

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Fanhdi 250 I.U. powder and solvent for solution for injection.
Фанди 250 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Fanhdi 500 I.U. powder and solvent for solution for injection.
Фанди 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

Fanhdi 1000 I.U. powder and solvent for solution for injection.
Фанди 1000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ <u>2751</u> / <u>05.08.08</u>
Одобрено: <u>31.07.2008</u>

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪТАВ

Fanhdi представлява лиофилизиран прах за инжекционен разтвор, съдържащ съответно 250 IU, 500 IU или 1000 IU human coagulation factor VIII за флакон.

Продуктът съдържа съответно 25 IU, 50 IU или 100 IU/ml human coagulation factor VIII когато е разтворен с 10 ml вода за инжекции.

Активността (IU) е определена чрез използване на Европейския фармакопееен хромогенен анализ. Специфичната активност на Fanhdi е не по-малко от 2.5 до 10 IU/mg протеин, в зависимост силата му - 250 IU, 500 IU или 1000 IU.

За помощни вещества виж точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Продуктът съдържа флакон с бяла или бледо жълта прах и предварително напълнена спринцовка с вода за инжекции (разтворител).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти страдащи от хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII).

Този продукт може да се използва за коригиране на придобит дефицит на фактор VIII.

Няма налични данни за препоръчване употребата на Fanhdi при болни страдащи от болестта на von Willebrand.



Министерство внутренних дел
Служба безопасности

.....

.....

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започне под наблюдение на лекар с опит в лечението на хемофилия.

Дозировка

Дозата и продължителността на заместителната терапия зависи от степента на тежест на фактор VIII дефицита, от локализацията на кръвоизлива и степента на кървене, както и от клиничното състояние на болния.

Броят на прилаганите единици от фактор VIII се изразява в международни единици (IU) и съответства на съвременните WHO стандарти за продукти съдържащи фактор VIII. Активността на фактор VIII в плазмата се изразява като процент (съответно към нормалната човешка плазма) или в международни единици IU (съответно към международния стандарт за фактор VIII в плазмата).

Една международна единица (IU) от активността на фактор VIII е еквивалентна на количеството от фактор VIII в един ml от нормална човешка плазма. Изчисляването на изискваната доза от фактор VIII се базира на емпиричния резултат, при който 1 IU от фактор VIII за kg телесно тегло повишава активността на плазмения фактор VIII с $2.1 \pm 0.4\%$ от нормалната активност. Необходимата доза се определя чрез използване на следната формула:

$$\text{Изисквания брой единици} = \text{тел. тегло (kg)} \times \text{желаното повишаване на фактор VIII (\%)(IU/dl)} \times 0.5$$

Количеството което ще бъде приложено и честотата на прилагането трябва винаги да бъдат съобразени с клиничната ефективност във всеки отделен случай.

В случай на последващи хеморагични инциденти, активността на фактор VIII не трябва да пада под нивото на дадена плазмена активност (в % от нормалната или IU/dl) за съответния период. Следващата таблица може да се използва като ориентировъчна при дозиране в епизодите на кървене и в хирургията:

Степен на кръвоизлива/ Тип на хирургична мани- пулация	Изискващо се ниво на фактор VIII (%)(IU/dl)	Честота на дозиране (часове)/ продължителност на терапията (дни)
Хеморагии		
Ранни хемартрози, мускулни кръвоизливи и кървене от устната кухина	20 - 40	Повтаряне на всеки 12-24 часа. Най-малко 1 ден, след като кръвоизливите проявяващи се с болка отшумят или се постигне пълно оздравяване
Големи кръвоизливи: Хемартрози, кръвоизливи в мускулите или хематоми	30-60	Повтаряне на инфузията всеки 12-24 часа за 3-4 дни или повече докато болката или остро нарушение в движението отшумят.
Кръвоизливи застрашаващи живота	60-100	Повтаряне на инфузията на всеки 8 до 24 часа до пълното излекуване.
Хирургични манипулации		
Малки, включително зъбни екстракции	30-60	Всеки 24 часа, най-малко 1 ден след пълното оздравяване
Големи	80-100 (пре и пост- оперативно)	Повтаряне на инфузията на всеки 8-24 часа до пълното оздравяване на раните, тогава терапия за най-малко 7 дни се поддържа на фактор VIII активността в диапазона 30-60% (IU/dl)



По време на курса на лечение е препоръчително определянето на нивото на фактор VIII, което да служи като ориентир за определяне на дозата и честотата на приложение. В случаите на голяма хирургическа интервенция е необходимо прецизно следене на заместващата терапия чрез прилагане на коагулационен анализ (активност на плазмен фактор VIII). Пациентите могат да варират в техния отговор към фактор VIII, достигайки различни нива на възстановяване *in vivo* и да демонстрират различен елиминационен полуживот.

За продължителна профилактика на кървене при пациенти с тежка хемофилия А, трябва да се прилагат дози от 20-40 IU/kg телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, особено при по-млади пациенти може да бъдат необходими по-високи дози или по-кратки интервали.

Има недостатъчни данни от клинични проучвания за препоръчване на употребата на Fanhdi при деца на възраст под 6 години.

Пациентите трябва да се следят за развиването на инхибитори на фактор VIII. Ако очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII не се достигат или не може да се контролира кървенето с подходяща доза, трябва да се проведат изследвания за наличие на инхибитори на фактор VIII. При пациенти с високо ниво на инхибитори, лечението с фактор VIII може да бъде неефективно и трябва да бъдат обсъдени други терапевтични възможности. Такива пациенти трябва да бъдат насочени за лечение от лекар с опит в лечението на хемофилия. Виж точка 4.4.

Начин на приложение

Разтварянето на продукта е описано в точка 6.6. Продуктът се прилага интравенозно. Fanhdi трябва да се прилага със скорост не по-голяма от 10 ml/min.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Като при всеки друг лекарствен продукт, съдържащ протеин за интравенозно приложение, са възможни алергични реакции. Продуктът съдържа следи от човешки протеини, различни от фактор VIII. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните прояви на реакциите на свръхчувствителност, включващи обриви, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, спадане на кръвното налягане, анафилаксия. Пациентите трябва да бъдат посъветвани, при настъпване на тези симптоми, незабавно да прекратят инжектирането и да се свържат с техния лекар.

При случай на шок да се следват настоящите медицински стандарти за лечение на шок.

Стандартните мерки за профилактика на инфекции в резултат на употребата на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донорите, изследвания на индивидуалните дарявания и плазмените пулове за специфични маркери за наличие на инфекциозни причинители и включване на ефективни производствени процеси за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, при прилагането на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, възможността от пренасяне на инфекциозни причинители не може да бъде изключена напълно. Това се отнася и също за неизвестни или новопоявили се вируси или други патогени. Предприетите мерки се считат за ефективни за вируси с липидна обвивка като HIV, HBV and HCV, и за необвтия вирус HAV. Мерките може би имат ограничено действие срещу необвити вируси, като парвовирус B19. Инфекцията с парвовирус B19 може да



бъде опасна за бременни жени (фетална инфекция) и за индивиди с имунен дефицит или повишена еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

Препоръчително е, всеки път когато на пациента се прилага Fanhdi, името и партидният номер на продукта да се записват, с цел осигуряване на връзка между пациента и партидният номер на продукта.

Подходящи ваксинации (хепатит А и В) се препоръчват при пациенти, получаващи съдържащ фактор VIII концентрат, получен от човешка плазма

Формирането на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при лечението на пациенти с хемофилия А. Тези инхибитори обичайно са IgG имуноглобулини, насочени срещу фактор VIII прокоагулантната активност, която се определя в Бетезда единици (BU) за ml от плазмата, чрез прилагането на Nijmegen модифициран метод. Рискът от развитието на инхибитори корелира с експозицията на антихемофилен фактор VIII, като този риск е най-голям през първите 20 дни от експозицията. Рядко инхибиторите могат да се развият след първите 100 дни от експозицията. Пациентите, лекувани с фактор VIII, трябва внимателно да се следят за развитието на инхибитори чрез подходящ клинично наблюдение и лабораторни тестове. Виж точка 4.8.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма известни взаимодействия на продукти съдържащи human coagulation factor VIII с други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене

Проучвания за въздействието на factor VIII върху репродуктивността при животни не са провеждани. Поради рядкото откриване на хемофилия А при жени, не е наличен опит при употребата на factor VIII при бременни жени и кърмачки. Поради това, factor VIII трябва да се прилага по време на бременност и кърмене само ако е абсолютно индициран.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Fanhdi не повлиява или повлиява в незначителна степен способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Свръхчувствителност или алергични реакции (които може да включват ангиоедем, парене и болезненост около инжекционното място, тръпки, зачервяване, генерализирана уртикария, главоболие, обрив, понижаване на кръвното налягане, сънливост, гадене, безпокойство, тахикардия, стягане в гърдите, сърбеж, повръщане, хриптене) се наблюдават рядко и в някои случаи е възможно да прогресират до тежка анафилаксия (включително шок).

В редки случаи е наблюдавана треска.

Пациенти с хемофилия А могат да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII. Ако тези инхибитори са налични, това ще се манифестира с недостатъчен клиничен отговор. В тези случаи се препоръчва осъществяването на контакт със специализиран център за лечение на хемофилия.

За безопасността по отношение на трансмисивните агенти виж точка 4.4



4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихеморагични средства: Човешки коагулационен фактор VIII. АТС код: B02BD02

Във Fanhdi, фактор VIII:C е представен като комплекс с von Willebrand фактор.

Фактор VIII/von Willebrand фактор комплексът съдържа две молекули (фактор VIII и von Willebrand фактор) с различни физиологични функции.

Когато се приложи на болни от хемофилия, фактор VIII се свързва с фактора на von Willebrand в циркулацията на пациента.

Активираният фактор VIII (FVIIIa) действа като кофактор за активирането на фактор IX, ускоряващ конверсията на фактор X до активиран фактор X. Активираният фактор X превръща протромбина в тромбин. Тромбинът тогава превръща фибриногена във фибрин и съсирекът може да бъде формиран.

Хемофилия А е полово свързано наследствено заболяване на системата на кръвосъсирване, дължащо се на понижени нива на FVIII:C и води до профузни кръвоизливи в ставите, мускулите и вътрешните органи, както спонтанно, така и в резултат на инцидентна или хирургична травма. Чрез заместителна терапия плазмените нива на фактор VIII се повишават, като по този начин се постига временна корекция на дефицита и преодоляване на тенденцията за кървене.

Има недостатъчни данни от клинични проучвания за препоръчване на употребата на Fanhdi при деца на възраст под 6 години.

5.2 Фармакокинетични свойства

Плазмената активност на фактор VIII намалява по двуфазно експоненциално разпадане.

Елиминационният полуживот на Fanhdi установен при клинични проучвания, проведени с този продукт, е 14.18 ± 2.55 часа при "in vivo" възстановяване $105.5 \pm 18.5\%$, което е еквивалентно на приблизително 2.1 ± 0.4 IU/dl за IU/kg приложена доза (стойностите са получени чрез хромогенен метод). Уточнени са следните нива MRT 20.6 ± 4.8 , AUC 19.3 ± 3.7 IU/h/ml и клирънс 2.6 ± 0.5 ml/h/kg.

5.3 Преклинични данни за безопасност

Човешкият плазмен коагулационен фактор VIII (каквото представлява Fanhdi) е нормална съставка на човешката плазма и действа като ендогенния фактор VIII. Тестовете за единична доза токсичност са неуместни, тъй като високите дози водят до претоварване.

Изследването за хронична токсичност при животни е неприложимо, поради взаимодействие с образуващи се антитела към хетероложния протеин.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Хистидин
- Човешки албумин
- Аргинин
- Вода за инжекции (разтворител)

6.2 Несъвместимости

Fanhdі не трябва да се смесва с други лекарства.

Трябва да се използват само включените в набора инфузионни изделия, защото може да настъпят нарушения в лечението, като следствие на абсорбцията на фактор VIII по вътрешната повърхност на някои инфузионни системи.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на Fanhdі е 3 години при съхранение при температура под 30 °С.

След разтваряне продуктът е физически и химически стабилен 12 часа при температура 25 °С. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията за съхранение преди употреба са отговорност на прилагания продукта, като не трябва да бъдат повече от 24 часа при температура от 2 до 8 °С, освен ако разтварянето не е проведено при валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура под 30 °С. Да не се замразява.

За условията за съхранение на вече разтворен продукт виж точка 6.3.

6.5 Данни за опаковката

Fanhdі се доставя в тип I/II стъклен флакон, съдържащ 250 IU, 500 IU или 1000 IU фактор VIII (лиофилизиран) и тип I стъклена, предварително напълнена стъклена спринцовка, съдържаща 10 ml вода за инжекции (разтворител).

Медицинските изделия, доставяни с Fanhdі за разтваряне и приложение на продукта са: адаптер за флакона, филтър, игла тип „бътерфлай” и 2 тампона с алкохол.

Опаковката съдържа: 1 флакон, 1 предварително напълнена спринцовка с разтворител и медицински изделия.

6.6 Указания за употреба и изхвърляне

Да не се използва след изтичане срока на годност, посочен на етикета. Неизползвано количество продукт не трябва да се съхранява за по-късна употреба, нито да се съхранява в хладилник.

За приготвяне на разтвора:

1. Затоплете флакона и спринцовката, но не при температура над 30 °С.



2. Прикачете буталото към спринцовката с разтворител.
3. Извадете филтъра от опаковката. Отстранете капачката от върха на спринцовката.
4. Извадете адаптера за флакона от опаковката и го прикачете към спринцовката и филтъра.
5. Отстранете капачката от флакона и почистете запушалката с приложения тампон с алкохол.
6. Прободете запушалката на флакона с иглата на адаптера.
7. Инжектирайте цялото количество разтворител от спринцовката във флакона.
8. Внимателно разклатете флакона докато продуктът се разтвори напълно. Както другите разтвори за парентерално приложение, не използвайте продукт разтворен частично или ако в него има неразтворени частици.
9. Отделете за кратко спринцовката с филтъра от флакона с адаптера за да освободите вакуума.
10. Обърнете флакона и изтеглете разтвора в спринцовката.
11. Подгответе инжекционното място, отделете спринцовката и инжектирайте продукта, като използвате приложената игла тип „бътерфлай“. Скоростта на инжектиране във вената трябва да бъде 3 ml/min, и никога повече от 10 ml/min, за избягване на вазомотрни реакции.

Не използвайте повторно набора за приложение.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Полученият разтвор трябва да бъде бистър или леко опалесциращ. Не използвайте разтвор който е мътен или има неразтворени частици. Разтвореният продукт трябва да се проверява визуално за неразтворени частици и промяна на цвета преди употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasch, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Испания

8. РЕГИСТРАЦИОННИ НОМЕРА

9900225 (Fanhdi 250 IU)
9900224 (Fanhdi 500 IU)
9900223 (Fanhdi 1000 IU)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване за употреба: 23.07.1999

Дата на най-късното подновяване на разрешението за употреба: 08.11.2004

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

05.2008 година

Подробна информация за този продукт е налична на интернет-страницата на българската Изпълнителна Агенция по Лекарствата: <http://www.bda.bg>



