

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FANHDI 250 UI, pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fanhdi se prezintă sub formă de pulbere liofilizată pentru soluție injectabilă care conține o cantitate nominală de 250 UI factor VIII de coagulare uman (FVIII) pe flacon (proteine totale  $\leq$  90 mg).

Fanhdi 250 UI este reconstituit cu 10 ml apă pentru preparate injectabile și conține aproximativ 25 UI factor VIII de coagulare uman pe ml.

Potența (UI) este determinată pe baza evaluării cromogenice din Farmacopeea Europeană. Activitatea specifică a Fanhdi este cel puțin de 2,5 UI/mg proteină.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

#### *Pulbere*

Pulbere de culoare albă - ușor gălbuie sau pastilă friabilă

#### *Solvent*

Lichid limpede incolor

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul și profilaxia sângerărilor la pacienții cu hemofilie A (deficit de factor VIII congenital).
  - Acest produs poate fi utilizat pentru tratamentul deficienței de factor VIII dobândite.
- Nu sunt disponibile date pentru recomandarea Fanhdi în boala von Willebrand.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei.

#### *Doze*

Dozarea și durata terapiei de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de localizarea și gravitatea sângerării și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI) care sunt în concordanță cu standardul OMS curent pentru produsele conținând factor VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată ca procent (relativ la plasma umană normală) sau în unități internaționale (relativ la un standard internațional pentru factor VIII în plasmă).

O unitate internațională (UI) de activitate a factorului VIII este echivalentă cu activitatea unei cantități de factor VIII dintr-un mililitru de plasmă umană. Calculul dozei necesare de factor VIII este bazat pe descoperirea empirică a faptului că o unitate internațională de factor VIII pe kg corp crește activitatea factorului VIII cu 1,5% până la 2% din activitatea normală.

Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutatea corporală (kg) x (%)(UI/dl) de factor VIII dorit x 0,5

Cantitatea de administrat și frecvența administrării ar trebui orientate întotdeauna spre eficiența terapeutică în cazurile individualizate.

În cazul următoarelor episoade hemoragice, activitatea factor VIII nu ar trebui să scadă sub nivelul activității plasmatice date (în % sau UI/dl) în perioada respectivă.

Următorul tabel poate fi utilizat pentru stabilirea dozelor în sângerări și operații chirurgicale:

Gradul hemoragiei/ Tipul intervenției chirurgicale	Nivelul Factor VIII dorit (%) (UI/dl)	Frecvența administrării (ore) Durata terapiei (zile)
<i>Hemoragie</i>		
Hemartroza incipientă, hemoragie la nivelul musculaturii sau sângerări orale	20 – 40	Se repetă la fiecare 12 până la 24 ore. cel puțin 1 zi ,până când episoadele hemoragice indicate de durere sunt rezolvate.
Hemartorze extinse, sângerări la nivel muscular sau hematom	30 – 60	Perfuzia se repetă la fiecare 12 - 24 ore pentru 3 - 4 zile sau mai mult până când durerea și dizabilitatea acută este rezolvată
Hemoragii esențiale ce pot afecta viața	60 – 100	Perfuzarea se repetă la fiecare 8 până la 24 ore, până când se rezolvă episodul acut.
<i>Chirurgie</i>		
Minoră Incluzând extracțiile dentare	30 – 60	La fiecare 24 ore, pentru cel puțin 1 zi
Majoră	80 – 100 (pre - și postoperator)	Perfuzarea se repetă la fiecare 8 până la 24 ore până la cicatrizare, apoi terapia se repetă pentru încă 7 zile pentru a menține activitatea factorului VIII de 30% până la 60% (UI/dl).

În timpul tratamentului, este bine să fie luată în considerare determinarea corectă a nivelurilor de factor VIII la calcularea dozelor care trebuie administrate și la stabilirea frecvenței injectărilor. În cazul intervențiilor chirurgicale importante, monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analiza coagulării (activitatea factorului plasmatic VIII) este indispensabilă. Pacienții pot prezenta variații interindividuale la răspunsul față de factorul VIII, având nivele diferite de revenire la normal și timpi de înjumătățire plasmatică prin eliminare diferiți.

Pentru profilaxia pe termen lung a sângerării la pacienții cu hemofilie de tip A severă, dozele uzuale recomandate sunt 20-40 UI de factor VIII pe kg corp la intervale de 2-3 zile. În unele cazuri, mai ales la pacienții mai tineri, sunt necesare intervale de dozare mai scurte sau doze mai mari.

Nu sunt suficiente datele din studii clinice care să facă posibilă recomandarea Fanhdi la copii cu vârsta sub 6 ani.

Pacienții trebuie monitorizați în ceea ce privește dezvoltarea inhibitorilor de factor VIII. Dacă nivelele plasmatice de factor VIII nu sunt atinse sau dacă sângerarea nu e controlată cu doza recomandată în acel caz, este nevoie de un test pentru identificarea prezenței inhibitorilor de factor VIII. La pacienții cu nivele crescute ale inhibitorilor, terapia cu factor VIII s-ar putea să nu fie eficientă și trebuie luate în considerare alte opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți va fi instituit de către medici cu experiență în tratamentul hemofiliei. Vezi și pct. 4.4.

#### Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Produsul trebuie administrat intravenos.

Fanhdi trebuie administrat cu un debit de maxim 10 ml/min.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Ca și în cazul oricărui produs care conține proteine, cu administrare intravenoasă, reacțiile de hipersensibilitate de tip alergic sunt posibile. Produsul conține urme de proteine umane altele decât factorul VIII. Pacienții trebuie informați asupra semnelor incipiente ale reacțiilor de hipersensibilitate care includ: urticarie simplă sau generalizată, constricție toracică, dificultăți de respirație, hipotensiune arterială, anafilaxie. Dacă aceste simptome apar, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă tratamentul și să contacteze medicul.

În caz de șoc, trebuie avute în vedere standardele medicale curente pentru tratamentul acestuia.

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor obținute din sânge uman sau din plasma umană includ selecția donatorilor, screeningul donărilor individuale și al rezervelor de plasmă pentru markerii infecțioși specifici și includerea unor etape de producție eficiente pentru inactivarea sau eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, atunci când se administrează medicamente pe bază de sânge uman sau plasmă umană nu se poate exclude în totalitate posibilitatea transmiterii unor agenți infecțioși. Același lucru este valabil și pentru virusurile nou-apărute sau necunoscute și alți agenți patogeni.

Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC), și pentru virusul neîncapsulat al hepatitei A. Măsurile luate pot avea valoare limitată împotriva virusurilor neîncapsulate, cum este parvovirusul B19.

Infecția cu parovirusul B19 poate fi serioasă pentru femeile însărcinate (infecții fetale) și pentru indivizi cu imunodeficiență sau producție crescută de hematii (ca de exemplu anemia hemolitică).

La pacienții cărora li se administrează în mod periodic/repetat produse cu factor VIII derivat din plasmă umană trebuie luată în considerare vaccinarea adecvată (împotriva hepatitei A și B).

Formarea anticorpilor de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII este o complicație cunoscută în managementul indivizilor cu hemofilie A. Acești inhibitori sunt imunoglobuline IgG cu acțiune contrară activității procoagulante a factorului VIII, care e cuantificată în unități Bethesda (BU) pe mililitru de plasmă utilizând testul modificat Nijmegen's. Riscul dezvoltării inhibitorilor e corelat cu expunerea la factorul anti-hemofilic VIII, acest risc fiind mai mare în primele 20 de zile de tratament. Rar, inhibitorii pot apărea după primele 100 zile de expunere la tratament. Pacienții tratați cu factor

VIII trebuie monitorizați atent în vederea posibilității apariției inhibitorilor prin observații clinice corespunzătoare și teste de laborator (vezi punctul 4.8 Reacții adverse).

În interesul pacienților, se recomandă ca, oricând e posibil, de fiecare dată când li se administrează Fanhdi, să fie înregistrate numele și numărul de lot al produsului, pentru a asocia pacientul cu lotul.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au semnalat interacțiuni ale produselor cu factor VIII din plasma umană cu alte produse medicamentoase.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Nu s-au realizat studii pe reproducere la animale cu factor VIII. Datorită rarelor apariții ale hemofiliei A la femei, experiența legată de utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii sau alăptării nu e dezvoltată. De aceea, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii sau alăptării numai dacă este indicat clar, în cazul în care este absolut necesar, după evaluarea raportului beneficiu terapeutic matern-risc potențial la făt/sugar.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Fanhdi nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Hipersensibilitatea sau reacțiile alergice (care pot include angioedem, arsură și înțepături la locul injectării, frisoane, bufeuri, urticarie simplă sau generalizată, cefalee, hipotensiune arterială, letargie, greață, agitație, tahicardie, constricție toracică, dispnee, vomă, parestezii) au fost observate mai puțin frecvent, dar în unele cazuri pot evolua spre anafilaxie (inclusiv șoc).

În rare situații, a fost observată și febra.

Pacienții cu hemofilie A pot dezvolta anticorpi de neutralizare (inhibitori) ai factorului VIII. Dacă acești inhibitori apar, prezența lor se va manifesta printr-un răspuns clinic insuficient. În aceste cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat în tratamentul hemofiliei.

Pentru mai multe informații în ceea ce privește siguranța virală a se vedea punctul 4.4.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Nu s-au raportat cazuri de supradozaj cu factor VIII concentrat din plasma umană normală.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

*Grupa farmacoterapeutică:* antihemoragice, factor VIII de coagulare a sângelui, codul ATC: B02BD02.

În Fanhdi, factor VIII este prezentat ca un complex cu factorul von Willebrand.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand constă în două molecule (factor VIII/factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite.

Când preparatul se injectează la un pacient hemofilic, factorul VIII se leagă de factorul von Willebrand în circulația sanguină a pacientului.

Factorul VIII activat acționează ca un co-factor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X la factorul X activat. Factorul X activat convertește protrombina în trombină. Apoi trombina transformă fibrinogenul în fibrină și se poate forma cheagul de sânge.

Hemofilia A este o afecțiune ereditară, dependentă de sexul pacientului, care constă în probleme de coagulare a sângelui datorită nivelurilor scăzute ale factorului VIII având ca rezultat sângerări abundente la nivelul articulațiilor, mușchilor sau al organelor interne, spontan sau ca rezultat al traumelor accidentale și chirurgicale. Prin terapie de substituție, nivelele plasmatiche ale factorului VIII cresc, în acest fel permițând o corectare temporară a deficienței factorului și a tendințelor de sângerare.

Există date insuficiente provenite din studiile clinice la copii cu vârsta sub 6 ani.

Datele referitoare la inducerea toleranței imune (ITI) au fost colectate de la pacienții copii, adolescenți și adulți cu hemofilia A, care au dezvoltat inhibitori împotriva FVIII. Cei 57 de pacienți dintr-un studiu retrospectiv și 14 pacienți din studii prospective au cuprins un spectru larg de inducere a toleranței imune (ITI) primare și de salvare la pacienți cu diferite prognoze de obținere a toleranței imune. Datele arată că Fanhdi a fost utilizat pentru a induce toleranța imună. La pacienții la care s-a obținut toleranța imună, hemoragiile ar putea fi prevenite sau controlate fie prin terapie profilactică, fie prin terapie la cerere cu un concentrat de FVIII.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Activitatea factorului plasmatic VIII scade bifazic exponențial.

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al factorului VIII uman, stabilit în studiile clinice efectuate cu Fanhdi este  $14,18 \pm 2,55$  ore și recuperarea "in vivo" este  $105,5 \pm 18,5\%$ , ceea ce este echivalent cu aproximativ  $2,1 \pm 0,4$  UI/dl pentru UI/kg administrată (determinări efectuate prin metoda cromogenică).

Sunt detaliate în continuare valorile pentru MRT  $20,6 \pm 4,8$  h, ASC  $19,3 \pm 3,7$  UIh/ml și clearance  $2,6 \pm 0,5$  ml/h/kg.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Factorul plasmatic de coagulare uman VIII (din compoziția Fanhdi) este un constituent normal al plasmei umane și acționează ca factorul endogen VIII. Testarea toxicității unei singure doze nu este relevantă atâta timp cât dozele mai mari duc la supraîncărcare.

Testarea toxicității după doze repetate la animale este impracticabilă datorită interferențelor cu dezvoltarea de anticorpi la proteinele heterologe.

Chiar și doze de câteva ori mai mari decât doza recomandată pe kg corp nu s-au dovedit toxice pe animale de laborator.

Atâta timp cât experiența clinică nu furnizează sugestii cu privire la efectele mutagene și carcinogene ale factorului uman de coagulare, nu se consideră imperative studiile experimentale la specii heterologe.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Pulbere :  
Histidină,  
Albumină umană,  
Arginină

Solvent :  
Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Fanhdi nu trebuie combinat cu alte medicamente.

Trebuie utilizate numai seturile de injectare furnizate, deoarece eșecul tratamentului poate fi o consecință a adsorbției factorului uman de coagulare VIII pe suprafața internă a unor echipamente de injectare.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Produsul în ambalaj original intact și păstrat în condițiile prevăzute, la temperaturi sub 30°C, are o valabilitate de 3 ani de la data fabricației.

După reconstituire, stabilitatea chimică și fizică a medicamentului a fost demonstrată pentru 12 ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. În cazul în care nu se utilizează imediat după reconstituire, perioada de păstrare și condițiile de păstrare trebuie să fie de cel mult 24 de ore la 2-8°C, cu excepția cazurilor în care reconstituirea are loc în condiții controlate și aseptice.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C în ambalajul original.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră cu pulbere, o seringă preumplută cu solvent a 10 ml, un microfiltru pentru seringă, un adaptor pentru flacon, o canulă tip “fluture” și 2 tampoane cu alcool.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

A nu se utiliza după data expirării afișată pe etichetă.

Soluția rămasă nu poate fi utilizată ulterior sau păstrată la frigider.

#### Instrucțiuni pentru prepararea soluției:

- 1- Încălziți fiola și seringă dar nu peste 30°C.
- 2- Atașați pistonul la seringă ce conține solventul.
- 3- Scoateți filtrul din ambalaj. Scoateți sigiliul de pe vârful seringii și atașați seringă la filtru.
- 4- Scoateți adaptorul de fiolă din ambalaj și atașați-l la seringă și filtru.
- 5- Scoateți sigiliul fiolei și ștergeți dopul cu șervețelele antiseptice puse la dispoziție.

- 6- Înțepați dopul fiolei cu acul adaptorului.
- 7- Transferați tot diluantul din seringă în fiolă.
- 8- Răsturnați ușor flaconul evitând formarea de spumă, până când întregul produs s-a dizolvat. A nu se agita. Ca și în cazul altor soluții parenterale, a nu se utiliza dacă produsul nu e bine dizolvat sau particulele sunt vizibile.
- 9- Separați seringă/filtrul de rest pentru a facilita aspirația ulterioară a soluției și apoi atașați imediat setul seringă/filtru la flacon.
- 10- Întoarceți fiola și aspirați soluția în seringă.
- 11- Pregătiți locul injectării, separați seringă și injectați produsul utilizând setul cu ac fluture din componența produsului sau un ac steril. Debitul injectării trebuie să fie 3 ml/min intravenos și nu mai mult de 10 ml/min pentru a evita reacțiile vasomotoare.

A nu se reutiliza seturile de administrare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Soluția trebuie să fie clară sau puțin opalescentă. A nu se utiliza soluții tulburi sau care prezintă sedimente.

După reconstituire, soluția trebuie eliminată dacă se observă prezența de particule sau modificări de culoare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

INSTITUTO GRIFOLS S.A.  
Poligon Industrial Llevant. Can Guasch, 2  
08150 Parets Del Valles, Barcelona, Spania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11481/2019/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

