



Para adultos y niños con hemofilia A

LLEGUE MÁS ALTO

Con la protección duradera de AFSTYLA

Obtenga más información sobre la administración dos veces por semana*

*La FDA aprobó la administración de 2 a 3 veces por semana.

Consulte la información de seguridad importante en la página 2 y la información de prescripción completa que la acompaña, incluida la información del medicamento para el paciente.

 AFSTYLA®
Factor antihemofílico (recombinante), de cadena única

CSL Behring
un líder consagrado en trastornos hemorrágicos

Después de más de 30 AÑOS de trabajar con los trastornos hemorrágicos, CSL Behring continúa comprometido con el desarrollo de tratamientos innovadores para las personas que los necesitan.

Llame a AFSTYLA ConnectSM
para conocer sobre los
programas de apoyo financiero
disponibles

Hable con su coordinador de casos de
AFSTYLA Connect 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

2

- Se recomienda que informe los efectos secundarios negativos de los fármacos de venta con receta a la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA). Visite www.fda.gov/medwatch o llame al 1-800-FDA-1088.
- También puede informar los efectos secundarios al Departamento de Farmacovigilancia de CSL Behring, llamando al 1-866-915-6958.

Información de seguridad importante

AFSTYLA se usa para tratar y controlar episodios hemorrágicos en personas con hemofilia A. Si se utiliza con regularidad (profilaxis), AFSTYLA puede reducir la cantidad de episodios hemorrágicos y el riesgo de sufrir daño articular debido a las hemorragias. Su médico también podría administrarle AFSTYLA antes de intervenciones quirúrgicas.

AFSTYLA se administra por inyección intravenosa en el torrente sanguíneo, y se lo puede administrar uno solo o ser administrado por un cuidador. Su proveedor de atención médica o su centro de tratamiento de hemofilia le dará instrucciones sobre cómo hacer una infusión. Siga cuidadosamente las instrucciones del médico que receta con respecto a la dosis y el cronograma de infusión, los cuales se basan en su peso y la gravedad de su afección.

No use AFSTYLA si sabe que es alérgico a alguno de sus componentes o a las proteínas de hámster. Informe a su proveedor de atención médica si usted ha tenido previamente una reacción alérgica a cualquier medicamento con Factor VIII (FVIII) o le han informado que tiene inhibidores del FVIII, ya que es posible que AFSTYLA no funcione en su caso. Informe a su proveedor de atención médica sobre todas las afecciones y problemas que tenga, así como todos los medicamentos que está tomando.

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

El cuerpo puede producir anticuerpos, llamados inhibidores, contra el FVIII, que podrían evitar que AFSTYLA actúe de forma adecuada. Es posible que se le deban realizar análisis de vez en cuando para la detección de inhibidores. Comuníquese con su proveedor de atención médica si la hemorragia no se detiene después de tomar AFSTYLA.

En los ensayos clínicos, los efectos secundarios más frecuentes fueron mareos y reacciones alérgicas. Sin embargo, estos no son los únicos efectos secundarios posibles. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Consulte la información de prescripción completa, incluida la información sobre el medicamento para el paciente.



**La administración dos veces por semana puede significar
menos infusiones cada semana***

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

**2 veces
POR SEMANA**

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

*En comparación con la administración 3 veces por semana.
[†]La FDA aprobó la dosificación de 2 a 3 veces por semana.

AFSTYLA®
Factor antihemofílico
(recombinante), de
cadena única

Protección constante que se ajusta a su estilo de vida

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

- Se muestra en niños, adolescentes y adultos cuando son tratados con profilaxis AFSTYLA.
- Los sangrados totales anualizados (mediana de la tasa anualizada de sangrados [TAS]) fueron de 1.14 en adultos y adolescentes, y de 3.69 en niños.

¿De qué formas diferentes se midieron las hemorragias?

- La tasa anualizada de sangrados espontáneos (TASE) muestra el número de sangrados espontáneos o sangrados que se producen sin una causa obvia, durante un año.
- La tasa anualizada de sangrados (TAS) muestra el número de sangrados que se producen durante un año por cualquier motivo.
- La tasa anualizada de sangrados articulares (Annualized joint bleeding rate, AjBR) muestra el número de sangrados que se producen durante un año en una articulación.

Información de seguridad importante

AFSTYLA se usa para tratar y controlar episodios hemorrágicos en personas con hemofilia A. Si se utiliza con regularidad (profilaxis), AFSTYLA puede reducir la cantidad de episodios hemorrágicos y el riesgo de sufrir daño articular debido a las hemorragias. Su médico también podría administrarle AFSTYLA antes de intervenciones quirúrgicas.



Protección de hemorragias demostrada para adultos y adolescentes con AFSTYLA dos veces por semana*



*La FDA aprobó la administración de 2 a 3 veces por semana.

Adultos y adolescentes

- | | |
|-------------|--|
| CERO | Sangrados espontáneos (mediana de la TASE) |
| CERO | Sangrados anualizados (mediana de TAS) |
| CERO | Sangrados articulares (mediana de la AjBR) |

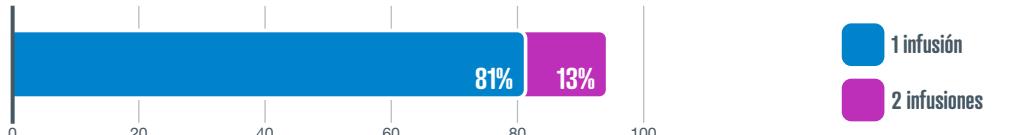
Consulte la información de seguridad importante en la página 2 y la información de prescripción completa que la acompaña, incluida la información del medicamento para el paciente.

AFSTYLA®
Factor antihemofílico
(recombinante), de
cadena única

Tratamiento a demanda: Control de sangrado fiable cuando lo necesite

Se resolvió con éxito la mayoría de hemorragias con 1 infusión

Los sangrados se controlan eficazmente en personas mayores de 12 años



Los sangrados se controlan eficazmente en personas menores de 12 años



En el 6 % restante de los participantes mayores de 12 años, se controlaron las hemorragias con 3 o más infusiones. En niños menores de 12 años, el 3,5 % de las hemorragias se controlaron con 3 o más infusiones. Un niño no tuvo respuesta.



Se evaluó la seguridad AFSTYLA en uno de los programas del ensayo clínico de FVIII más grande hasta la fecha

CERO INHIBIDORES EN ENSAYOS CLÍNICOS DE
258 pacientes tratados previamente

Se ha notificado la formación de cero inhibidores del factor VIII después del uso de AFSTYLA

Se demostró la seguridad de AFSTYLA en 258 niños, adolescentes, y adultos tratados previamente, durante 19,545 días de exposición.

- 14 de 258 participantes notificaron efectos secundarios.

En los ensayos clínicos, se experimentaron los siguientes efectos secundarios con AFSTYLA

1.6 %	Reacción alérgica (hipersensibilidad)
0.8 %	Mareos

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

Consulte la información de seguridad importante en la página 2 y la información de prescripción completa que la acompaña, incluida la información del medicamento para el paciente.

AFSTYLA®
Factor antihemofílico (recombinante), de cadena única

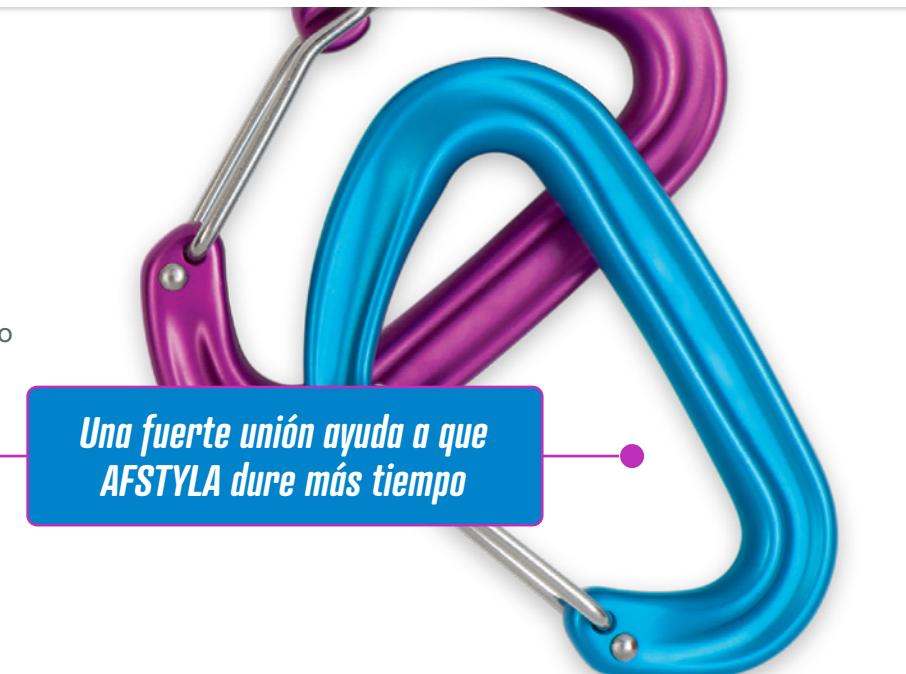
Cómo AFSTYLA dura en el torrente sanguíneo

En AFSTYLA, las 2 cadenas moleculares que componen el factor VIII están conectadas mediante una unión fuerte para crear una molécula estable.

La unión estrecha la protege en el torrente sanguíneo:

Debido a su forma, AFSTYLA se une más firmemente a las proteínas sanguíneas que ayudan a evitar que se descomponga, lo que permite que dure más tiempo en el torrente sanguíneo.

Si comienza la hemorragia, AFSTYLA se activa en su torrente sanguíneo para ayudar a crear un coágulo y detener una hemorragia.



Una fuerte unión ayuda a que AFSTYLA dure más tiempo

Información de seguridad importante

AFSTYLA se administra por inyección intravenosa en el torrente sanguíneo, y se lo puede administrar uno solo o ser administrado por un cuidador. Su proveedor de atención médica o su centro de tratamiento de hemofilia le dará instrucciones sobre cómo hacer una infusión. Siga cuidadosamente las instrucciones del médico que receta con respecto a la dosis y el cronograma de infusión, los cuales se basan en su peso y la gravedad de su afección.

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

La semivida prolongada aumenta el tiempo a un nivel del factor del 1%

- La semivida de 14.2 horas de AFSTYLA permite flexibilidad de administración de 2 a 3 veces por semana, según sus necesidades.
 - Se ha estimado que la mediana del tiempo de concentración mínima de actividad total del factor VIII del 1 % es de entre 4 y 5 días, dependiendo de 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 es el tiempo que tarda el nivel de actividad de su factor infundido en disminuir un 50 %. Una semivida más larga significa que el medicamento está activo en su organismo durante más tiempo.



Consulte la información de seguridad importante en la página 2 y la información de prescripción completa que la acompaña, incluida la información del medicamento para el paciente.

AFSTYLA®
Factor antihemofílico
(recombinante), de
cadena única

Almacenamiento y administración simplificados

Puede conservar AFSTYLA a temperatura ambiente durante un máximo de 3 meses (sin superar los 77 °F [25 °C])

Una vez conservado a temperatura ambiente, no vuelva a colocar el medicamento en el refrigerador. También puede conservar AFSTYLA en el refrigerador (de 36 °F a 46 °F [2 °C a 7 °C]) hasta la fecha de caducidad.

La preparación de AFSTYLA es rápida y sencilla

AFSTYLA utiliza el sistema de transferencia y preparación sin aguja Mix2Vial®. Visite [AFSTYLA.com](#) para ver una demostración en video del sistema Mix2Vial.

Información de seguridad importante

No use AFSTYLA si sabe que es alérgico a alguno de sus componentes o a las proteínas de hámster. Informe a su proveedor de atención médica si usted ha tenido previamente una reacción alérgica a cualquier medicamento con Factor VIII (FVIII) o le han informado que tiene inhibidores del FVIII, ya que es posible que AFSTYLA no funcione en su caso. Informe a su proveedor de atención médica sobre todas las afecciones y problemas que tenga, así como todos los medicamentos que está tomando.

AFSTYLA está disponible en 7 concentraciones de dosis

Indicador de color según la capacidad de llenado	Concentración nominal
■	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, no es una representación real del frasco.

Empezar a usar AFSTYLA es simple

Cambiar es tan fácil como contar hasta 3

1 Descubra AFSTYLA y manténgase en contacto para obtener más información

Visite [AFSTYLA.com](#) para inscribirse y recibir en las últimas actualizaciones e información.

2 Hable con su médico sobre AFSTYLA

Consulte si AFSTYLA y la administración dos veces por semana* es una opción para usted. Inicie la conversación a partir de la guía de conversación en [AFSTYLAGuide.com](#).

3 Acceda a AFSTYLA Connect™ para obtener apoyo de CSL Behring

Conozca el Programa de prueba gratuita de AFSTYLA, el copago y el apoyo financiera†, y **CSL Behring Assurance™**, que proporciona la disponibilidad de fármacos cuando hay un lapso en la cobertura del seguro.

*La FDA aprobó la administración de 2 a 3 veces por semana.
†Sujeto a los términos y condiciones del programa de asistencia de copago disponible en [cslbehring.com/patients/support-and-assistance](#).

Consulte la información de seguridad importante en la página 2 y la información de prescripción completa que la acompaña, incluida la información del medicamento para el paciente.



Llame a AFSTYLA Connect
al 1-800-676-4266

Hable con su coordinador de casos de AFSTYLA Connect para obtener más información: de lunes a viernes, de 8 a. m. a 8 p. m., hora del este.

AFSTYLA®
Factor antihemofílico
(recombinante), de
cadena única

AFSTYLA proporciona una protección comprobada y duradera contra las hemorragias con administraciones dos veces a la semana

Se evaluó la seguridad AFSTYLA en uno de los ensayos clínicos de FVIII más grande hasta la fecha con 258 participantes.



La FDA aprobó la administración de 2 a 3 veces por semana



Independientemente de la edad y el cronograma de administración de dosis

Pregunte a su médico si la administración dos veces por semana es adecuada para usted.

Información de seguridad importante

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

Consulte la información de seguridad importante en la página 2 y la información de prescripción completa que la acompaña, incluida la información del medicamento para el paciente.

AFSTYLA es fabricado por CSL Behring GmbH y distribuido por CSL Behring LLC. AFSTYLA® es una marca comercial registrada de CSL Behring Lengnau AG. Biotherapies for Life® es una marca comercial registrada y CSL Behring Assurance™ y AFSTYLA Connect™ son marcas de servicio de CSL Behring LLC. Mix2Vial® es una marca comercial registrada de West Pharma. Services IL, Ltd., una subsidiaria de West Pharmaceutical Services, Inc.

©2021 CSL Behring LLC 1020 First Avenue, PO Box 61501, King of Prussia, PA 19406-0901 EE. UU.
www.CSLBehring.com www.AFSTYLA.com AFS-0070-JUN21

Factor antihemofílico (recombinante), de cadena única

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA

Estos puntos no incluyen toda la información necesaria para usar AFSTYLA de manera segura y eficaz. Consulte la información prescriptiva completa para AFSTYLA.

AFSTYLA®, factor antihemofílico (recombinante), de cadena única
Polvo liofilizado para solución para inyección intravenosa
Aprobación inicial en EE. UU.: 2016

CAMBIOS PRINCIPALES RECIENTES

Advertencias y precauciones (5.2) 12/2019

INDICACIONES Y EMPLEO

AFSTYLA® factor antihemofílico (recombinante), de cadena única, es un factor antihemofílico recombinante indicado en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para:

- el tratamiento a demanda y el control de los episodios hemorrágicos;
- la profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos;
- el manejo perioperatorio de la hemorragia.

Limitación de uso

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

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solo para uso por vía intravenosa después de la reconstitución.

- Cada vial 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 de factor VIII en 2 UI/dl. (2.1)
- Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden monitorearse mediante un análisis cromogénico o un análisis de coagulación en una etapa: empleado habitualmente en los laboratorios clínicos de EE. UU. **Si se emplea el análisis 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)

Cálculo de la dosis requerida: (2.1)

Dosis (UI) = peso corporal (kg) x aumento del factor VIII deseado (UI/dl o % de lo normal) x 0.5 (UI/kg por UI/dl)

Profilaxis de rutina: (2.1)

- Adultos y adolescentes (≥ 12 años): la pauta posológica inicial recomendada es de 20 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas de 2 a 3 veces por semana.
- Niños (< 12 años): la pauta posológica inicial recomendada es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas de 2 a 3 veces por semana. Pueden ser necesarias dosis más frecuentes o más altas en niños < 12 años para compensar el mayor aclaramiento en este grupo etario.
- La pauta posológica se podrá ajustar en función de la respuesta del paciente.

Manejo perioperatorio: (2.1)

Asegurarse de que se alcanza y mantiene el nivel de actividad del factor VIII adecuado.

Revisado: Abril de 2020

INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y EMPLEO

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Guía para la dosificación
- 2.2 Preparación y reconstitución
- 2.3 Administración

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Reacciones de hipersensibilidad
- 5.2 Anticuerpos neutralizantes
- 5.3 Control de los análisis de laboratorio

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en estudios clínicos
- 6.2 Inmunogenicidad
- 6.3 Experiencia posterior a la comercialización

8 EMPLEO 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, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

15 REFERENCIAS

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES

* Las secciones o subsecciones omitidas en la información prescriptiva completa no aparecen en la lista.

Factor antihemofílico (recombinante), de cadena única

Polvo liofilizado para solución para inyección intravenosa

1 INDICACIONES Y EMPLEO

AFSTYLA®, factor antihemofílico (recombinante), de cadena única, es un factor antihemofílico recombinante indicado en adultos y niños con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) para:

- el tratamiento a demanda y el control de los episodios hemorrágicos;
- la profilaxis de rutina para reducir la frecuencia de los episodios hemorrágicos;
- el manejo perioperatorio de la hemorragia.

Limitación de uso

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

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Solo para uso por vía intravenosa después de la reconstitución.

2.1 Guía para la dosificación

- La dosis y la duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia del factor VIII, la ubicación y la magnitud de la hemorragia y la afección clínica del paciente.
- Cada vial de AFSTYLA establece la cantidad real de actividad del factor VIII en unidades internacionales (UI) según lo determinado por el análisis cromogénico. Una UI corresponde a la actividad del factor VIII contenido en 1 mililitro (ml) de plasma humano normal.
- Los niveles plasmáticos del factor VIII pueden monitorearse mediante un análisis cromogénico o un análisis de coagulación en una etapa: empleado habitualmente en los laboratorios clínicos de EE. UU. Si se emplea el análisis 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 (véase *Advertencias y precauciones [5.3]*).

Cálculo de la dosis requerida

- El cálculo de la dosis requerida del factor VIII se basa en el hallazgo empírico de que 1 UI de factor VIII por kg de peso corporal eleva el nivel del factor VIII plasmático en 2 UI/dl. El aumento máximo previsto in vivo en el nivel del factor VIII expresado como UI/dl (o % de lo normal) se estima usando la siguiente fórmula:

$$\text{Aumento estimado del factor VIII (UI/dl o \% de lo normal)} = (\text{dosis total [UI]/peso corporal [kg]} \times 2 \text{ (UI/dl por UI/kg)})$$

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

$$\text{Dosis (UI)} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{aumento del factor VIII deseado (UI/dl o \% de lo normal)} \times 0.5 \text{ (UI/kg por UI/dl)}$$

- La cantidad de AFSTYLA que se administrará y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la efectividad clínica en el caso individual.

Tratamiento a demanda y control de los episodios hemorrágicos

En la Tabla 1, se proporciona una guía para la dosificación de AFSTYLA para el tratamiento y el control de episodios hemorrágicos. Se debe considerar el mantenimiento de una actividad del factor VIII en el rango objetivo o por encima.

Tabla 1. Dosisificación para el tratamiento a demanda y el control de los episodios hemorrágicos

Tipo de episodio hemorrágico	Nivel de actividad del factor VIII necesario (% o UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)
Leve Hemartrosis no complicada, hemorragia muscular leve o hemorragia oral	20 a 40	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas hasta que la hemorragia se resuelva.
Moderada Hemorragia muscular (excepto iliopsoas), hemartrosis o traumatismo leve	30 a 60	Repetir la inyección cada 12 a 24 horas hasta que la hemorragia se resuelva.
Grave/Potencialmente mortal Hemorragia con peligro de pérdida de extremidades, hemorragia muscular profunda (incluido iliopsoas), hemorragias intracraneales y retrofaríngeas, fracturas o traumatismo craneal	60 a 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta que la hemorragia se resuelva.

Profilaxis de rutina

- Adultos y adolescentes (≥ 12 años): la pauta posológica inicial recomendada es de 20 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas de 2 a 3 veces por semana.
- Niños (< 12 años): la pauta posológica inicial recomendada es de 30 a 50 UI por kg de AFSTYLA administradas de 2 a 3 veces por semana. Pueden ser necesarias dosis más frecuentes o más altas en niños < 12 años para compensar el mayor aclaramiento en este grupo etario (véase *Farmacología clínica [12.3]*).
- La pauta posológica se podrá ajustar en función de la respuesta del paciente.

Manejo perioperatorio de la hemorragia

En la Tabla 2, se proporciona una guía para la dosificación de AFSTYLA durante la cirugía (manejo perioperatorio de la hemorragia). Se debe considerar el mantenimiento de una actividad del factor VIII en el rango objetivo o por encima.

Tabla 2. Niveles de actividad objetivo del factor VIII para el tratamiento perioperatorio de la hemorragia

Tipo de cirugía	Nivel de actividad del factor VIII necesario (% o UI/dl)	Frecuencia de las dosis (horas)/duración de la terapia (días)
Leve (incluida extracción dental)	30 a 60	Repetir la inyección cada 24 horas durante al menos 1 día, hasta lograr la curación.
Grave (intracraneal, intraabdominal, intratorácica o de sustitución articular)	80 a 100	Repetir la inyección cada 8 a 24 horas hasta la cicatrización adecuada de la herida, después continuar la terapia durante al menos otros 7 días para mantener una actividad del factor VIII del 30 al 60 % (UI/dl).

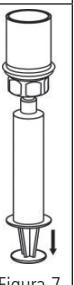
2.2 Preparación y reconstitución

- Reconstituya AFSTYLA usando una técnica aseptica con el diluyente proporcionado en el kit.
- Inspeccione visualmente la solución reconstituida para determinar si hay partículas antes de su administración. La solución debe estar libre de partículas visibles. No la use si se observan partículas.

Los procedimientos que se indican a continuación son guías generales para la preparación y la reconstitución de AFSTYLA.

Instrucciones para la reconstitución de AFSTYLA

1. Asegúrese de que el vial de AFSTYLA y el vial de diluyente estén a temperatura ambiente. Prepare y administre el producto utilizando técnicas asepticas.	
2. Coloque el vial de AFSTYLA, el vial de diluyente y el dispositivo de transferencia Mix2Vial® sobre una superficie plana.	
3. Retire los capuchones de los viales de AFSTYLA y diluyente. Limpie los tapones con el hisopo con alcohol estéril incluido y deje que se sequen antes de abrir el envase del dispositivo de transferencia Mix2Vial.	
4. Abra el envase del dispositivo de transferencia Mix2Vial despegando la cubierta (Figura 1). Deje el dispositivo de transferencia Mix2Vial en el envase transparente.	
5. Coloque el vial de diluyente sobre una superficie plana y sujetelo firmemente. Sujete el dispositivo de transferencia Mix2Vial junto con el envase transparente y empuje hacia abajo el punzón plástico del extremo azul del dispositivo de transferencia Mix2Vial introduciéndolo con firmeza en el centro del tapón del vial de diluyente (Figura 2).	
6. Retire con cuidado el envase transparente del dispositivo de transferencia Mix2Vial. Asegúrese de retirar solo el envase transparente, no el dispositivo de transferencia Mix2Vial (Figura 3).	
7. Con el vial de AFSTYLA bien ubicado sobre una superficie plana, invierta el vial de diluyente con el dispositivo de transferencia Mix2Vial acoplado y empuje hacia abajo el punzón plástico del adaptador transparente introduciéndolo con firmeza en el centro del tapón del vial de AFSTYLA (Figura 4). El diluyente se transferirá automáticamente al vial de AFSTYLA.	

8.	Con el vial de diluyente y el vial de AFSTYLA aún acoplados al dispositivo de transferencia Mix2Vial, agite suavemente el vial de AFSTYLA para asegurarse de que AFSTYLA se disuelva completamente (Figura 5). No sacuda el vial.	 Figura 5
9.	Con una mano, tome el lado de AFSTYLA del dispositivo de transferencia Mix2Vial; con la otra mano tome el lado azul del diluyente del dispositivo de transferencia Mix2Vial y desenrosque el dispositivo para separar las dos piezas. (Figura 6).	 Figura 6
10.	Aspire aire con una jeringa vacía estéril. Mientras mantiene el vial de AFSTYLA en posición vertical, enrosque la jeringa en el dispositivo de transferencia Mix2Vial. Inyecte aire en el vial de AFSTYLA. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, invierta el conjunto del dispositivo y aspire el concentrado hacia el interior de la jeringa retirando lentamente el émbolo. (Figura 7).	 Figura 7
11.	Una vez que el concentrado ha sido transferido a la jeringa, tome firmemente el cilindro de la jeringa (manteniendo el émbolo hacia abajo) y desenrosque la jeringa del dispositivo de transferencia Mix2Vial (Figura 8).	 Figura 8
12.	Después de la reconstitución, use de inmediato o en un plazo de 4 horas. AFSTYLA reconstituido puede conservarse a temperatura ambiente, sin superar los 25 °C (77 °F), durante un máximo de 4 horas. No congele. Proteja de la luz solar directa.	
13.	Registre el tratamiento: retire la parte desprendible de la etiqueta de cada vial usado y adhírela en el registro/diario de tratamiento del paciente o escanee el vial si se registra electrónicamente la infusión.	
14.	Si la dosis requiere más de un vial, use otro dispositivo de transferencia Mix2Vial® no utilizado para cada vial del producto. Repita el paso 10 para juntar el contenido de los viales en una jeringa.	

2.3 Administración

- Utilice técnicas asépticas cuando administre AFSTYLA.
- No mezcle AFSTYLA con otros medicamentos.
- Administre mediante inyección intravenosa. La tasa de administración debe estar determinada por el nivel de comodidad del paciente. No exceda la tasa de infusión de 10 ml por minuto.
- Administre AFSTYLA a temperatura ambiente en un plazo de 4 horas a partir de la reconstitución.
- AFSTYLA es para un solo uso. Después de la administración, deseche toda solución no utilizada y todo el equipo de administración adecuadamente, de acuerdo con los requisitos locales.
- Si se requiere un dispositivo de acceso venoso central (DAVC), se debe considerar el riesgo de complicaciones relacionadas con el DAVC, incluidas las infecciones locales, la bacteriemia y la trombosis en el lugar del catéter.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS

AFSTYLA está disponible como polvo liofilizado blanco o ligeramente amarillo suministrado en viales para un solo uso que contienen nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 o 3000 UI. La concentración real se indica en la etiqueta de cada vial y de cada caja de AFSTYLA.

4 CONTRAINDICACIONES

AFSTYLA está contraindicado en los pacientes que hayan presentado reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales, incluida la anafilaxia a AFSTYLA o sus excipientes (p. ej., polisorbato 80) (véase Descripción [11]) o las proteínas de hámster (véase Advertencias y precauciones [5.1]).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico, incluida la anafilaxia, con AFSTYLA. Informe a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad que pueden progresar a anafilaxia (incluidas ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y prurito). Si se producen reacciones de hipersensibilidad, interrumpa inmediatamente la administración e inicie el tratamiento adecuado.

En pacientes con reacciones de hipersensibilidad previas, considere administrar medicación previa con antihistamínicos.

5.2 Anticuerpos neutralizantes

Se ha informado formación de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII después de la administración de AFSTYLA; los pacientes sin tratamiento previo (PUP) presentan un mayor riesgo. (véase Reacciones adversas [6.2].)

Se debe controlar a los pacientes para detectar el desarrollo de anticuerpos neutralizantes (inhibidores) mediante observaciones clínicas o análisis de laboratorio adecuados. Si no se obtienen los niveles esperados de actividad del factor VIII en plasma, o si no se controla la hemorragia después de la administración de AFSTYLA, se debe sospechar la presencia de un inhibidor (anticuerpo neutralizante) (véase Advertencias y precauciones [5.3]).

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

5.3 Control de los análisis de laboratorio

- Monitoree la actividad del factor VIII en plasma en los pacientes que reciben AFSTYLA mediante el análisis cromogénico o el análisis de coagulación en una etapa, que se emplea habitualmente en los laboratorios clínicos de EE. UU. El resultado del análisis cromogénico refleja con mayor exactitud el potencial hemostático clínico de AFSTYLA y es preferible. El resultado del análisis de coagulación en una etapa subestima el nivel de actividad del factor VIII en comparación con el resultado del análisis cromogénico aproximadamente a la mitad. Si se emplea el análisis 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 mediante el análisis de coagulación en una etapa podría provocar una dosificación adicional innecesaria, una dosificación crónica más alta o investigaciones para detectar un inhibidor.
- Monitoree el desarrollo de inhibidores del factor VIII. Realice un análisis del inhibidor de Bethesda si no se alcanzan los niveles previstos de actividad del factor VIII en plasma o si no se controla la hemorragia con la dosis prevista de AFSTYLA. Utilice las unidades de Bethesda (UB) para notificar los niveles de inhibidores.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (>0.5 % de sujetos) informadas en ensayos clínicos fueron mareos e hipersensibilidad.

6.1 Experiencia en estudios clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones ampliamente variables, los índices de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los índices en los ensayos clínicos de otro fármaco ya que podrían no reflejar los índices que se observan en la práctica.

La seguridad, eficacia y farmacocinética de AFSTYLA se han evaluado en 258 pacientes tratados previamente (PTP) con hemofilia A grave (<1 % de actividad del factor VIII endógeno) que recibieron al menos una dosis de AFSTYLA como parte de la profilaxis de rutina, el tratamiento a demanda de episodios hemorrágicos o el tratamiento perioperatorio en dos ensayos clínicos completados (un estudio en adultos/adolescentes [de ≥12 a 65 años] y un estudio pediátrico [<12 años de edad]) y un estudio de extensión en curso (de 0 a ≤65 años de edad). Los pacientes con antecedentes de inhibidores del FVIII o inhibidores del FVIII actuales, o cualquier antecedente de familiar de primera línea con inhibidores del FVIII, pacientes con hipersensibilidad conocida (reacción alérgica o anafilaxia) a cualquier producto de FVIII o proteína de hámster, y pacientes con evidencia de trombosis, incluidos trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, infarto de miocardio y embolia arterial en los 3 meses anteriores al día 1 del estudio fueron excluidos de la participación en el estudio.

Ochenta y cuatro (32.6 %) pacientes eran niños <12 años de edad (35 [13.6 %] de 0 a <6 años y 49 [19.0 %] de ≥6 a <12 años), 14 (5.4 %) eran adolescentes (≥12 a <18 años) y 160 (62.0 %) eran adultos (≥18 a ≤65 años). Se han producido un total de 28,418 días de exposición (DE), con al menos 28,492 inyecciones de AFSTYLA administradas. En los estudios completados, un total de 185 sujetos alcanzaron al menos 50 DE, de los cuales 60 sujetos lograron ≥100 DE.

Se notificaron reacciones adversas (RA) (resumidas en la Tabla 3) para 14 de los 258 (5.4 %) sujetos en todos los estudios. Una reacción adversa de hipersensibilidad dio lugar al retiro de un sujeto. Ningún sujeto desarrolló anticuerpos neutralizantes (inhibidores) del factor VIII ni anticuerpos contra las proteínas de las células huésped. No se notificaron eventos de anafilaxia ni trombosis.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas de AFSTYLA (N = 258)

Clasificación por sistemas y órganos del MedDRA	Reacciones adversas	Cantidad de pacientes n (%)
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	4 (1.6)
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	2 (0.8)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Parestesia	1 (0.4)
	Erupción cutánea	1 (0.4)
	Eritema	1 (0.4)

Clasificación por sistemas y órganos del MedDRA	Reacciones adversas	Cantidad de pacientes n (%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Prurito	1 (0.4)
	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 para detectar anticuerpos inhibidores y de unión de AFSTYLA y anticuerpos de unión a proteínas de la célula huésped de ovario de hámster chino (Chinese Hamster Ovary, CHO) antes de la primera infusión de AFSTYLA, a intervalos definidos durante los estudios y en la visita de fin del estudio.

Los datos preliminares de un ensayo clínico en curso en pacientes sin tratamiento previo (PUP) con edades ≤ 5 años indican que 12 de 23 sujetos tratados (52 % con un intervalo de confianza del 95 % del 31 %, 73 %) desarrollaron un inhibidor. De ellos, 6 sujetos (26 %) tuvieron valores máximos de inhibidores en el rango de titulación alto y 6 sujetos (26 %) presentaban valores máximos en el rango de titulación bajo. De los 12 sujetos que tuvieron un resultado positivo para inhibidores, 11 sujetos permanecieron en el ensayo; 8 presentaron una erradicación satisfactoria del inhibidor; tres sujetos con títulos elevados de inhibidores siguen siendo positivos para el inhibidor y continuaron el tratamiento con AFSTYLA.

Ningún PTP desarrolló anticuerpos neutralizantes (inhibidores) al factor VIII ni anticuerpos contra las proteínas de la célula huésped de ovario de hámster chino (CHO) en ningún momento durante los estudios clínicos completados. Cuatro sujetos en el estudio en adultos/adolescentes y 10 sujetos en el estudio pediátrico fueron negativos para anticuerpos anti-fármaco (anti-drug antibodies, ADA) no neutralizantes en la selección y se volvieron positivos durante el estudio clínico. Dos de los sujetos adultos/adolescentes y 3 de los sujetos pediátricos que desarrollaron ADA tuvieron resultados negativos en la visita de fin del estudio. Ningún evento adverso se asoció con el desarrollo de ADA. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de anticuerpos positivos en un análisis puede verse influenciada por varios factores, incluidos la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la obtención de las muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, podría ser engañoso comparar la incidencia de anticuerpos contra AFSTYLA con la incidencia de anticuerpos contra otros productos.

6.3 Experiencia posterior a la comercialización

La siguiente reacción adversa se identificó durante el uso de AFSTYLA posterior a su aprobación. Puesto que la notificación de estas reacciones es voluntaria y proviene de una población de tamaño indeterminado, no siempre es posible estimar de forma fehaciente su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: desarrollo de inhibidores del factor VIII.

8 EMPLEO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No existen datos con el uso de AFSTYLA en mujeres embarazadas para informar riesgos asociados con el fármaco. No se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo o la reproducción animal con AFSTYLA. Por lo tanto, se desconoce el riesgo de toxicidad del desarrollo, las anomalías estructurales, la mortalidad embrionfetal y/o de los lactantes, el deterioro funcional y las alteraciones del crecimiento. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves se produjo en el 2 al 4 % de la población general y se produjeron abortos espontáneos en el 15 % al 20 % de los embarazos clínicamente reconocidos.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información sobre la excreción de AFSTYLA en la leche humana, el efecto en los lactantes o los efectos en la producción de leche. Los beneficios para la salud y el desarrollo del amamantamiento se deben considerar junto con la necesidad clínica de AFSTYLA de la madre y los posibles efectos adversos para el lactante debido a AFSTYLA o a la enfermedad subyacente.

8.4 Uso pediátrico

Se han llevado a cabo estudios de seguridad y eficacia con AFSTYLA en 98 pacientes pediátricos tratados previamente <18 años de edad. Se inscribieron catorce sujetos adolescentes de ≥ 12 a <18 años en el estudio de seguridad y eficacia de adultos/adolescentes. Se inscribieron treinta y cinco sujetos de 0 a <6 años y 49 sujetos de ≥ 6 a <12 años en un estudio pediátrico de seguridad y eficacia (véase Reacciones adversas [6.1], Farmacología clínica [12.3] y Estudios clínicos [14]). Debido a que el aclaramiento (basado en el peso corporal por kg) ha demostrado ser mayor en la población pediátrica, de 0 a <12 años de edad, pueden ser necesarias dosis más frecuentes o más altas de AFSTYLA en función del peso corporal (véase Farmacología clínica [12.3]).

8.5 Uso geriátrico

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

11 DESCRIPCIÓN

AFSTYLA es un factor VIII recombinante de cadena única producido en células de ovario de hámster chino (CHO). Es un concepto en el que el dominio B que se produce en el factor VIII

de longitud completa de tipo salvaje se ha truncado y se han eliminado 4 aminoácidos del dominio adyacente a3 (aminoácidos de 765 a 1652 del factor VIII de longitud completa). AFSTYLA se expresa como una molécula del factor VIII de cadena única con vínculos covalentes entre cadenas pesadas y ligeras; por lo tanto, mantiene la molécula en la forma de cadena única, lo cual da lugar a una mayor estabilidad y a una mayor afinidad con el factor de von Willebrand (von Willebrand Factor, VWF). A excepción de un nuevo lugar de glucosilación N en la unión entre cadenas pesadas y ligeras, las modificaciones postranslacionales son comparables al factor VIII endógeno.

AFSTYLA se purifica mediante un proceso controlado de múltiples pasos que incluye dos pasos de reducción del virus, que se complementan entre sí en su modo de acción. No se utilizan proteínas humanas ni derivadas de animales en la purificación ni en los procesos de formulación.

AFSTYLA es un polvo liofilizado estéril, sin conservantes, no pirogénico, para ser reconstituido con agua estéril para inyección (sterile water for injection, sWFI) para su uso en la inyección intravenosa. AFSTYLA está disponible en viales de un solo uso que contienen la cantidad etiquetada de actividad del factor VIII, expresada en UI. Cada vial contiene nominalmente 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 o 3000 UI de AFSTYLA. La concentración real se indica en la etiqueta de cada vial y de cada caja de AFSTYLA. Después de la reconstitución del polvo liofilizado, todas las concentraciones de dosis producen una solución casi incolora a levemente opalescente. Las concentraciones de los excipientes basadas en el tamaño del vial, así como la cantidad de sWFI para la reconstitución se proporcionan en la Tabla 4 a continuación.

Tabla 4. Composición nominal después de la reconstitución con sWFI

Ingrediente	Vial de 250 UI	Vial de 500 UI	Vial de 1000 UI	Vial de 1500 UI	Vial de 2000 UI	Vial de 2500 UI	Vial de 3000 UI
VIIIrr 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

El número de unidades de factor VIII administrado se expresa en UI, que están relacionadas con el estándar actual de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los productos de factor VIII. Una UI de actividad del factor VIII en plasma es equivalente a la cantidad de factor VIII en 1 ml de plasma normal. La actividad del factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación con un estándar 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 la hemostasia eficaz. AFSTYLA es una cadena de polipéptidos única con un dominio B truncado que permite un puente covalente para conectar las cadenas pesadas y ligeras del factor VIII. AFSTYLA ha demostrado una mayor afinidad del VWF con respecto al FVIIIrr de longitud completa.¹ El VWF estabiliza el factor VIII y lo protege de la degradación. AFSTYLA activada tiene una secuencia de aminoácidos idéntica al FVIIIlla endógeno.

12.2 Farmacodinámica

La hemofilia A es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X de coagulación sanguínea debido a una disminución de los niveles del factor VIII y provoca hemorragias en articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o como resultado de un traumatismo accidental o quirúrgico. La terapia de reemplazo aumenta los niveles plasmáticos del factor VIII, lo cual permite una corrección temporal de la deficiencia del factor y la corrección de las tendencias de hemorragia.

12.3 Farmacocinética

Sujetos ≥ 12 años de edad

Se evaluó la farmacocinética (PK) de AFSTYLA en 91 sujetos tratados previamente (81 adultos ≥ 18 años y 10 adolescentes ≥ 12 a <18 años) después de la administración de una inyección intravenosa de dosis única de 50 UI/kg.

Los parámetros de farmacocinética (Tabla 5) se basaron en la actividad del factor VIII en plasma medida mediante el análisis cromogénico después de la primera dosis (evaluación de farmacocinética inicial). El perfil de farmacocinética obtenido de 3 a 6 meses después de la evaluación de farmacocinética inicial fue comparable con el perfil de farmacocinética obtenido después de la primera dosis.

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos (media aritmética, coeficiente de variación [CV%]) en adultos y adolescentes después de una única inyección de 50 UI/kg de AFSTYLA: análisis cromogénico

Parámetros de farmacocinética	≥ 18 años de edad (N = 81)	≥ 12 a <18 años de edad (N = 10)
RI (UI/dl)/(UI/kg)	2.00 (20.8)	1.69 (24.8)
C _{máx.} (UI/dl)	106 (18.1)	89.7 (24.8)
AUC _{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)
CL (ml/h/kg)	2.90 (34.4)	3.80 (46.9)
V_{ss} (ml/kg)	55.2 (20.8)	68.5 (29.9)

RI = recuperación incremental registrada a los 30 minutos después de la inyección; $C_{máx}$ = concentración plasmática máxima observada; AUC_{0-inf} = área bajo la curva en función del tiempo de la actividad del factor VIII extrapolada al infinito; $t_{1/2}$ = semivida; TMP = tiempo medio de permanencia; CL = aclaramiento ajustado al peso corporal; V_{ss} = volumen de distribución ajustado al peso corporal en equilibrio estacionario.

Niños <12 años

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

En la Tabla 6, se resumen los parámetros de farmacocinética calculados a partir de los datos pediátricos. Estos parámetros se estimaron en función del perfil de actividad del factor VIII en plasma a lo largo del tiempo.

Tabla 6. Comparación de parámetros farmacocinéticos en niños por categoría de edad (media aritmética, coeficiente de variación [CV%]) después de una única inyección de 50 UI/kg de AFSTYLA: análisis cromogénico

Parámetros de farmacocinética	0 a <6 años (N = 20)	≥6 a <12 años de edad (N = 19)
RI (UI/dl)/(UI/kg)	1.60 (21.1)	1.66 (19.7)
$C_{máx}$ (UI/dl)	80.2 (20.6)	83.5 (19.5)
AUC _{0-inf} (UI*h/dl)	1080 (31.0)	1170 (26.3)
$t_{1/2}$ (h)	10.4 (28.7)	10.2 (19.4)
TMP (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)

RI = recuperación incremental registrada a los 30 minutos después de la inyección para los sujetos de 12 a <18 años y 60 minutos después de la inyección para sujetos de 1 a <12 años; $C_{máx}$ = concentración plasmática máxima observada; AUC = área bajo la curva en función del tiempo de actividad del factor VIII extrapolada al infinito; $t_{1/2}$ = semivida; TMP = tiempo medio de permanencia; CL = aclaramiento ajustado al peso corporal; V_{ss} = volumen de distribución ajustado al peso corporal en equilibrio estacionario.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios en animales a largo plazo en los que se hayan investigado los efectos carcinogénicos de AFSTYLA. No se realizaron pruebas *in vitro* e *in vivo* de AFSTYLA para la mutagenicidad o los efectos sobre la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y eficacia de AFSTYLA se evaluaron en dos estudios: un estudio abierto, multicéntrico, cruzado, para evaluar la seguridad, la eficacia y la farmacocinética en adultos/adolescentes, así como en un estudio abierto para evaluar la farmacocinética, la eficacia y la seguridad en niños. Estos estudios caracterizaron la farmacocinética de AFSTYLA y determinaron la eficacia hemostática en el control de los eventos hemorrágicos, la prevención de los eventos hemorrágicos en la profilaxis y, en el estudio en adultos/adolescentes, se determinó la eficacia hemostática durante el manejo perioperatorio de la hemorragia en sujetos sometidos a intervenciones quirúrgicas.

En el estudio en adultos/adolescentes se inscribieron un total de 175 sujetos varones tratados previamente con hemofilia A grave (<1 % de actividad del factor VIII endógeno). Los sujetos tenían una edad comprendida entre los 12 y los 65 años, incluidos 14 sujetos adolescentes (≥ 12 a <18 años). De los 175 sujetos inscritos, 174 recibieron al menos una dosis de AFSTYLA y 173 (99 %) fueron evaluables para la eficacia. Un total de 161 sujetos (92.5 %) completaron el estudio. Un total de 120 sujetos (69.0 %) fueron tratados durante al menos 50 DE y 52 (29.9 %) de esos sujetos fueron tratados durante al menos 100 DE. Los sujetos recibieron un total de 14,592 inyecciones con una mediana de 67.0 (intervalo de 1 a 395) inyecciones por sujeto.

En el estudio pediátrico se inscribieron 84 sujetos varones tratados previamente con hemofilia A grave (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 %) fueron evaluables para la eficacia. Un total de 65 (77.4 %) sujetos fueron tratados durante al menos 50 DE y 8 (9.5 %) de esos sujetos fueron tratados durante al menos 100 DE. Los sujetos recibieron un total de 5,313 inyecciones con una mediana de 59 (intervalo de 4 a 145) inyecciones por sujeto.

Tratamiento a demanda y control de los episodios hemorrágicos

En el estudio en adultos/adolescentes, un total de 848 episodios hemorrágicos fueron tratados con AFSTYLA y 835 recibieron una evaluación de eficacia por parte del investigador. La mayoría de los episodios hemorrágicos se produjeron en las articulaciones. La mediana de la dosis por inyección utilizada para tratar un episodio hemorrágico fue de 31.7 UI/kg (intervalo de 6 a 84 UI/kg). De los 848 episodios hemorrágicos, 686 (81 %) se controlaron con una única inyección de AFSTYLA y otros 107 (13 %) se controlaron con 2 inyecciones. Cincuenta y cinco (6 %) de los 848 episodios hemorrágicos necesitaron 3 o más inyecciones. Para el 94 % de los episodios hemorrágicos, la calificación de la eficacia hemostática evaluada por el investigador fue excelente o buena.

En el estudio pediátrico, un total de 347 episodios hemorrágicos fueron tratados con AFSTYLA, todos los cuales recibieron una evaluación de eficacia por parte del investigador. La mayoría de los episodios hemorrágicos se produjeron en las articulaciones. La mediana de la dosis por inyección utilizada para tratar un episodio hemorrágico fue de 27.3 UI/kg (intervalo de 16 a 76 UI/kg). De los 347 episodios hemorrágicos, 298 (86 %) se controlaron con una única inyección de AFSTYLA y otros 34 (10 %) se controlaron con 2 inyecciones. Quince (4 %) de los 347 episodios hemorrágicos necesitaron 3 o más inyecciones. Para el 96 % de los episodios hemorrágicos, la calificación de la eficacia hemostática evaluada por el investigador fue excelente o buena.

La evaluación de la respuesta al tratamiento de las hemorragias por parte del investigador fue la siguiente:

Excelente: alivio del dolor y/o mejora de los signos de hemorragia (es decir, hinchazón, sensibilidad y/o aumento de la amplitud de movimiento en caso de hemorragia musculoesquelética) en aproximadamente 8 horas después de la primera infusión.

Buena: alivio del dolor y/o mejora de los signos de hemorragia aproximadamente 8 horas después de la primera infusión, pero se requieren dos infusiones para lograr una resolución completa.

Moderada: efecto beneficioso probable o leve en aproximadamente 8 horas después de la primera infusión; se requieren más de dos infusiones para lograr una resolución completa.

Sin respuesta: no se ha producido ninguna mejora o la afección empeora (es decir, signos de hemorragia) después de la primera infusión y se requiere una intervención hemostática adicional con otro producto de FVIII, crioprecipitado o plasma para lograr la resolución completa.

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

Tabla 7. Eficacia de AFSTYLA en el control de la hemorragia

Episodios hemorrágicos tratados	Adultos y adolescentes (de ≥ 12 a 65 años de edad) (N = 848)	Pediátricos (de 0 a <12 años de edad) (N = 347)
Cantidad de inyecciones		
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 %)
Evaluación de la eficacia por parte del investigador		
(N = 835)	(N = 347)	
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 en adultos y adolescentes

En los estudios en adultos/adolescentes y pediátricos, los sujetos recibieron profilaxis en una pauta posológica determinada por el investigador, teniendo en cuenta la pauta terapéutica del factor VIII del sujeto utilizada antes de la inscripción y el fenotipo de hemorragia del sujeto.

En el estudio en adultos/adolescentes, el 54 % de los 146 sujetos con profilaxis recibió AFSTYLA 3 veces a la semana; el 32 % de los sujetos recibió AFSTYLA 2 veces a la semana; el 6 % recibió AFSTYLA cada dos días y el 8 % de los sujetos recibió otras pautas.

La tasa anualizada de hemorragias (TAH) fue comparable entre los sujetos con una pauta posológica de 3 veces por semana (mediana de TAH de 1.53) y aquellos con una pauta de 2 veces por semana (mediana de TAH de 0.00). La tasa anualizada de hemorragias (TAH) espontáneas también fue comparable entre los sujetos con una pauta posológica de 3 veces por semana (mediana de TAH de 0.0) y aquellos con una pauta de 2 veces por semana (mediana de TAH de 0.0). La cantidad de sujetos que necesitaron ajustes de la dosis fue comparable entre los dos grupos (34.2 % [27 sujetos] para el grupo de tres veces a la semana y 27.7 % [13 sujetos] para el grupo de dos veces por semana).

La mediana de la dosis recetada para los sujetos con una pauta profiláctica de 3 veces por semana fue de 30 UI/kg (de 12 a 50 UI/kg). La mediana de la dosis recetada para los sujetos con una pauta posológica de 2 veces por semana fue de 35 UI/kg (de 17 a 50 UI/kg).

La TAH en la profilaxis (mediana de 1.14) fue significativamente menor ($p < 0.0001$) que la TAH observada en sujetos tratados a demanda (mediana de 19.64). Sesenta y tres de los 146 sujetos (43 %) no presentaron episodios hemorrágicos mientras recibían profilaxis. No hubo hemorragias graves o potencialmente mortales (p. ej., hemorragia intracranal) en sujetos que recibieron profilaxis.

Estudio pediátrico

En el estudio pediátrico, el 54 % de los 80 sujetos con profilaxis recibió AFSTYLA 2 veces a la semana; el 30 % de los sujetos recibió AFSTYLA 3 veces a la semana; el 4 % recibió AFSTYLA cada dos días y el 12 % de los sujetos recibió otras pautas.

Veintiuno de los 80 sujetos (26 %) no presentaron episodios hemorrágicos mientras recibían profilaxis. Se produjo una hemorragia grave (hemorragia articular de cadera) en el estudio pediátrico que se trató con éxito.

Para los sujetos que recibían profilaxis, la TAH global fue de 3.69, con una mediana de TAH de 2.30 para los sujetos con una pauta posológica de 3 veces a la semana y 4.37 para los sujetos con una pauta de 2 veces a la semana. La mediana de la TAH espontánea (0.00)

fue idéntica entre los sujetos en las pautas de 3 veces por semana y 2 veces por semana. La mediana de la dosis recetada para los sujetos con una pauta de 3 veces a la semana fue de 32 UI/kg (de 19 a 50 UI/kg) y para los sujetos con una pauta de 2 veces a la semana fue de 35 UI/kg (de 20 a 57 UI/kg).

En la Tabla 8, se resumen las TAH para la profilaxis y a demanda en ambos estudios.

Tabla 8. Resumen de la tasa anualizada de hemorragias (TAH) según la pauta terapéutica con AFSTYLA

	Estudio de fase I/III en adultos/adolescentes		Estudio de fase III pediátrico	
	Profilaxis (N = 146)	A demanda (N = 27)	Profilaxis (N = 80)	A demanda (N = 3)
TAH general Mediana (IQR*)	1.14 (0 a 4.2)	19.64 (6.2 a 46.5)	3.69 (0 a 7.2)	78.56 (35.1 a 86.6)
Tasa anualizada de hemorragias (TAH) espontáneas Mediana (IQR*)	0 (0 a 2.4)	11.73 (2.8 a 36.5)	0 (0 a 2.2)	31.76 (0 a 42.7)
Cantidad de sujetos con cero episodios hemorrágicos	63 (43.2 %)	1 (3.7 %)	21 (26.3 %)	0

* IQR = intervalo intercuartílico, percentil 25 a percentil 75

Manejo perioperatorio de la hemorragia

Trece sujetos en el estudio en adultos/adolescentes se sometieron a un total de 16 intervenciones quirúrgicas. En general, los investigadores evaluaron la eficacia hemostática de AFSTYLA en el tratamiento perioperatorio de la hemorragia como excelente en 15 de 16 cirugías y como buena en 1 de 16 cirugías (véase la Tabla 9). La mediana del consumo de factor antes de la cirugía e intraquirúrgica fue de 89.4 UI/kg (intervalo de 40.5 a 108.6 UI/kg). La evaluación de la hemostasia durante los procedimientos quirúrgicos por parte del investigador fue la siguiente:

Excelente: hemostasia no significativamente distinta de lo normal desde el punto de vista clínico (p. ej., haber logrado la hemostasia comparable a la esperada durante una cirugía similar en un paciente sin factor deficiente) en ausencia de otra intervención hemostática y la pérdida de sangre estimada durante la cirugía no es más de un 20 % superior a la pérdida de sangre prevista para la cirugía planeada.

Buena: hemostasia normal o ligeramente anómala en cuanto a cantidad y/o calidad (p. ej., supuración leve, tiempo prolongado hasta la hemostasia con algo de aumento en la hemorragia en comparación con un paciente sin factor deficiente en ausencia de otra intervención hemostática) o la pérdida de sangre estimada es >20 %, pero ≤30 % superior a la pérdida de sangre prevista para la cirugía planeada.

Moderada: hemostasia moderadamente anómala en cuanto a cantidad y/o calidad (p. ej., hemorragia moderada que es difícil de controlar) con pérdida de sangre estimada superior a la definida como buena.

Respuesta deficiente/nula: hemostasia gravemente anómala en cuanto a la cantidad y/o calidad (p. ej., hemorragia grave que es difícil de controlar) y/o intervención hemostática adicional necesaria con otro producto de FVIII, crioprecipitado o plasma para lograr la resolución completa.

Tabla 9. Eficacia de AFSTYLA en el manejo perioperatorio de la hemorragia

Procedimiento	Evaluación de la eficacia	Consumo de factor (UI/kg) (pre e intraquirúrgico)
Extracción de muelas de juicio	Excelente	51.09
Reparación de hernia abdominal	Excelente	47.89
Sustitución del codo	Excelente	108.58
Arroplastia de tobillo	Excelente	76.83
Sustitución de rodilla (5)	Excelente (4), Buena (1)	92.49 100.9 67.26 105.79 86.09
Colectectomía y alargamiento del tendón de Aquiles combinado con: enderezamiento de los dedos del pie derecho	Excelente Excelente	105.95

Circuncisión (3)	Excelente (3)	99.04 92.74 81.5
Cirugía de reducción abierta y fijación interna (Open reduction internal fixation, ORIF) del tobillo derecho	Excelente	89.36
Cirugía de remoción de implantes ortopédicos del tobillo derecho	Excelente	40.45

15 REFERENCIAS

1. 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 MANEJO

AFSTYLA se suministra en un kit que contiene un polvo liofilizado en viales de un solo uso etiquetados con la cantidad de actividad del factor VIII, expresada en unidades internacionales (UI). La actividad del factor VIII real en unidades internacionales (UI) está indicada en la etiqueta del vial y la caja de AFSTYLA.

AFSTYLA se envasa con agua estéril para inyección, conforme con la farmacopea de Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP) (2.5 ml para la reconstitución de 250, 500 o 1000 UI o 5 ml para la reconstitución de 1500, 2000, 2500 o 3000 UI de AFSTYLA), un dispositivo de transferencia Mix2Vial y un hisopo con alcohol estéril. Los componentes empleados no contienen látex de caucho natural.

Tabla 10: Cómo se suministra

Concentración nominal	Indicador de color según la capacidad de llenado	Número 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 acero	69911-481-02
3000 UI	Amarillo	69911-478-02

Almacenamiento y manejo

- Conserve AFSTYLA en el envase original para proteger los viales de AFSTYLA de la luz.
- Conserve AFSTYLA en forma de polvo entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F). No lo congele para evitar daños en el vial de diluyente. AFSTYLA se puede conservar a temperatura ambiente, sin superar los 25 °C (77 °F), durante un período único de hasta 3 meses, dentro de la fecha de vencimiento impresa en la caja y en las etiquetas de los viales.
- Registre la fecha de inicio a temperatura ambiente en la caja del producto sin abrir. Una vez conservado a temperatura ambiente, no vuelva a colocar el producto en el refrigerador. Entonces, la vida útil vencerá después de la conservación a temperatura ambiente durante 3 meses o después de la fecha de vencimiento del vial del producto, lo que ocurra antes.
- No use AFSTYLA después de la fecha de vencimiento indicada en el vial.
- El producto reconstituido (después de mezclar el producto seco con el diluyente) se puede conservar entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F) o a temperatura ambiente, sin superar los 25 °C (77 °F), durante un máximo de 4 horas.
- Proteja de la luz solar directa.
- Después de la reconstitución, si el producto no se utiliza en un plazo de 4 horas, se debe desechar.
- No utilice AFSTYLA si la solución reconstituida está turbia o tiene partículas.
- Deseche todo el AFSTYLA sin usar.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO A LOS PACIENTES

Recomienda a los pacientes que hagan lo siguiente:

- Leer la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Información del producto para el paciente e Instrucciones de uso).
- Interrumpir el uso de AFSTYLA en caso de que haya una reacción de hipersensibilidad y que se pongan en contacto con su proveedor de atención médica y/o busquen atención de emergencia, dependiendo de la gravedad de la reacción. Los signos tempranos de reacciones de hipersensibilidad pueden incluir ronchas, picazón, hinchazón facial, opresión en el pecho y sibilancias. (véase *Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Comunicarse con su proveedor de atención médica o centro para el tratamiento de la hemofilia para continuar el tratamiento y/o la evaluación si presentan una falta de respuesta clínica a la terapia de reemplazo del factor VIII, ya que en algunos casos esto puede ser la manifestación de un inhibidor (véase *Advertencias y precauciones [5.2]*).

- Informar cualquier reacción adversa o problemas después de la administración de AFSTYLA a su proveedor de atención médica.

Fabricado por:

CSL Behring GmbH

35041 Marburg, Alemania

para:

CSL Behring Lengnau AG

Industriestrasse 11

2543 Lengnau, Suiza

Licencia de los EE. UU. n.º 2009

Distribuido por:

CSL Behring LLC

Kankakee, IL 60901 EE. UU.

Mix2Vial® es una marca comercial registrada de West Pharma. Services IL, Ltd., una subsidiaria de West Pharmaceuticals Services, Inc.

Etiqueta para el paciente aprobada por la FDA

Información del producto del paciente (IPP)

AFSTYLA

**Factor antihemofílico (recombinante), de cadena única
Polvo liofilizado para reconstitución**

En este folleto se resume información importante sobre AFSTYLA. Léalo atentamente antes de usar AFSTYLA. Esta información no sustituye una conversación con su proveedor de atención médica y no incluye toda la información importante sobre AFSTYLA. Si tiene alguna pregunta después de leer esta información, pregúntele a su proveedor de atención médica.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de AFSTYLA?

- **Su proveedor de atención médica o su centro de tratamiento de hemofilia le dará instrucciones sobre cómo hacer una infusión por su cuenta.**
- Siga atentamente las instrucciones de su proveedor de atención médica sobre la dosis y el cronograma para la infusión de este medicamento.

¿Qué es AFSTYLA?

- AFSTYLA, factor antihemofílico (recombinante), de cadena única es un medicamento utilizado para sustituir el factor VIII de coagulación que falta en los pacientes con hemofilia A.
- La hemofilia A es un trastorno hemorrágico hereditario que impide que la sangre coagule normalmente.
- No contiene proteínas humanas derivadas de plasma ni albúmina.
- Su proveedor de atención médica puede administrarle este medicamento cuando se someta a una cirugía.
- Se utiliza para tratar y controlar la hemorragia en todos los pacientes con hemofilia A.
- Puede reducir la cantidad de episodios hemorrágicos cuando se usa con regularidad (profilaxis) y reducir el riesgo de daño articular debido a la hemorragia.
- No se usa para tratar la enfermedad de von Willebrand.

¿Quién no debe utilizar AFSTYLA?

No debe utilizar AFSTYLA si se cumple alguna de estas condiciones:

- Ha tenido una reacción alérgica potencialmente mortal en el pasado.
- Es alérgico a sus ingredientes o a las proteínas de hámster.

Informe a su proveedor de atención médica si está embarazada o en período de lactancia porque AFSTYLA podría no ser adecuado para usted.

¿Qué debo informar a mi proveedor de atención médica antes de usar AFSTYLA?

Debe informarle a su proveedor de atención médica en estos casos:

- Si tiene o ha tenido algún problema médico.
- Si toma algún medicamento, incluidos los medicamentos de venta con y sin receta, tales como medicamentos de venta libre, suplementos o remedios a base de hierbas.
- Si tiene alguna alergia, incluidas alergias a proteínas de hámster.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si AFSTYLA puede dañar a su bebé en gestación.
- Si está amamantando. Se desconoce si AFSTYLA pasa a la leche materna y si puede dañar a su bebé.
- Se le ha informado que tiene inhibidores del factor VIII (porque este medicamento podría no ser adecuado para usted).

¿Cómo debo usar AFSTYLA?

- Administrello directamente en el torrente sanguíneo.
- Úselo según lo solicitado por su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica o centro para el tratamiento de la hemofilia debe capacitarlo sobre cómo aplicar las inyecciones intravenosas. Una vez capacitados, muchos pacientes con hemofilia A son capaces de inyectarse este medicamento por sí mismo o con ayuda de un familiar.
- Su proveedor de atención médica le informará qué cantidad debe usar en función de su peso, la gravedad de su hemofilia A y el lugar de la hemorragia.

- Es posible que sea necesario realizar análisis de sangre después de recibir AFSTYLA para asegurarse de que el nivel de factor VIII en sangre es lo suficientemente alto como para coagular la sangre.
- Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si la hemorragia no se detiene después de recibir este medicamento.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de AFSTYLA?

- Se pueden producir reacciones alérgicas. Interrumpa el tratamiento de inmediato y llame a su proveedor de atención médica enseguida si tiene erupción cutánea o ronchas, picazón, opresión en el pecho o la garganta, dificultad para respirar, vahídos, mareos, náuseas o disminución de 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, esto puede impedir que este medicamento funcione correctamente. El mayor riesgo de que esto se produzca lo tienen los pacientes sin tratamiento previo. Es posible que su proveedor de atención médica deba analizarle la sangre de vez en cuando para la detección de inhibidores.
- Los efectos secundarios frecuentes son mareos y reacciones alérgicas.
- Estos no son los únicos efectos secundarios posibles. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

¿Cuáles son las concentraciones de dosis de AFSTYLA?

AFSTYLA presenta siete concentraciones diferentes de dosis: 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500 o 3000 unidades internacionales (UI) como se indica en la Tabla 1. La concentración real está impresa en la etiqueta de la caja y del vial.

Tabla 1. Concentraciones de dosis de AFSTYLA

Indicador de color según la capacidad de llenado	Concentraciones
Naranja	Concentración de dosis de aproximadamente 250 UI por vial
Azul	Concentración de dosis de aproximadamente 500 UI por vial
Verde	Concentración de dosis de aproximadamente 1000 UI por vial
Turquesa	Concentración de dosis de aproximadamente 1500 UI por vial
Púrpura	Concentración de dosis de aproximadamente 2000 UI por vial
Gris acero	Concentración de dosis de aproximadamente 2500 UI por vial
Amarillo	Concentración de dosis de aproximadamente 3000 UI por vial

Compruebe siempre la concentración de dosis real impresa en la etiqueta para asegurarse de que esté utilizando la concentración recetada por su proveedor de atención médica.

¿Cómo debo almacenar AFSTYLA?

- Consérve este medicamento en el envase original para proteger los viales de la luz.
- Consérve este medicamento en forma de polvo entre 2 °C y 8 °C (36 °F a 46 °F). No lo congele para evitar daños en el vial de diluyente. Se puede conservar a temperatura ambiente, sin superar los 25 °C (77 °F), durante un período único de hasta 3 meses, dentro de la fecha de vencimiento impresa en la caja y en las etiquetas de los viales.
- Si se conserva a temperatura ambiente, anote la fecha en la que este medicamento se retiró del refrigerador en la solapa superior de la caja en la zona proporcionada para este fin. Después de conservarlo a temperatura ambiente, no vuelva a colocar el producto en el refrigerador. La forma en polvo del producto vence después de la conservación a temperatura ambiente durante 3 meses o después de la fecha de vencimiento del vial del producto, lo que ocurra antes.
- El producto reconstituido (después de mezclar el producto seco con el diluyente) se puede conservar durante 4 horas a una temperatura que no supere los 25 °C (77 °F). Proteja de la luz solar directa. Después de la reconstitución, si el producto no se utiliza en un plazo de 4 horas, se debe desechar.

¿Qué más debo saber acerca de AFSTYLA?

- Los medicamentos a veces se recetan con fines distintos a los enumerados aquí. No use este medicamento para una afección para la cual no se le haya recetado. No lo comparta con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted.

Instrucciones de uso de AFSTYLA

Solo para uso por vía intravenosa después de la reconstitución

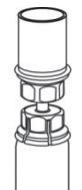
Este medicamento se infunde en una vena. Su proveedor de atención médica o su centro de tratamiento de hemofilia le dará instrucciones sobre cómo hacer las infusiones por su cuenta.

Siga siempre las instrucciones específicas proporcionadas por su proveedor de atención médica. Los pasos que se indican a continuación son una guía general para el uso de AFSTYLA. Si no está seguro de las instrucciones, llame a su proveedor de atención médica antes de usar AFSTYLA. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si la hemorragia no está controlada después del uso de AFSTYLA. Su proveedor de atención médica le recetará la dosis que debe recibir. Es posible que deba realizarse análisis de sangre de vez en cuando. Hable con su proveedor de atención médica antes de viajar. Deseche la solución no utilizada, el (los) vial(es) vacío(s) y otros suministros médicos usados en un recipiente de desecho médico adecuado.

- **Trabaje siempre sobre una superficie limpia y plana**, y lávese las manos antes de realizar los procedimientos de reconstitución.
- Utilice solamente los componentes para la reconstitución que se proporcionan con cada envase.
- Si un envase está abierto o dañado, no lo use y comuníquese con su proveedor de atención médica.

- No use AFSTYLA después de la fecha de vencimiento que figura en las etiquetas del vial y de la caja. Si se conserva a temperatura ambiente, el producto seco (antes de la reconstitución) vence después de su conservación a temperatura ambiente durante 3 meses o después de la fecha de vencimiento del vial del producto, lo que ocurra antes.
- Observe la solución mezclada (reconstituida). No use AFSTYLA si la solución reconstituida está turbia, contiene partículas o se ha alterado su color.
- AFSTYLA es para un solo uso y no contiene conservantes. Deseche los viales utilizados parcialmente.

Instrucciones para la reconstitución de AFSTYLA

1. Asegúrese de que el vial de AFSTYLA y el vial de diluyente estén a temperatura ambiente.	
2. Coloque el vial de AFSTYLA, el vial de diluyente y el dispositivo de transferencia Mix2Vial® sobre una superficie plana.	
3. Retire los capuchones de los viales de AFSTYLA y diluyente. Limpie los tapones con el hisopo con alcohol estéril incluido y deje que se sequen antes de abrir el envase del dispositivo de transferencia Mix2Vial.	
4. Abra el envase del dispositivo de transferencia Mix2Vial despegando la cubierta (Figura 1). Deje el dispositivo de transferencia Mix2Vial en el envase transparente.	 Figura 1
5. Coloque el vial de diluyente sobre una superficie plana y sujetelo firmemente. Sujete el dispositivo de transferencia Mix2Vial junto con el envase transparente y empuje hacia abajo el punzón plástico del extremo azul del dispositivo de transferencia Mix2Vial introduciéndolo con firmeza en el centro del tapón del vial de diluyente (Figura 2).	 Figura 2
6. Retire con cuidado el envase transparente del dispositivo de transferencia Mix2Vial. Asegúrese de retirar solo el envase transparente, no el dispositivo de transferencia Mix2Vial (Figura 3).	 Figura 3
7. Con el vial de AFSTYLA bien ubicado sobre una superficie plana, invierta el vial de diluyente con el dispositivo de transferencia Mix2Vial acoplado y empuje hacia abajo el punzón plástico del adaptador transparente introduciéndolo con firmeza en el centro del tapón del vial de AFSTYLA (Figura 4). El diluyente se transferirá automáticamente al vial de AFSTYLA.	 Figura 4
8. Con el vial de diluyente y el vial de AFSTYLA aún acoplados al dispositivo de transferencia Mix2Vial, agite suavemente el vial de AFSTYLA para asegurarse de que AFSTYLA se disuelva completamente (Figura 5). No sacuda el vial.	 Figura 5
9. Con una mano, tome el lado de AFSTYLA del dispositivo de transferencia Mix2Vial; con la otra mano tome el lado azul del diluyente del dispositivo de transferencia Mix2Vial y desenrosque el dispositivo para separar las dos piezas. (Figura 6).	 Figura 6

10. Aspire aire con una jeringa vacía estéril. Mientras mantiene el vial de AFSTYLA en posición vertical, enrosque la jeringa en el dispositivo de transferencia Mix2Vial. Inyecte aire en el vial de AFSTYLA. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, invierta el conjunto del dispositivo y aspire el concentrado hacia el interior de la jeringa retirando lentamente el émbolo. (Figura 7).

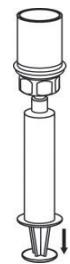


Figura 7

11. Una vez que el concentrado ha sido transferido a la jeringa, tome firmemente el cilindro de la jeringa (manteniendo el émbolo hacia abajo) y desenrosque la jeringa del dispositivo de transferencia Mix2Vial (Figura 8).



Figura 8

12. Despues de la reconstitución, aplique la infusión de inmediato o en un plazo de 4 horas. La solución mezclada (reconstituida) puede conservarse a temperatura ambiente, sin superar los 25 °C (77 °F), durante un máximo de 4 horas. No congele. Proteja de la luz solar directa.

13. Registre el tratamiento: retire la parte desprendible de la etiqueta de cada vial usado y adhiérala en el registro/diario de tratamiento del paciente o escanee el vial si se registra electrónicamente la infusión.

14. Si la dosis requiere más de un vial, use otro dispositivo de transferencia Mix2Vial no utilizado para cada vial del producto. Repita el paso 10 para juntar el contenido de los viales en una jeringa.

Administración (inyección intravenosa)

- No mezcle AFSTYLA en el mismo envase o tubo con otros medicamentos.
- Conecte la jeringa que contiene la solución mezclada (reconstituida) a un equipo de infusión estéril y aplique la inyección según las indicaciones de su proveedor de atención médica o centro para el tratamiento de la hemofilia.
- Administre por vía intravenosa. No exceda la tasa de infusión de 10 ml por minuto.

Recursos en CSL Behring disponibles para el paciente:

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:

Línea directa de apoyo al paciente al 1-800-676-4266.

Para obtener más información, visite www.AFSTYLA.com

Fabricado por:

CSL Behring GmbH
35041 Marburg, Alemania

para:

CSL Behring Lengnau AG
Industriestrasse 11
2543 Lengnau, Suiza
Licencia de los EE. UU. n.º 2009

Distribuido por:

CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 EE. UU.

Mix2Vial® es una marca comercial registrada de West Pharma. Services, IL, Ltd., una subsidiaria de West Pharmaceuticals Services, Inc.



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.

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*

AFSTYLA®
Antihemophilic Factor
(Recombinant), Single Chain

Call AFSTYLA ConnectSM
to learn about available
financial support programs

Speak with your
AFSTYLA Connect Case Manager
Mon–Fri, 8 AM to 8 PM ET
Call 1-800-676-4266
Visit 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.

Consistent Protection That Fits Your Lifestyle

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

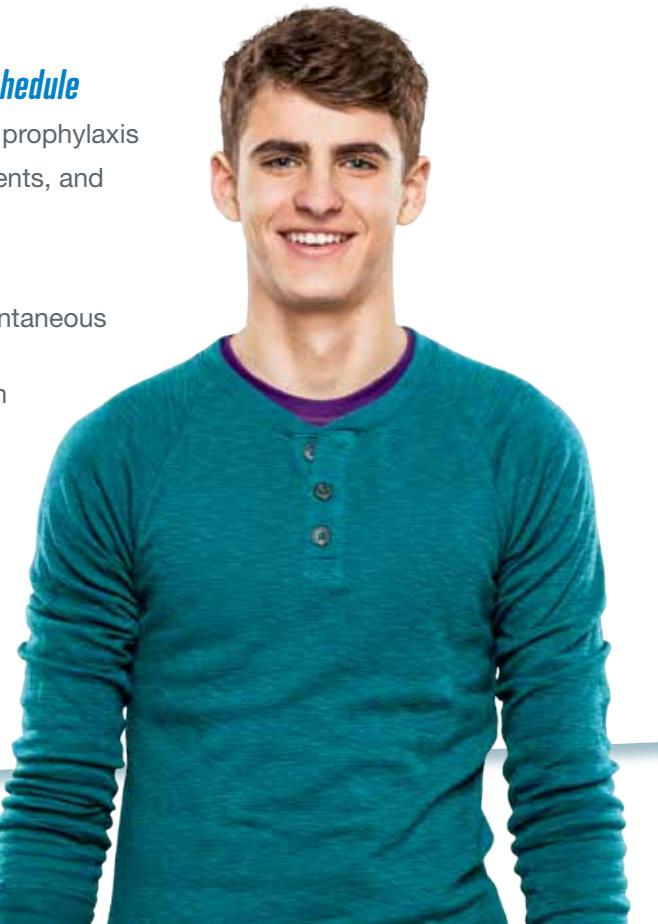
- Shown in children, adolescents, and adults when treated with AFSTYLA prophylaxis
- Overall annualized bleeds (median ABR) was 1.14 in adults and adolescents, and 3.69 in children

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*



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

Adults and adolescents

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

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

AFSTYLA®
Antihemophilic Factor
(Recombinant), Single Chain

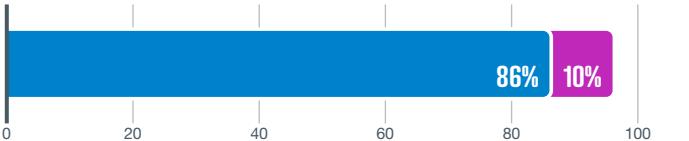
On-demand Treatment: Dependable Bleed Control When You Need It

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 One of the Largest FVIII Clinical Trial Programs to Date

**ZERO INHIBITORS
IN CLINICAL TRIAL**
of 258 Previously Treated Patients

**Formation of inhibitors to
Factor VIII has been reported
following use of AFSTYLA**

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

- 14 of 258 participants reported a side effect

In clinical trials, the following side effects were experienced with AFSTYLA

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®
Antihemophilic Factor
(Recombinant), Single Chain

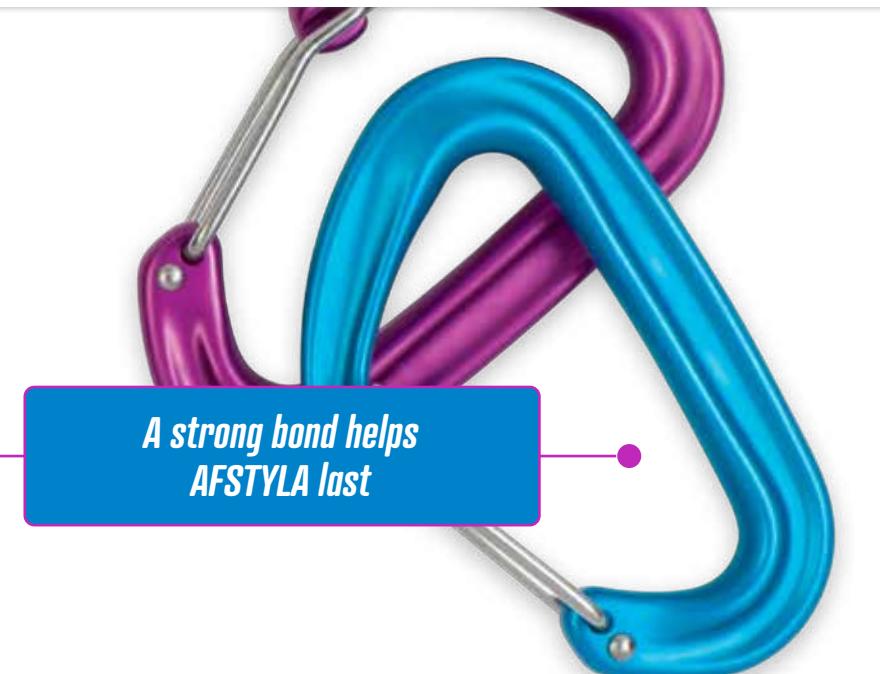
How AFSTYLA Lasts in the Bloodstream

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.



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.

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 to sign up for the latest updates and information.

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 AFSTYLA ConnectSM for support from CSL Behring

Learn about the **AFSTYLA Free Trial Program**, co-pay and financial support†, and **CSL Behring AssuranceSM**, which provides product availability when there is a lapse in insurance coverage.

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

†Subject to terms and conditions of the co-pay assistance program available at cslbehring.com/patients-support-and-assistance.

AFSTYLA ConnectSM

**Call AFSTYLA Connect
1-800-676-4266**

Speak with your AFSTYLA Connect Case Manager to find out more—Monday through Friday, 8 AM to 8 PM ET.

AFSTYLA[®]
Antihemophilic Factor
(Recombinant), Single Chain

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

AFSTYLA safety was evaluated in one of the largest FVIII clinical trials to date with 258 participants.



FDA approved for
dosing 2 to 3 times a week



Regardless of age
and dosing schedule

*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 Lengnau AG. Biotherapies for Life® is a registered trademark and CSL Behring Assurance™ and AFSTYLA Connect™ are service marks of CSL Behring LLC. Mix2Vial® is a registered trademark of West Pharma. Services II, Ltd., a subsidiary of West Pharmaceutical Services, Inc.

©2021 CSL Behring LLC 1020 First Avenue, PO Box 61501, King of Prussia, PA 19406-0901 USA
www.CSLBehring.com www.AFSTYLA.com AFS-0201-MAY21


AFSTYLA®
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**

RECENT MAJOR CHANGES

Warnings and Precautions (5.2)

12/2019

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)

Dose (IU) = Body Weight (kg) x Desired Factor VIII Rise (IU/dL or % of normal) x 0.5 (IU/kg per IU/dL)

Routine Prophylaxis: (2.1)

- 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.
- The regimen may be adjusted based on patient response.

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
6.3 Postmarketing Experience

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)
- Formation of neutralizing antibodies (inhibitors) to Factor VIII has been reported following administration of AFSTYLA; previously untreated patients (PUPs) are at greater risk. 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.

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: April 2020

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.

AFSTYLA®**Antihemophilic Factor (Recombinant),
Single Chain****Lyophilized Powder for Solution for Intravenous 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 (or % of normal) is estimated using the following formula:

$$\text{Estimated Increment of Factor VIII (IU/dL or \% of normal)} = \frac{\text{[Total Dose (IU)/body weight (kg)]} \times 2 \text{ (IU/dL per IU/kg)}}{\text{Dose (IU)} = \text{body weight (kg)} \times \text{Desired Factor VIII rise (IU/dL or \% of normal)} \times 0.5 \text{ (IU/kg per IU/dL)}}$$

The 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)
Minor Uncomplicated hemarthrosis, minor muscle bleeding or oral bleeding	20-40	Repeat injection every 12-24 hours until the bleeding is resolved.
Moderate Muscle bleeding (except iliopsoas), hemarthrosis, or mild trauma	30-60	Repeat injection every 12-24 hours until the bleeding is resolved.
Major/Life-threatening Limb threatening hemorrhage, deep muscle bleeding (including iliopsoas), intra-cranial 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)
Minor (including tooth extraction)	30-60	Repeat injection every 24 hours for at least 1 day, until healing is achieved.
Major (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 below are general guidelines for the preparation and reconstitution of AFSTYLA.

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.	
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.	

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).

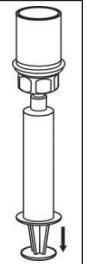


Fig. 7

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 (11)], 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 has been reported following administration of AFSTYLA; previously untreated patients (PUPs) are at greatest risk. [see Adverse Reactions (6.2)].

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 [≥ 12 to 65 years of age] and a pediatric study [<12 years of age]), and an ongoing extension study (0 to ≤ 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%] ≥ 6 to <12 years), 14 (5.4%) were adolescents (≥ 12 to <18 years), and 160 (62.0%) were adults (≥ 18 to ≤ 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 ≥ 100 EDs. Adverse reactions (ARs) (summarized in Table 3) 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 3. Adverse Reactions Reported for AFSTYLA (N=258)

MedDRA System Organ Class	Adverse Reactions	Number of Subjects n (%)
Immune system disorders	Hypersensitivity	4 (1.6)
Nervous system disorders	Dizziness	2 (0.8)
	Paresthesia	1 (0.4)
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash	1 (0.4)
	Erythema	1 (0.4)
	Pruritus	1 (0.4)
General disorders and administration site conditions	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 ongoing clinical trial in previously untreated patients (PUPs) aged ≤ 5 years indicate that 12 of 23 treated subjects (52% with a 95% confidence interval of 31%, 73%) developed an inhibitor. Of these, 6 subjects (26%) had peak inhibitor values in the high titer range, and 6 subjects (26%) had peak values in the low titer range. Of the 12 subjects who tested positive for inhibitors, 11 subjects have remained in the trial; 8 experienced successful eradication of the inhibitor; three subjects with high titer inhibitors remain inhibitor positive and have continued treatment with AFSTYLA.

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.

6.3 Postmarketing Experience

The following adverse reaction has been identified during post-approval use of AFSTYLA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Blood and lymphatic systems disorders: Factor VIII inhibitor development.

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.

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 ≥12 to <18 years were enrolled in the adult/adolescent safety and efficacy study. Thirty-five subjects 0 to <6 years and 49 subjects ≥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 Table 4 below.

Table 4. 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.¹ 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 ≥12 years

The pharmacokinetics (PK) of AFSTYLA were evaluated in 91 (81 adults ≥18 years and 10 adolescents ≥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	≥18 years (N=81)	≥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 _{0-inf} (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_{0-inf} = 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)	≥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 _{0-inf} (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)
Number of injections		
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%)
Efficacy evaluation by investigator	(N=835)	(N=347)
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, 25th percentile to 75th 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 86.09
Cholecystectomy and Lengthening of the Achilles tendon combined with: Straightening of the right toes	Excellent Excellent	105.95
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

1. Zollner S, Raquet E, Claar Ph, Müller-Cohrs J, Metzner HJ, Weimer Th, Pragst I, Dickneite G, Schulze 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

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.

Table 10: How Supplied

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 Lengnau AG

Industriestrasse 11
2543 Lengnau, Switzerland
US License No. 2009

Distributed by:

CSL Behring LLC

Kankakee, IL 60901 USA

Mix2Vial® is a registered trademark of West Pharma. Services IL, Ltd., a subsidiary of West Pharmaceuticals Services, Inc.

FDA-Approved Patient Labeling

Patient Product Information (PPI)

AFSTYLA / af stÿ '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?

- Administer 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 AFSTYLA 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. The greatest risk of this occurring is in previously untreated patients. 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 seven different dosage strengths: 250, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, or 3000 International Units (IU) as provided in Table 1. The actual strength is printed on the carton and vial label.

Table 1. AFSTYLA Dosage Strengths

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

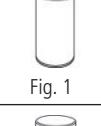
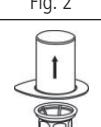
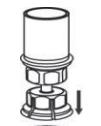
For intravenous use after reconstitution only

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.	 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. 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.		

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:

Patient Support Hotline at 1-800-676-4266.

For more information, visit www.AFSTYLA.com

Manufactured by:
CSL Behring GmbH
35041 Marburg, Germany

for:
CSL Behring Lengnau AG
Industriestrasse 11
2543 Lengnau, Switzerland
US License No. 2009

Distributed by:
CSL Behring LLC
Kankakee, IL 60901 USA

Mix2Vial® is a registered trademark of West Pharma. Services, IL, Ltd., a subsidiary of West Pharmaceuticals Services, Inc.