


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към 11-9954/11-9955 разрешение за употреба № 11-9956/08.11.04	
Др. №10/26.10.2009 СЛОМЕВЛ-В	

1. Търговско име на лекарството

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

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

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

2. Количествен и качествен състав

Лекарствено вещество: Човешки коагулационен фактор VIII.

Фанди представлява лиофилизиран прах за приготвяне на инжекционен разтвор – флакони съдържащи 250 IU, 500 IU и 1000 IU човешки коагулационен фактор VIII.

Продуктът съдържа приблизително 25, 50 или 100 IU/ml човешки коагулационен фактор VIII при разтваряне с 10 ml Вода за инжекции.

Активността (IU) е определена като е използван хроматографски анализ по Европейската фармакопея. Специфичната активност на Фанди е между 2,5 и 10 IU/mg протеин в зависимост от неговата активност.

За помощни вещества виж точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с Хемофилия А (вроден дефицит на коагулационен фактор VIII).

Продуктът може да се използва при коригиране на придобит дефицит на коагулационен фактор VIII.



Този продукт не съдържа фактора на von Willebrand във фармакологично активно количество и поради това не е показан за лечение на болестта von Willebrand.

4.2. Дозировка и начин на приложение

4.2.1. Дозировка

Лечението трябва да се провежда под наблюдение на лекар с опит при лечението на хемофилията.

Дозировката и продължителността на заместителното лечение зависят от степента на дефицит на фактор VIII, локализацията и големината на кръвоизливите и клиничните характеристики на пациента.

Броя на единиците от коагуляционен фактор VIII се изразяват в Международни единици (IU) които се определят спрямо с настоящият стандарт на Световната здравна организация за продукти съдържащи коагуляционен фактор VIII. Активността на фактор VIII се изразява както в проценти (отнесена към нормалната за човешката плазма), така и в Международни единици (отнесена към Международния стандарт за активността на фактор VIII в плазмата).

Една Международна единица (IU) от фактор VIII активност е еквивалентна на количеството от фактор VIII съдържащо се в 1 ml нормална човешка плазма. Изчисляването на необходимата доза фактор VIII се базира на емперичното откритие, че 1 Международна единица (IU) фактор VIII за kg телесно тегло повишава плазмената активност на фактор VIII с $2,1 \pm 0,4\%$ от нормалната активност. Необходимата доза се определя като се използва следната формула:

$$\begin{array}{l} \text{Необходим} \\ \text{брой на} \\ \text{единици от} \\ \text{фактор VIII} \\ \text{(I.U.)} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Телесно} \\ \text{тегло} \\ \text{(kg)} \end{array} \times \begin{array}{l} \text{Желаното} \\ \text{повишаване на} \\ \text{фактор VIII} \\ \text{(\%)} \end{array} \times 0.5$$

Необходимата доза и честотата на приложение трябва да се определят в зависимост от клиничната ефективност за всеки отделен пациент.

В случай на последващи хеморагични инциденти, активността на фактор VIII не трябва да пада под дадено ниво (в % от нормалното или IU/dl) в съответния период. Следната таблица може да се използва за определяне дозата при епизоди на кръвоизливи и при предстоящи хирургични манипулации.



Вид на кръвоизлива Тип на хирургична манипулация	Необходимо ниво на активност на F VIII (в % от нормалното или IU/dl)	Честота на дозата (часове) Продължителност на терапията (дни)
Ранни хемартрози, мускулни кръвоизливи и кървене от венците	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, кръвоиз- ливи в мускулите или хематоми	30 -60%	Повтаряне на инфузията всеки 12-24 часа за 3-4 дни или повече докато болката или остро нарушението в движението отшумят.
Кръвоизливи, застрашаващи живота	60-100%	Повтаряне на инфузията на всеки 8-24 часа докато опасността отшуми.
Хирургически манипулации		
Малки (вкл. зъбни экс- тракции)	30-60%	Всеки 24 часа най-малко един ден след пълното оздравяване.
Големи	80-100% (пре и постоператив- но)	Повтаряне на инфузията на всеки 8-24 часа до пълното здравяване на раните, тогава, терапия за най- малко 7 дни за поддържане на фактор VIII активността в диапазона 30-60% (IU/dl)

По време на лечението се препоръчва определянето на дозата и честотата на инфузиите да става в съответствие с нивата на фактор VIII. При големи хирургични интервенции е задължителен прецизен мониторинг на заместителната терапия в съответствие с показнията на коагулационния анализ (плазмената активност на фактор VIII). Индивидуално пациентите може да варират в техния отговор на фактор VIII, достигнати нива на „in vivo” възстановяване и да демонстрират различни времена на полуживот.



За продължителна профилактика на кръвоизливи при пациенти с тежка хемофилия А обичайната доза е 20-40 IU фактор VIII на килограм телесно тегло на интервали от 2 до 3 дни. В някои случаи, особено при по-млади пациенти, може да е необходим по-кратък интервал и по-висока доза.

Данните от клиничните проучвания са недостатъчни за препоръчване на употребата на Фанди при деца на възраст под 6 години.

Пациентите трябва да се мониторират за развитието на инхибитори на фактор VIII. Ако очакваните нива на плазмена активност на фактор VIII не са постигнати, или кръвенето не е овладяно с определената доза, трябва да се проведе изследване за определяне наличието на инхибитори на фактор VIII. При пациенти с високи нива на инхибитори, терапията с фактор VIII може да не бъде ефективна и трябва да се обсъдят други терапевтични възможности. Тези пациенти трябва да бъдат наблюдавани от лекари с опит в лечението на пациенти с хемофилия. Виж също точка 4.4.

Начин на приложение

Разтворете лекарството както е показано в точка 6.6. Лекарството трябва да се приложи интравенозно. Фанди трябва да се прилага със скорост не по-висока от от 10 ml/min.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лекарственото вещество или някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и специални препоръки за употреба

Както при всеки друг, съдържащ протеини лекарствен продукт за интравенозно приложение, са възможни алергичен тип реакции на свръхчувствителност. Лекарството съдържа освен фактор VIII и следи от други човешки протеини. Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на реакциите на свръхчувствителност включващи обриви, уртикария, тежест в гърдите, хрипове, хипотензия и анафилаксия. При настъпване на тези симптоми, приложението на лекарството трябва да се прекрати незабавно и да се уведоми лекаря.

При шоково състояние трябва стриктно да се следват актуалните медицински стандарти за лечение на шок.

При прилагането на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, инфекционни заболявания причинени от трансмисия на инфекциозни агенти не може



да се изключат напълно. Това се отнася и за патогенни с неизвестна природа. Рискът от трансмисия на инфекциозни агенти се намалява чрез:

- селектиране на дарителите чрез медицински интервю и изследване на индивидуалните дарявания и плазмените пулове за HBsAg и антитела към HIV и HCV;
- тестване на плазмените пулове за генетичен материал на HCV;
- процеси на инактивация/отстраняване включващи производствени процеси валидирани чрез използване на вирусни модели. Тези процеси са определени като ефективни за HIV, HCV, HAV и HBV;

Процедурите за вирусно инактивиране/отстраняване може би имат ограничено действие срещу необвити вируси, като парвовирус B19 и други трансмисивни инфекциозни агенти.

Препоръчва се при пациенти, получаващи плазмен дериватен фактор VIII да се проведат подходящи ваксинации (хепатит А и В).

Парвовирус В 19 инфекцията може да бъде сериозна при бременни жени (фетална инфекция) и за индивиди с имунен дефицит или намалена продукция на червени кръвни клетки (вкл. при хемолитични анемии).

Образуването на неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII е известно усложнение при болните с хемофилия А. Те представляват имуноглобулини обикновено от клас IgG насочени срещу прокоагулационната активност на фактор VIII, и се измерват в Bethesda Units (BU) на 1 ml плазма като се използва Nijmegen's модифициран тест. Рискът от развитието на инхибитори корелира с експозицията на антихемофилен фактор VIII, като този риск е най-висок през първите 20 дни след приложението на продукта. Рядко, инхибитори могат да се развият през първите 100 дни от лечението. Пациентите лекувани с човешки коагулационен фактор VIII трябва внимателно да бъдат мониторирани за развитието на инхибитори чрез подходящо клинично наблюдение и лабораторни тестове. Виж също точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции.

В интерес на пациентите се препоръчва, при възможност, всеки път когато им се прилага Фанди да се регистрира партидният номер на продукта.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Не са известни взаимодействия на човешкия коагулационен фактор VIII с други лекарствени продукти.

4.6 Бременност и кърмене



Не са провеждани репродуктивни проучвания върху животни с фактор VIII. Поради рядкото срещане на хемофилия А при жени, опити свързани с употребата на фактор VIII при бременност и кърмене не са провеждани. Все пак, фактор VIII трябва да се използва по време на бременност и кърмене само по ясни индикации.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Свръхчувствителност или алергични реакции (които може да включват ангиоедем, парене и зачервяване на мястото на инжектирането, студени тръпки, генерализирана уртикария, главоболие, оток на ларинкса, хипотония, сънливост, гадене, тахикардия, стягане в гърдите, шум в ушите, повръщане, хрипове) се наблюдават рядко, като в някои случаи може да прогресират до анафилаксия (включително шок).

В редки случаи може да се наблюдава треска.

Пациенти с хемофилия А могат да развият неутрализиращи антитела (инхибитори) срещу фактор VIII. Ако се развият неутрализиращи антитела това състояние ще се прояви като непълен клиничен отговор на приложената терапия. В такива случаи се препоръчва контакт със специализирани центрове за лечение на хемофилия.

За информация за вирусната безопасност виж точка 4.4.

4.9 Предозиране

Не са докладвани симптоми на предозиране с човешки коагулационен фактор VIII.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични данни

Фармакотерапевтична група. Антихеморагичи: Кръвен коагулационен фактор VIII.
АТС код: B02BD02

При лекарството Фанди фактор VIII е в комплекс с фактора на фон Вилебранд.

Комплексът фактор VIII/фон Вилебранд фактор се състои от две молекули (фактор VIII и фон Вилебранд фактор) с различни физиологични функции.

При инфузиране при пациенти с хемофилия фактор VIII се свързва с фактора на фон Вилебранд в циркулацията на пациента.

Активираният фактор VIII действа като кофактор за активиране на фактор IX, ускорява конверсията на фактор X към активирания фактор X. Активираният фактор X



превръща протромбина в тромбин. Тромбина превръща фибриногена във фибрин и съсирекът се сформира.

Хемофилия А е полово свързано наследствено нарушение на кръвната коагулация, дължащо се на намалени нива на фактор VIII комплекса, и предизвикващо профузни кръвоизливи в ставите, мускулите и вътрешните органи, спонтанно или като резултат на хирургическа травма. Чрез заместителна терапия плазменото ниво на фактор VIII се повишава, като по този начин се постига временна корекция на дефицита на фактор VIII и склонността към кървене.

Данните от клиничните проучвания са недостатъчни за препоръчване на употребата на Фанди при деца на възраст под 6 години.

5.2 Фармакокинетични данни

Активността на фактор VIII намалява по двуфазен експоненциален разпад.

Времето на полуживот на Фанди, установено при клинични проучвания проведени с продукта, е $14,18 \pm 2,55$ часа и „in vivo” въстановяването е $105,5 \pm 18,5$ %, което е еквивалентно на приблизително $2,1 \pm 0,4$ IU/dl за IU/kg приложен продукт (установено чрез хроматографски метод). Следват подробности за нивата - MRT $20,6 \pm 4,8$ часа, AUC $19,3 \pm 3,7$ IU.h/ml и клирънс $2,6 \pm 0,5$ ml/h/kg.

5.3 Преклинични данни за безопасност

Човешкият плазмен коагулационен фактор VIII е нормална съставка на човешката плазма и действа като ендогенен фактор VIII. Изследването за остра токсичност е неуместно тъй като по-високите дози водят до претоварване.

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

Дори доза, няколко пъти по-висока от препоръчителната доза за хора на килограм тегло не дава токсични ефекти при лабораторните животни.

Тъй като клиничния опит не дава никакви данни за туморогенно и мутагенно влияние на коагулационния фактор VIII, експерименталните проучвания при хетероложни видове не се считат за задължителни.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Histidine, Human albumin, Arginine, Water for injections

6.2 Несъвместимости



Това лекарство не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Трябва да се използват само приложените инфузионни системи, защото, може да настъпят нарушения в лечението като последица от абсорбцията на коагулационния фактор VIII от вътрешната повърхност на някои от инфузионните системи.

6.3. Срок на годност

Фанди има срок на годност 2 години, когато се съхранява при температура от 2 до 8 °C.

Веднъж разтворен, Фанди трябва да се използва незабавно или най-много до 3 часа след това.

6.4. Специални условия за съхранение

Да се съхранява при температура 2 - 8 °C.

Да не се замразява.

Да не се използва след изтичане срока на годност.

6.5. Данни за опаковката

Фанди се предлага в тип III стъклени флакони, които съдържат 250, 500 или 1000 I.U. от F VIII (лиофилизиран) и тип I стъклена предварително напълнена спринцовка, съдържаща 10 ml вода за инжекции (разтворител).

Медицински пособия предвидени с Фанди за разтваряне и приложение на продукта: адаптер на флакона, микрофилтър, два напоени със спирт тампона и инфузионен комплект.

6.6 Инструкции за употреба

Не използвайте след изтичане срока на годност посочен на етикета. Продуктът трябва да се използва до 3 часа след разтваряне с приложената спринцовка. Неизползваният продукт не трябва да се пази за по-късна употреба, дори ако е съхраняван в хладилник.

За да пригответе разтвора:

1. Затоплете флакона и спринцовката, но не повече от 30 °C.
2. Прикрепете буталото към спринцовката със разтворител.
3. Извадете филтъра от опаковката. Отстранете капачката от върха на спринцовката и прикрепете спринцовката към филтъра.
4. Извадете адаптора на флакона от опаковката и го прикрепете към спринцовката и филтъра.
5. Отстранете капачката на флакона и почистете откритата повърхност с антисептичен тампон



6. Прободете откритата повърхност на флакона с адаптора на иглата.
7. Въведете цялото количество разтворител от спринцовката във флакона.
8. Внимателно разклатете флакона докато продукта се разтвори. Както други парентерални разтвори не използвайте продукта ако не е напълно разтворен или в него се виждат неразтворени частици.
9. Рязко отделете спринцовката с филтъра от флакона с адаптора, за да съхраните вакуума.
10. Обърнете флакона и изтеглете разтвора в спринцовката.
11. Подгответе инжекционното място, отделете спринцовката и инжектирайте продукта като използвате игла бъртерфлай или друга стерилна игла. Скоростта на инжектиране във вената трябва да бъде 3 ml/min и никакъв случай повече от 10 ml/min за да се избегнат вазомоторни реакции.
Не използвайте повторно комплекта за приложение.

Неизползваният продукт и отпадъчните материали трябва да се унищожат в съответствие с приетите правила.

Разтворът трябва да е бистър и леко опалесциращ. Не използвайте разтвори които са мътни или имат утайка.

Разтвореният продукт трябва да се проверява визуално за отделни частици и промяна в цвета преди употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба
INSTITUTO GRIFOLS, S.A.
Poligono Levante c/Can Guasch, 2
08150 - Parets del Valles
BARCELONA – SPAIN

8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 ЗЛАХМ
Фанди 250 - 9900225
Фанди 500 - 9900224
Фанди 1000 - 9900223

9. Първа регистрация на лекарството – страна и дата
Фанди 250, 500 и 1000 I.U. е регистриран за пръв път в Испания на 23.12.94 година.

10. Дата на частична актуализация на текста
08.2004 год.

