patients of the early signs of hypersensitivity reactions that may progress to anaphylaxis (including hives, generalized urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension and pruritus). Immediately discontinue administration and initiate appropriate treatment if hypersensitivity reactions occur.

For patients with previous hypersensitivity reactions, consider premedication with antihistamines.

#### 5.2 Neutralizing Antibodies

Formation of neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor VIII can occur following administration of Factor VIII products. Monitor patients for the development of neutralizing antibodies (inhibitors) by appropriate clinical observations and laboratory tests. If expected plasma Factor VIII activity levels are not attained, or if bleeding is not controlled after

AFSTYLA administration, the presence of an inhibitor (neutralizing antibody) should be suspected [see Warnings and Precautions (5.3)].

Contact a specialized hemophilia treatment center if a patient develops an inhibitor.

#### 5.3 Monitoring Laboratory Tests

- Monitor plasma Factor VIII activity in patients receiving AFSTYLA using either the chromogenic assay or the one-stage clotting assay, which is routinely used in US clinical laboratories. The chromogenic assay result most accurately reflects the clinical hemostatic potential of AFSTYLA and is preferred. The one-stage clotting assay result underestimates the Factor VIII activity level compared to the chromogenic assay result by approximately one-half. If the one-stage clotting assay is used, multiply the result by a conversion factor of 2 to determine the patient's Factor VIII activity level. Incorrect interpretation of the Factor VIII activity obtained by the one-stage clotting assay could lead to unnecessary additional dosing, higher chronic dosing, or investigations for an inhibitor.
- Monitor for the development of Factor VIII inhibitors. Perform a Bethesda inhibitor assay if expected plasma Factor VIII activity levels are not attained or if bleeding is not controlled with the expected dose of AFSTYLA. Use Bethesda Units (BU) to report inhibitor levels.

### 6 ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (>0.5% of subjects) reported in clinical trials were dizziness and hypersensitivity.

#### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of one drug cannot be directly compared to rates in clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The safety, efficacy and pharmacokinetics of AFSTYLA have been evaluated in 258 previously treated patients (PTPs) with severe hemophilia A (<1% endogenous Factor VIII activity) who received at least one dose of AFSTYLA as part of either routine prophylaxis, on-demand treatment of bleeding episodes or perioperative management in two completed clinical trials (an adult/adolescent study [ $\geq 12$  to 65 years of age] and a pediatric study [ $< 12$  years of age]), and an ongoing extension study (0 to  $\leq 65$  years of age). Patients with a history of, or current FVIII inhibitors, or any first order family history of FVIII inhibitors, patients with known hypersensitivity (allergic reaction or anaphylaxis) to any FVIII product or hamster protein, and patients with evidence of thrombosis, including deep vein thrombosis, stroke, pulmonary embolism, myocardial infarction and arterial embolus within 3 months prior to Day 1 of the study were excluded from study participation.

Eighty-four (32.6%) subjects were children <12 years of age (35 [13.6%] 0 to <6 years and 49 [19.0%]  $\geq 6$  to <12 years), 14 (5.4%) were adolescents ( $\geq 12$  to <18 years), and 160 (62.0%) were adults ( $\geq 18$  to  $\leq 65$  years). There have been a total of 28,418 exposure days (EDs), with at least 28,492 injections of AFSTYLA administered. In the completed studies, a total of 185 subjects achieved at least 50 EDs, of whom 60 subjects achieved  $\geq 100$  EDs. Adverse reactions (ARs) (summarized in Table 4) were reported for 14 of 258 (5.4%) subjects in all studies. An adverse reaction of hypersensitivity resulted in the withdrawal of one subject. No subject developed neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor VIII or antibodies to host cell proteins. No events of anaphylaxis or thrombosis were reported.

**Table 4. Adverse Reactions Reported for AFSTYLA (N=258)**

MedDRA System Organ Class	Adverse Reactions	Number of Subjects n (%)
<b>Immune system disorders</b>	Hypersensitivity	4 (1.6)
<b>Nervous system disorders</b>	Dizziness	2 (0.8)
	Paresthesia	1 (0.4)
<b>Skin and subcutaneous tissue disorders</b>	Rash	1 (0.4)
	Erythema	1 (0.4)
	Pruritus	1 (0.4)
<b>General disorders and administration site conditions</b>	Pyrexia	1 (0.4)
	Injection-site pain	1 (0.4)
	Chills	1 (0.4)
	Feeling hot	1 (0.4)

#### 6.2 Immunogenicity

All subjects were monitored for inhibitory and binding antibodies to AFSTYLA, and binding antibodies to CHO host cell proteins prior to the first infusion of AFSTYLA, at defined intervals during the studies and at the end of study visit.

Preliminary data from an actively enrolling clinical trial in previously untreated patients (PUPs) aged  $\leq 5$  years indicate that 6 of 15 treated subjects (40% with a 95% confidence interval of 16%, 68%) developed an inhibitor. Of these, 3 subjects (20%) had peak inhibitor values in the high titer range, and 3 subjects (20%) had peak values in the low titer range. Of the 6 subjects who tested positive for inhibitors, 5 subjects have remained in the trial and have continued treatment with AFSTYLA; 3 now have titer values in the low titer range and 2 experienced successful eradication of the inhibitor.

No PTPs developed neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor VIII or antibodies against chinese hamster ovary (CHO) host cell proteins at any time during the completed clinical studies. Four subjects in the adult/adolescent study and 10 subjects in the pediatric study were negative for non-neutralizing anti-drug antibodies (ADAs) at screening and turned

positive during the clinical study. Two of the adult/adolescent subjects and 3 of the pediatric subjects who developed ADAs were negative at end of study visit. No adverse events were associated with the development of ADAs. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of antibody positivity in an assay may be influenced by several factors, including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, it may be misleading to compare the incidence of antibodies to AFSTYLA with the incidence of antibodies to other products.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

There are no data with AFSTYLA use in pregnant women to inform on drug-associated risk. No developmental or animal reproduction toxicity studies were conducted with AFSTYLA. Thus, the risk of developmental toxicity including, structural abnormalities, embryo-fetal and/or infant mortality, functional impairment, and alterations to growth is not known. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects occurs in 2-4% of the general population and miscarriage occurs in 15-20% of clinically recognized pregnancies. AFSTYLA should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

There is no information regarding the excretion of AFSTYLA in human milk, the effect on the breastfed infant, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for AFSTYLA and any potential adverse effects on the breastfed infant from AFSTYLA or from the underlying maternal condition.

### 8.4 Pediatric Use

Safety and efficacy studies with AFSTYLA have been performed in 98 previously treated pediatric patients <18 years of age. Fourteen adolescent subjects  $\geq 12$  to <18 years were enrolled in the adult/adolescent safety and efficacy study. Thirty-five subjects 0 to <6 years and 49 subjects  $\geq 6$  to <12 years were enrolled in a pediatric safety and efficacy study [see *Adverse Reactions (6.1)*, *Clinical Pharmacology (12.3)*, and *Clinical Studies (14)*]. Because clearance (based on per kg body weight) has been shown to be higher in the pediatric population 0 to <12 years, more frequent or higher doses of AFSTYLA based on body weight may be needed [see *Clinical Pharmacology (12.3)*].

### 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of AFSTYLA did not include subjects over 65 years to determine whether or not they respond differently from younger subjects.

## 11 DESCRIPTION

AFSTYLA is a single-chain recombinant Factor VIII produced in chinese hamster ovary (CHO) cells. It is a construct where the B-domain occurring in wild type full-length Factor VIII has been truncated and 4 amino acids of the adjacent acidic a3 domain were removed (amino acids 765 to 1652 of full-length Factor VIII). AFSTYLA is expressed as a single-chain Factor VIII molecule with covalent linkage between heavy and light chains; thereby keeping the molecule in the single chain form resulting in increased stability and increased von Willebrand Factor (VWF) affinity. Except for a new N-glycosylation site at the junction between heavy and light chains, the post-translational modifications are comparable to endogenous Factor VIII.

AFSTYLA is purified by a controlled multi-step process including two virus reduction steps complementing each other in their mode of action. No human or animal derived proteins are used in the purification or formulation processes.

AFSTYLA is a preservative-free, sterile, non-pyrogenic, lyophilized powder to be reconstituted with sterile water for injection (sWFI) for intravenous injection. AFSTYLA is available in single-use vials containing the labeled amount of Factor VIII activity, expressed in IU. Each vial contains nominally 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, or 3000 IU of AFSTYLA. The actual potency is labeled on each AFSTYLA vial and carton. After reconstitution of the lyophilized powder, all dosage strengths yield an almost colorless to slightly opalescent solution. The concentrations of excipients based on the vial size, as well as the amount of sWFI for reconstitution are provided in the table below.

#### Nominal Composition after Reconstitution with sWFI

Ingredient	250 IU vial	500 IU vial	1000 IU vial	1500 IU vial	2000 IU vial	2500 IU vial	3000 IU vial
rVIII-Single Chain	100 IU/mL	200 IU/mL	400 IU/mL	300 IU/mL	400 IU/mL	500 IU/mL	600 IU/mL
L-Histidine	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL	3.1 mg/mL
Polysorbate 80	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL	0.2 mg/mL
Calcium chloride	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL	0.4 mg/mL
Sodium chloride	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL	16.4 mg/mL
Sucrose	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL	6 mg/mL
Water for Injection	2.5 mL	2.5 mL	2.5 mL	5 mL	5 mL	5 mL	5 mL

The number of units of Factor VIII administered is expressed in IU, which are related to the current WHO standard for Factor VIII products. One IU of Factor VIII activity in plasma is equivalent to that quantity of Factor VIII in 1 mL of normal plasma. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in IU (relative to an International Standard for Factor VIII in plasma).

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

AFSTYLA is a recombinant protein that replaces the missing Coagulation Factor VIII needed for effective hemostasis. AFSTYLA is a single polypeptide chain with a truncated B-domain that allows for a covalent bridge to link the Factor VIII heavy and light chains. AFSTYLA has demonstrated a higher VWF affinity relative to full-length rFVIII.<sup>1</sup> VWF stabilizes Factor VIII and protects it from degradation. Activated AFSTYLA has an amino acid sequence identical to endogenous FVIIIa.

### 12.2 Pharmacodynamics

Hemophilia A is an X-linked hereditary disorder of blood coagulation due to decreased levels of Factor VIII and results in bleeding into joints, muscles or internal organs, either spontaneously or as result of accidental or surgical trauma. Replacement therapy increases the plasma levels of Factor VIII enabling a temporary correction of the factor deficiency and correction of the bleeding tendencies.

### 12.3 Pharmacokinetics

#### Subjects $\geq 12$ years

The pharmacokinetics (PK) of AFSTYLA were evaluated in 91 (81 adults  $\geq 18$  years and 10 adolescents  $\geq 12$  to <18 years) previously treated subjects following an intravenous injection of a single dose of 50 IU/kg.

The PK parameters (Table 5) were based on plasma Factor VIII activity measured by the chromogenic assay after the first dose (initial PK assessment). The PK profile obtained 3 to 6 months after the initial PK assessment was comparable with the PK profile obtained after the first dose.

**Table 5. Pharmacokinetic Parameters (Arithmetic Mean, Coefficient of Variation [CV%]) in Adults and Adolescents Following a Single Injection of 50 IU/kg of AFSTYLA - Chromogenic Assay**

PK Parameters	$\geq 18$ years (N=81)	$\geq 12$ to <18 years (N=10)
IR (IU/dL)/(IU/kg)	2.00 (20.8)	1.69 (24.8)
$C_{max}$ (IU/dL)	106 (18.1)	89.7 (24.8)
AUC <sub>0-inf</sub> (IU*h/dL)	1960 (33.1)	1540 (36.5)
$t_{1/2}$ (h)	14.2 (26.0)	14.3 (33.3)
MRT (h)	20.4 (25.8)	20.0 (32.2)
CL (mL/h/kg)	2.90 (34.4)	3.80 (46.9)
$V_{ss}$ (mL/kg)	55.2 (20.8)	68.5 (29.9)

IR = incremental recovery recorded at 30 minutes after injection;  $C_{max}$  = observed maximum plasma concentration; AUC<sub>0-inf</sub> = area under the Factor VIII activity time curve extrapolated to infinity;  $t_{1/2}$  = half-life; MRT = mean residence time; CL = body weight adjusted clearance;  $V_{ss}$  = body weight adjusted volume of distribution at steady-state.

#### Children <12 years

Pharmacokinetic parameters of AFSTYLA were evaluated in 39 previously treated children (0 to <12 years) in open-label, multicenter studies following a 50 IU/kg intravenous injection of AFSTYLA.

Table 6 summarizes the PK parameters calculated from the pediatric data. These parameters were estimated based on the plasma Factor VIII activity over time profile.

**Table 6. Comparison of Pharmacokinetic Parameters in Children by Age Category (Arithmetic Mean, Coefficient of Variation [CV%]) Following a Single Injection of 50 IU/kg of AFSTYLA - Chromogenic Assay**

PK Parameters	0 to <6 years (N=20)	$\geq 6$ to <12 years (N=19)
IR (IU/dL)/(IU/kg)	1.60 (21.1)	1.66 (19.7)
$C_{max}$ (IU/dL)	80.2 (20.6)	83.5 (19.5)
AUC <sub>0-inf</sub> (IU*h/dL)	1080 (31.0)	1170 (26.3)
$t_{1/2}$ (h)	10.4 (28.7)	10.2 (19.4)
MRT (h)	12.4 (25.0)	12.3 (16.8)
CL (mL/h/kg)	5.07 (29.6)	4.63 (29.5)
$V_{ss}$ (mL/kg)	71.0 (11.8)	67.1 (22.3)

IR = incremental recovery recorded at 30 minutes after injection for subjects 12 to <18 years and at 60 minutes after injection for subjects 1 to <12 years;  $C_{max}$  = observed maximum plasma concentration; AUC = area under the Factor VIII activity time curve extrapolated to infinity;  $t_{1/2}$  = half-life; MRT = mean residence time; CL = body weight adjusted clearance;  $V_{ss}$  = body weight adjusted volume of distribution at steady-state.

### 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

#### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Long-term animal studies investigating the carcinogenic effects of AFSTYLA have not been conducted. In vitro and in vivo testing of AFSTYLA for mutagenicity or effects on fertility were not performed.

#### 14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of AFSTYLA were evaluated in two studies: an Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study in adults/adolescents as well as in an Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety study in children. These studies characterized the PK of AFSTYLA and determined hemostatic efficacy in the control of bleeding events, the prevention of bleeding events in prophylaxis and in the adult/adolescent study determined hemostatic efficacy during perioperative management of bleeding in subjects undergoing surgical procedures.

The adult/adolescent study enrolled a total of 175 previously treated male subjects with severe hemophilia A (<1% endogenous Factor VIII activity). Subjects ranged in age from 12 to 65 years, including 14 adolescent subjects (≥12 to <18 years). Of the 175 enrolled subjects, 174 received at least one dose of AFSTYLA and 173 (99%) were evaluable for efficacy. A total of 161 subjects (92.5%) completed the study. A total of 120 (69.0%) subjects were treated for at least 50 EDs and 52 (29.9%) of those subjects were treated for at least 100 EDs. Subjects received a total of 14,592 injections with a median of 67.0 (range 1 to 395) injections per subject.

The pediatric study enrolled 84 previously treated male subjects with severe hemophilia A (35 subjects 0 to <6 years and 49 subjects ≥6 to <12 years). Of the 84 enrolled subjects, all received at least one dose of AFSTYLA and 83 (99%) were evaluable for efficacy. A total of 65 (77.4%) subjects were treated for at least 50 EDs and 8 (9.5%) of those subjects were treated for at least 100 EDs. Subjects received a total of 5,313 injections with a median of 59 (range 4 to 145) injections per subject.

##### On-demand Treatment and Control of Bleeding Episodes

In the adult/adolescent study a total of 848 bleeding episodes were treated with AFSTYLA and 835 received an efficacy assessment by the investigator. The majority of the bleeding episodes occurred in joints. The median dose per injection used to treat a bleeding episode was 31.7 IU/kg (range 6 to 84 IU/kg). Of the 848 bleeding episodes, 686 (81%) were controlled with a single AFSTYLA injection and another 107 (13%) were controlled with 2 injections. Fifty-five (6%) of the 848 bleeding episodes required 3 or more injections. For 94% of bleeding episodes the hemostatic efficacy rating by the investigator was either excellent or good.

In the pediatric study a total of 347 bleeding episodes were treated with AFSTYLA all of which received an efficacy assessment by the investigator. The majority of the bleeding episodes occurred in joints. The median dose per injection used to treat a bleeding episode was 27.3 IU/kg (range 16 to 76 IU/kg). Of the 347 bleeding episodes, 298 (86%) were controlled with a single AFSTYLA injection and another 34 (10%) were controlled with 2 injections. Fifteen (4%) of the 347 bleeding episodes required 3 or more injections. For 96% of bleeding episodes the hemostatic efficacy rating by the investigator was either excellent or good.

Assessment of response to treatment of bleeds by the investigator was as follows:

**Excellent:** Pain relief and/or improvement in signs of bleeding (i.e., swelling, tenderness, and/or increased range of motion in the case of musculoskeletal hemorrhage) within approximately 8 hours after the first infusion

**Good:** Pain relief and/or improvement in signs of bleeding at approximately 8 hours after the first infusion, but requires two infusions for complete resolution

**Moderate:** Probable or slight beneficial effect within approximately 8 hours after the first infusion; requires more than two infusions for complete resolution

**No response:** No improvement at all or condition worsens (i.e., signs of bleeding) after the first infusion and additional hemostatic intervention is required with another FVIII product, cryoprecipitate, or plasma for complete resolution.

Efficacy in control of bleeding episodes in both studies is summarized in Table 7.

**Table 7. Efficacy of AFSTYLA in Control of Bleeding**

Bleeding Episodes Treated	Adult and Adolescent (≥12 to 65 years of age) (N=848)	Pediatric (0 to <12 years of age) (N=347)
<b>Number of injections</b>		
1 injection, n (%)	686 (81%)	298 (85.9%)
2 injections, n (%)	107 (13%)	34 (9.8%)
3 injections, n (%)	29 (3%)	8 (2.3%)
>3 injections, n (%)	26 (3%)	7 (2.0%)
<b>Efficacy evaluation by investigator</b>	<b>(N=835)</b>	<b>(N=347)</b>
Excellent or Good, n (%)	783 (94%)	334 (96.3%)
Moderate, n (%)	52 (6%)	12 (3.5%)
No response, n (%)	0	1 (0.3%)

#### Routine Prophylaxis

##### Adult and Adolescent Study

In the adult/adolescent and pediatric studies, subjects received prophylaxis in a regimen that was determined by the investigator, taking into account the subject's Factor VIII treatment regimen used prior to enrollment and the subject's bleeding phenotype.

In the adult/adolescent study, 54% of the 146 subjects on prophylaxis received AFSTYLA 3 times weekly; 32% of subjects received AFSTYLA 2 times weekly; 6% received AFSTYLA every other day, and 8% of subjects received other regimens.

The annualized bleeding rate (ABR) was comparable between subjects on a 3 times weekly regimen (median ABR of 1.53) and those on a 2 times weekly regimen (median ABR of 0.00). The annualized spontaneous bleeding rate (AsBR) was also comparable between subjects on a 3 times weekly regimen (median AsBR of 0.0) and those on a 2 times weekly regimen (median AsBR of 0.0). The number of subjects who needed dose adjustments was comparable between the two groups (34.2% [27 subjects] for three times weekly and 27.7% [13 subjects] for twice weekly).

The median prescribed dose for subjects on a 3 times weekly prophylaxis regimen was 30 IU/kg (12 to 50 IU/kg). The median prescribed dose for subjects on a 2 times weekly regimen was 35 IU/kg (17 to 50 IU/kg).

The ABR in prophylaxis (median of 1.14) was significantly lower (p <0.0001) than the ABR that was observed in subjects treated on-demand (median of 19.64). Sixty-three of 146 subjects (43%) experienced no bleeding episodes while on prophylaxis. There were no severe or life-threatening bleeds (e.g., intracranial hemorrhage) in subjects receiving prophylaxis.

##### Pediatric Study

In the pediatric study, 54% of the 80 subjects on prophylaxis received AFSTYLA 2 times a week; 30% of subjects received AFSTYLA 3 times a week; 4% received AFSTYLA every other day, and 12% of subjects received other regimens.

Twenty-one of 80 subjects (26%) experienced no bleeding episodes while on prophylaxis. There was one severe bleed (hip joint hemorrhage) in the pediatric study that was successfully treated.

For subjects on prophylaxis the overall ABR was 3.69, with a median ABR of 2.30 for subjects on a 3 times a week regimen and 4.37 for subjects on a 2 times a week regimen. The median AsBR (0.00) was identical between subjects on the 3 times a week and 2 times a week regimens.

The median prescribed dose for subjects on a 3 times a week regimen was 32 IU/kg (19 to 50 IU/kg) and for subjects on a 2 times a week regimen was 35 IU/kg (20 to 57 IU/kg).

The ABRs for prophylaxis and on-demand in both studies are summarized in Table 8.

**Table 8. Summary of Annualized Bleeding Rate (ABR) by AFSTYLA Treatment Regimen**

	Phase I/III Adult/ Adolescent Study		Phase III Pediatric Study	
	Prophylaxis (N=146)	On-demand (N=27)	Prophylaxis (N=80)	On-demand (N=3)
Overall ABR Median (IQR*)	1.14 (0–4.2)	19.64 (6.2–46.5)	3.69 (0–7.2)	78.56 (35.1–86.6)
Annualized Spontaneous Bleeding Rate (AsBR) Median (IQR*)	0 (0–2.4)	11.73 (2.8–36.5)	0 (0–2.2)	31.76 (0–42.7)
Number of subjects with zero bleeding episodes	63 (43.2%)	1 (3.7%)	21 (26.3%)	0

\* IQR = interquartile range, 25<sup>th</sup> percentile to 75<sup>th</sup> percentile

##### Perioperative Management of Bleeding

Thirteen subjects in the adult/adolescent study underwent a total of 16 surgical procedures. Overall, investigators assessed hemostatic efficacy of AFSTYLA in perioperative management of bleeding as excellent in 15 of 16 surgeries and as good in 1 of 16 surgeries (see Table 9). Median factor consumption pre- and intra-operatively was 89.4 IU/kg (range 40.5 to 108.6 IU/kg).

Assessment of hemostasis during surgical procedures by the investigator was as follows:

**Excellent:** Hemostasis clinically not significantly different from normal (e.g., achieved hemostasis comparable to that expected during similar surgery in a non-factor deficient patient) in the absence of other hemostatic intervention and estimated blood loss during surgery is not more than 20% higher than the predicted blood loss for the intended surgery

**Good:** Normal or mildly abnormal hemostasis in terms of quantity and/or quality (e.g., slight oozing, prolonged time to hemostasis with somewhat increased bleeding compared to a non-factor deficient patient in the absence of other hemostatic intervention) or estimated blood loss is >20%, but ≤30% higher than the predicted blood loss for intended surgery

**Moderate:** Moderately abnormal hemostasis in terms of quantity and/or quality (e.g., moderate hemorrhage that is difficult to control) with estimated blood loss greater than what is defined as good

**Poor/No Response:** Severely abnormal hemostasis in terms of quantity and/or quality (e.g., severe hemorrhage that is difficult to control) and/or additional hemostatic intervention required with another FVIII product, cryoprecipitate, or plasma for complete resolution.

**Table 9. Efficacy of AFSTYLA in Perioperative Management of Bleeding**

Procedure	Efficacy Evaluation	Factor Consumption (IU/kg) (pre- and intra-operatively)
Extraction of wisdom teeth	Excellent	51.09
Abdominal hernia repair	Excellent	47.89
Elbow replacement	Excellent	108.58
Ankle arthroplasty	Excellent	76.83
Knee replacement (5)	Excellent (4), Good (1)	92.49
		100.9
		67.26
		105.79
Cholecystectomy and Lengthening of the Achilles tendon combined with: Straightening of the right toes	Excellent	105.95
	Excellent	
Circumcision (3)	Excellent (3)	99.04
		92.74
		81.5
Open reduction internal fixation (ORIF) right ankle	Excellent	89.36
Hardware removal, Right ankle	Excellent	40.45

## 15 REFERENCES

<sup>1</sup> Zollner S, Raquet E, Claar Ph, Müller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer Th, Pragst I, Dickneite G, Schulte S. Non-clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of rVIII-SingleChain, a novel recombinant single-chain factor VIII, *Thrombosis Research* 2014; 134: 125-131.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### How Supplied

AFSTYLA is supplied in a kit containing a lyophilized powder in a single-use vial labeled with the amount of Factor VIII activity, expressed in international units (IU). Actual Factor VIII activity in International Units (IU) is stated on the AFSTYLA carton and vial label.

AFSTYLA is packaged with Sterile Water for Injection, USP (2.5 mL for reconstitution of 250, 500 or 1000 IU or 5 mL for reconstitution of 1500, 2000, 2500, or 3000 IU AFSTYLA), one Mix2Vial filter transfer set, and one sterile alcohol swab. Components are not made of natural rubber latex.

Nominal Strength	Fill Size Color Indicator	Kit NDC
250 IU	Orange	69911-474-02
500 IU	Blue	69911-475-02
1000 IU	Green	69911-476-02
1500 IU	Turquoise	69911-480-02
2000 IU	Purple	69911-477-02
2500 IU	Cool Grey	69911-481-02
3000 IU	Yellow	69911-478-02

### Storage and Handling

- Store AFSTYLA in the original package to protect the AFSTYLA vials from light.
- Store AFSTYLA in powder form at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze to avoid damage to the diluent vial. AFSTYLA can be stored at room temperature, not to exceed 25°C (77°F), for a single period of up to 3 months, within the expiration date printed on the carton and vial labels.
- Record the starting date of room temperature on the unopened product carton. Once stored at room temperature, do not return the product to the refrigerator. The shelf-life then expires after storage at room temperature for 3 months, or after the

expiration date on the product vial, whichever is earlier.

- Do not use AFSTYLA after the expiration date indicated on the vial.
- The reconstituted product (after mixing dry product with diluent) can be stored at 2°C to 8°C (36°F to 46°F), or at room temperature, not to exceed 25°C (77°F), for up to 4 hours.
- Protect from direct sunlight.
- After reconstitution, if the product is not used within 4 hours, it must be discarded.
- Do not use AFSTYLA if the reconstituted solution is cloudy or has particulate matter.
- Discard any unused AFSTYLA.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to:

- Read the FDA-approved Patient Labeling (Patient Product Information and Instructions for Use).
- Discontinue use of AFSTYLA in case of a hypersensitivity reaction and contact their healthcare provider and/or seek emergency care, depending on the severity of the reaction. Early signs of hypersensitivity reactions may include hives, itching, facial swelling, tightness of the chest, and wheezing [see *Warnings and Precautions (5.1)*].
- Contact their healthcare provider or hemophilia treatment facility for further treatment and/or assessment if they experience a lack of a clinical response to Factor VIII replacement therapy, as in some cases this may be a manifestation of an inhibitor [see *Warnings and Precautions (5.2)*].
- Report any adverse reactions or problems following AFSTYLA administration to their healthcare provider.

Manufactured by:

**CSL Behring GmbH**

35041 Marburg, Germany

for:

**CSL Behring Recombinant Facility AG**

Bern 22, Switzerland 3000

US License No. 2009

Distributed by:

**CSL Behring LLC**

Kankakee, IL 60901 USA

Mix2Vial® is a registered trademark of Medimop Medical Projects, Ltd., a subsidiary of West Pharmaceuticals Services, Inc.

### FDA-Approved Patient Labeling

Patient Product Information (PPI)

AFSTYLA / af stī 'lah /

**Antihemophilic Factor (Recombinant), Single Chain  
Freeze-Dried Powder for Reconstitution**

This leaflet summarizes important information about AFSTYLA. Please read it carefully before using AFSTYLA. This information does not take the place of talking with your healthcare provider, and it does not include all of the important information about AFSTYLA. If you have any questions after reading this, ask your healthcare provider.

### What is the most important information I need to know about AFSTYLA?

- Your healthcare provider or hemophilia treatment center will instruct you on how to do an infusion on your own.**
- Carefully follow your healthcare provider's instructions regarding the dose and schedule for infusing this medicine.

### What is AFSTYLA?

- AFSTYLA, Antihemophilic Factor (Recombinant), Single Chain is a medicine used to replace clotting Factor VIII that is missing in patients with hemophilia A.
- Hemophilia A is an inherited bleeding disorder that prevents blood from clotting normally.
- Does not contain human plasma-derived proteins or albumin.
- Your healthcare provider may give you this medicine when you have surgery.
- Is used to treat and control bleeding in all patients with hemophilia A.
- Can reduce the number of bleeding episodes when used regularly (prophylaxis) and reduce the risk of joint damage due to bleeding.
- Is not used to treat von Willebrand disease.

### Who should not use AFSTYLA?

You should not use AFSTYLA if you:

- Have had a life-threatening allergic reaction to it in the past.
- Are allergic to its ingredients or hamster proteins.

Tell your healthcare provider if you are pregnant or breastfeeding because AFSTYLA may not be right for you.

### What should I tell my healthcare provider before using AFSTYLA?

Tell your healthcare provider if you:

- Have or have had any medical problems.
- Take any medicines, including prescription and non-prescription medicines, such as over-the-counter medicines, supplements or herbal remedies.
- Have any allergies, including allergies to hamster proteins.
- Are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if AFSTYLA may harm your unborn baby.
- Are breastfeeding. It is not known if AFSTYLA passes into the milk or if it can harm your baby.
- Have been told you have inhibitors to Factor VIII (because this medicine may not work for you).

### How should I use AFSTYLA?

- Administered directly into the bloodstream.
- Use as ordered by your healthcare provider.
- You should be trained on how to do intravenous injections by your healthcare provider or hemophilia treatment center. Once trained, many patients with hemophilia A are able to inject this medicine by themselves or with the help of a family member.
- Your healthcare provider will tell you how much to use based on your weight, the severity of your hemophilia A, and where you are bleeding.
- You may need to have blood tests done after getting to be sure that your blood level of Factor VIII is high enough to clot your blood.
- Call your healthcare provider right away if your bleeding does not stop after taking this medicine.

### What are the possible side effects of AFSTYLA?

- Allergic reactions may occur. Immediately stop treatment and call your healthcare provider right away if you get a rash or hives, itching, tightness of the chest or throat, difficulty breathing, light-headedness, dizziness, nausea, or decrease in blood pressure.
- Your body may form inhibitors to Factor VIII. An inhibitor is a part of the body's defense system. If you form inhibitors, it may stop this medicine from working properly. Your healthcare provider may need to test your blood for inhibitors from time to time.
- Common side effects are dizziness and allergic reactions.
- These are not the only side effects possible. Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or does not go away.

### What are the AFSTYLA dosage strengths?

AFSTYLA comes in 5 different dosage strengths: 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 or 3000 International Units (IU). The actual strength is printed on the carton and vial label.

Fill Size Color Indicator	Strengths
Orange	Dosage strength of approximately 250 IU per vial
Blue	Dosage strength of approximately 500 IU per vial
Green	Dosage strength of approximately 1000 IU per vial
Turquoise	Dosage strength of approximately 1500 IU per vial
Purple	Dosage strength of approximately 2000 IU per vial
Cool Grey	Dosage strength of approximately 2500 IU per vial
Yellow	Dosage strength of approximately 3000 IU per vial

Always check the actual dosage strength printed on the label to make sure you are using the strength prescribed by your healthcare provider.

### How should I store AFSTYLA?

- Store this medicine in the original package to protect the vials from light.
- Store this medicine in powder form at 2°C to 8°C (36°F to 46°F). Do not freeze to avoid damage to the diluent vial. It can be stored at room temperature, not to exceed 25°C (77°F), for a single period of up to 3 months, within the expiration date printed on the carton and vial labels.
- If stored at room temperature, record the date that this medicine is removed from refrigeration on the top flap of the carton in the area provided. After storage at room temperature, do not return the product to the refrigerator. The powder form for the product then expires after storage at room temperature for 3 months, or after the expiration date on the product vial, whichever is earlier.
- The reconstituted product (after mixing dry product with diluent) can be stored for 4 hours at a temperature not to exceed 25°C (77°F). Protect from direct sunlight. After reconstitution, if the product is not used within 4 hours, it must be discarded.

### What else should I know about AFSTYLA?

- Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed here. Do not use this medicine for a condition for which it is not prescribed. Do not share with other people, even if they have the same symptoms that you have.

## Instructions for Use of AFSTYLA



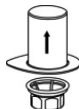
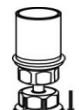

### For intravenous use after reconstitution only

This medicine is infused into a vein. Your healthcare provider or hemophilia treatment center should teach you how to do infusions on your own.


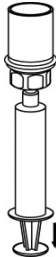

Always follow the specific instructions given by your healthcare provider. The steps listed below are general guidelines for using AFSTYLA. If you are unsure of the instructions, call your healthcare provider before using AFSTYLA. Call your healthcare provider right away if bleeding is not controlled after using AFSTYLA. Your healthcare provider will prescribe the dose that you should take. You may need to take blood tests from time to time. Talk to your healthcare provider before traveling. Dispose of all unused solution, empty vial(s), and other used medical supplies in an appropriate medical waste container.

- **Always work on a clean flat surface** and wash your hands before performing the reconstitution procedures.
- Use only the components for reconstitution that are provided with each package.
- If a package is opened or damaged, do not use and contact your healthcare provider.
- Do not use AFSTYLA beyond the expiration date on the vial and carton labels. If stored at room temperature, the dry product (prior to reconstitution) expires after storage at room temperature for 3 months or after the expiration date on the product vial, whichever is earlier.
- Look at the mixed (reconstituted) solution. Do not use AFSTYLA if the reconstituted solution is cloudy, contains any particles, or is discolored.
- AFSTYLA is for single use only and contains no preservatives. Discard partially used vials.

### AFSTYLA Reconstitution Instructions

1.	Ensure that the AFSTYLA vial and diluent vial are at room temperature.	
2.	Place the AFSTYLA vial, diluent vial, and Mix2Vial® transfer set on a flat surface.	
3.	Remove AFSTYLA and diluent vial flip caps. Wipe the stoppers with the sterile alcohol swab provided and allow the stoppers to dry prior to opening the Mix2Vial transfer set package.	
4.	Open the Mix2Vial transfer set package by peeling away the lid (Fig. 1). Leave the Mix2Vial transfer set in the clear package.	
5.	Place the diluent vial on a flat surface and hold the vial tightly. Grip the Mix2Vial transfer set together with the clear package and push the plastic spike at the blue end of the Mix2Vial transfer set firmly through the center of the stopper of the diluent vial (Fig. 2).	
6.	Carefully remove the clear package from the Mix2Vial transfer set. Make sure that you pull up only the clear package, not the Mix2Vial transfer set (Fig. 3).	
7.	With the AFSTYLA vial placed firmly on a flat surface, invert the diluent vial with the Mix2Vial transfer set attached and push the plastic spike of the transparent adapter firmly through the center of the stopper of the AFSTYLA vial (Fig. 4). The diluent will automatically transfer into the AFSTYLA vial.	
8.	With the diluent and AFSTYLA vial still attached to the Mix2Vial transfer set, gently swirl the AFSTYLA vial to ensure that the AFSTYLA is fully dissolved (Fig. 5). Do not shake the vial.	



<p>9. With one hand, grasp the AFSTYLA side of the Mix2Vial transfer set and with the other hand grasp the blue diluent-side of the Mix2Vial transfer set, and unscrew the set into two pieces. (Fig. 6).</p>	 <p>Fig. 6</p>
<p>10. Draw air into an empty, sterile syringe. While the AFSTYLA vial is upright, screw the syringe to the Mix2Vial transfer set. Inject air into the AFSTYLA vial. While keeping the syringe plunger pressed, invert the system upside down and draw the concentrate into the syringe by pulling the plunger back slowly. (Fig. 7).</p>	 <p>Fig. 7</p>
<p>11. Now that the concentrate has been transferred into the syringe, firmly grasp the barrel of the syringe (keeping the plunger facing down) and unscrew the syringe from the Mix2Vial transfer set (Fig. 8).</p>	 <p>Fig. 8</p>
<p>12. After reconstitution, infuse immediately or within 4 hours. The mixed (reconstituted) solution may be stored at room temperature, not to exceed 25°C (77°F), for up to 4 hours. Do not freeze. Protect from direct sunlight.</p>	

<p>13. Record treatment - Remove the peel-off portion of the label from each vial used, and affix it to the patient's treatment diary/log book or scan the vial if recording the infusion electronically.</p>	
<p>14. If the dose requires more than one vial, use a separate unused Mix2Vial transfer set for each product vial. Repeat step 10 to pool the contents into one syringe.</p>	

**Administration (intravenous injection)**

- Do not mix AFSTYLA in the same tubing or container with other medicinal products.
- Attach the syringe containing the mixed (reconstituted) solution to a sterile infusion set and give an injection as directed by your healthcare provider or hemophilia treatment center.
- Administer intravenously. Do not exceed infusion rate of 10 mL per minute.

**Resources at CSL Behring available to the patient:**

For Adverse Reaction Reporting contact:  
CSL Behring Pharmacovigilance Department at 1-866-915-6958

**Contact CSL Behring to receive more product information:**

Customer Support 1-800-683-1288

**For more information, visit [www.AFSTYLA.com](http://www.AFSTYLA.com)**

Manufactured by:  
**CSL Behring GmbH**  
35041 Marburg, Germany

for:  
**CSL Behring Recombinant Facility AG**  
Bern 22, Switzerland 3000  
US License No. 2009

Distributed by:  
**CSL Behring LLC**  
Kankakee, IL 60901 USA

Mix2Vial® is a registered trademark of Medimop Medical Projects, Ltd., a subsidiary of West Pharmaceuticals Services, Inc.