

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

FANHDI, 250 j.m. FVIII + 300 j.m. VWF

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

FANHDI, 500 j.m.FVIII + 600 j.m. VWF

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

FANHDI, 1000 j.m. FVIII + 1200 j.m. VWF

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Zespół ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII i ludzkiego czynnika von Willebranda.

FANHDI, występuje w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji w fiolkach zawierających nominalnie 250 j.m., 500 j.m. lub 1000 j.m. ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia krwi (FVIII) i odpowiednio 300 j.m., 600 j.m. lub 1200 j.m. ludzkiego czynnika von Willebranda (VWF).

Po rozpuszczeniu w 10 ml wody do wstrzykiwań w zależności od wielkości opakowania produkt leczniczy zawiera około:

FANHDI 250 j.m. FVIII + 300 j.m. VWF: 25 j.m.ludzkiego FVIII i 30 j.m. VWF w jednym ml

FANHDI 500 j.m. FVIII + 600 j.m. VWF: 50 j.m.ludzkiego FVIII i 60 j.m. VWF w jednym ml

FANHDI 1000 j.m. FVIII + 1200 j.m. VWF: 100 j.m.ludzkiego FVIII i 120 j.m.VWF w jednym ml

Aktywność czynnika FVIII (FVIII:C) (w j.m.) jest oznaczana metodą chromogenną, zgodną z Farmakopeą Europejską. Aktywność specyficzna FANHDI wynosi co najmniej 2,5 j.m. do 10 j.m. FVIII:C/mg białka w zależności od wielkości opakowania (250 j.m., 500 j.m. i 1000 j.m.)

Aktywność czynnika von Willebranda (w j.m.) jest oznaczana na podstawie aktywności kofaktora rystocetyny (VWF:RCo) według Międzynarodowego Standardu dla koncentratów czynnika von Willebranda (WHO).

Wyprodukowano z osocza pochodzącego od ludzkich dawców.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji.

Fiolka z białym lub jasno-żółtym proszkiem oraz ampułko-strzykawka z wodą do wstrzykiwań (rozpuszczalnik).

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

FANHDI stosuje się w zapobieganiu i opanowywaniu krwawień u chorych na hemofilię A (wrodzony niedobór ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia).

Stosowanie FANHDI jest również wskazane w zapobieganiu i opanowywaniu krwawień (w tym krwawień podczas zabiegów chirurgicznych) u chorych z chorobą von Willebranda (VWD), gdy leczenie desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane.

Produkt leczniczy może być stosowany w leczeniu nabytego niedoboru ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Rozpoczęcie leczenia powinno odbywać się pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu zaburzeń hemostazy.

### *Dawkowanie*

#### Niedobór VIII czynnika krzepnięcia

Dawkowanie oraz czas leczenia substytucyjnego zależą od stopnia niedoboru czynnika VIII, umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz stanu klinicznego pacjenta.

Podawaną dawkę VIII czynnika krzepnięcia wyraża się w jednostkach międzynarodowych (j.m.) zgodnie z aktualnymi normami WHO obowiązującymi dla produktów leczniczych zawierających ludzki VIII czynnik krzepnięcia. Aktywność VIII czynnika krzepnięcia w osoczu może być podana w procentach (w stosunku do aktywności w normalnym osoczu) lub w jednostkach międzynarodowych (zgodnie z międzynarodowym standardem dla VIII czynnika krzepnięcia w osoczu).

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) aktywności VIII czynnika krzepnięcia odpowiada ilości VIII czynnika krzepnięcia w jednym ml normalnego osocza ludzkiego.

#### Leczenie doraźne

Obliczanie potrzebnej dawki VIII czynnika krzepnięcia opiera się na obserwacji empirycznej, że podanie 1 j.m. na kg masy ciała powoduje wzrost aktywności VIII czynnika krzepnięcia w osoczu o 1,7% do 2,5% normalnej aktywności. Dawkę oblicza się na podstawie następującego wzoru:

**Wymagana liczba jednostek = masa ciała (kg) x pożądany wzrost aktywności VIII czynnika krzepnięcia (%) (j.m./dl) x 0,5**

Wielkość dawek i częstość ich podawania należy zawsze dostosować indywidualnie dla każdego przypadku w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

W leczeniu krwawień, w zależności od ich przyczyny i umiejscowienia, należy utrzymywać przez zalecany okres leczenia odpowiedni poziom aktywności VIII czynnika krzepnięcia (w % normy lub j.m./dl).

### 1.3.1. Summary of Product Characteristics

Przy ustalaniu dawki w zależności od rodzaju krwawienia i zabiegu chirurgicznego można posłużyć się następującą tabelą:

| Nasilenie krwawienia/rodzaj zabiegu chirurgicznego               | Wymagany poziom czynnika VIII (%) (j.m./dl)   | Częstość dawkowania (godziny)/okres leczenia (dni)   |
|--|---|--|
| <b>Krwawienie</b>  |   |  |
| Świeże krwawienie do stawów, mięśni lub krwawienie z jamy ustnej | 20 – 40                                       | Powtarzać co 12-24 godz. co najmniej przez 1 dzień, aż do ustąpienia bólu spowodowanego przez krwawienie lub zagojenia rany.   |
| Bardziej nasilone krwawienie do stawów, mięśni lub krwiak        | 30 – 60                                       | Powtarzać infuzje co 12-24 godz. przez 3-4 dni lub dłużej, aż do ustąpienia bólu lub zaburzenia czynności.   |
| Krwawienia zagrażające życiu                                     | 60 - 100                                      | Powtarzać infuzje co 8-24 godz. aż do ustąpienia zagrożenia.   |
| <b>Zabiegi chirurgiczne</b>                                      |   |  |
| <i>Mniejsze</i><br>Łącznie z ekstrakcją zęba                     | 30 – 60                                       | Co 24 godz., co najmniej przez 1 dzień, aż do wygojenia rany.  |
| <i>Większe</i>   | 80 – 100<br>(w okresie przed i pooperacyjnym) | Powtarzać infuzje co 8-24 godz. aż do uzyskania odpowiedniego zagojenia rany, następnie kontynuować leczenie przez kolejne 7 dni, utrzymując aktywność czynnika VIII na poziomie od 30% do 60% (j.m./dl) |

#### Leczenie profilaktyczne

W długoterminowej profilaktyce krwawień u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, stosuje się zwykle dawkę od 20 do 40 j.m. czynnika VIII na kg masy ciała w odstępach 2 do 3 dni. W niektórych przypadkach, szczególnie u pacjentów w młodym wieku może zaistnieć konieczność skrócenia odstępów czasowych między wstrzyknięciami lub zwiększenie dawki.

Podczas leczenia, w celu ustalenia dawki i częstości podawania infuzji, zaleca się odpowiednie oznaczanie poziomów czynnika VIII w osoczu. Szczególnie w przypadkach dużych zabiegów chirurgicznych niezbędne jest dokładne monitorowanie leczenia substytucyjnego za pomocą badań układu krzepnięcia (aktywność czynnika VIII w osoczu). Pacjenci mogą indywidualnie reagować na leczenie czynnikiem VIII co znajduje odzwierciedlenie w różnych poziomach odzysku *in vivo* i w różnych okresach półtrwania u poszczególnych pacjentów.

#### Choroba von Willebranda

Ogólnie przyjmuje się, że podanie 1 j.m.VWF:RCo/kg masy ciała powoduje wzrost poziomu VWF:RCo o 2% w krążeniu. Celem leczenia jest uzyskanie poziomu VWF:RCo > 0,6 j.m./ml (60%) oraz FVIII:C > 0,4 j.m./ml (40%) w osoczu.

W większości przypadków, w celu uzyskania hemostazy, zaleca się dawkę 40 – 80 j.m./kg masy ciała czynnika von Willebranda oraz 20 – 40 j.m./kg masy ciała czynnika FVIII:C.

Pacjenci z chorobą von Willebranda typu 3, u których w celu utrzymania odpowiednich poziomów czynnika może być konieczne podawanie większych dawek, mogą wymagać podania początkowej dawki czynnika von Willebranda 80 j.m./kg masy ciała.

Dobraną dawkę należy podawać co 12 – 24 godziny. Dawkowanie oraz czas leczenia zależą od stanu klinicznego pacjenta, umiejscowienia i rozległości krwawienia oraz poziomu zarówno VWF:RCo jak i FVIII:C.

W okresie stosowania produktów leczniczych z czynnikiem VIII zawierających czynnik von Willebranda, lekarz leczący pacjenta powinien brać pod uwagę możliwość nadmiernego wzrostu poziomu FVIII:C. W celu uniknięcia nadmiernego wzrostu poziomu FVIII:C, po 24 – 48 godzinach leczenia należy rozważyć zmniejszenie dawki i/lub wydłużenie okresu pomiędzy kolejnymi dawkami lub zastosowanie produktów leczniczych zawierających VWF i mniejszą ilość czynnika VIII.

#### Dzieci i młodzież

W powyższym wskazaniu dostępne są tylko ograniczone dane z badań klinicznych u dzieci poniżej 6 roku życia i z tego powodu nie ma zaleceń do stosowania produktu leczniczego w tej grupie wiekowej.

U dzieci, w wyżej wymienionych wskazaniach dostosowywanie dawki do skuteczności klinicznej polega również jak u dorosłych na obliczaniu dawki w zależności od masy ciała.

#### *Sposób podawania*

Podanie dożylnie.

Instrukcje dotyczące rekonstytucji roztworu przed podaniem, patrz punkt 6.6. Szybkość podawania nie powinna przekraczać 10 ml/min.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Nadwrażliwość

Również po zastosowaniu FANHDI, możliwe jest wystąpienie reakcji nadwrażliwości typu alergicznego. Produkt leczniczy zawiera również śladowe ilości ludzkich białek innych niż VIII czynnik krzepnięcia. Pacjenci powinni być poinformowani o tym, że gdy wystąpią

objawy reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać stosowania leku i poinformować o tym lekarza. Pacjentów należy poinformować o wczesnych objawach nadwrażliwości włączając w to wysypkę, uogólnioną pokrzywkę, uczucie ucisku w klatce piersiowej, wystąpienia świstów, obniżenia ciśnienia i objawów anafilaksji.

W przypadku wystąpienia wstrząsu należy zastosować standardowe leczenie przeciwwstrząsowe.

Standardowe działania mające na celu zabezpieczenie przed zakażeniami wynikającymi ze stosowania produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza, polegają na selekcji dawców, badaniu poszczególnych donacji i puli osocza pod względem specyficznych markerów zakażeń oraz stosowaniu skutecznych procedur inaktywacji/usuwania wirusów w procesie wytwarzania. Pomimo to, nie można całkowicie wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych podczas stosowania produktów leczniczych uzyskanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to także nieznanymi lub nowo pojawiających się wirusów i innych patogenów.

Zastosowane metody uważa się za skuteczne w stosunku do wirusów osłonkowych takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), zapalenia wątroby typu B (HBV), zapalenia wątroby typu C (HCV) i bezosłonkowego wirusa zapalenia wątroby typu A. Metody te mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezosłonkowych takich jak parwovirus B19.

Zakażenie parwowirusem B19 może być szczególnie groźne u kobiet w ciąży (zakażenie płodu) oraz u osób z obniżoną odpornością lub zwiększoną erytropoezą (np. w anemii hemolitycznej).

#### Niedobór VIII czynnika krzepnięcia

Wytwarzanie neutralizujących przeciwciał (inhibitorów) przeciw czynnikowi VIII jest znanym powikłaniem w leczeniu pacjentów z hemofilią typu A. Inhibitory te są zazwyczaj immunoglobulinami G skierowanymi przeciwko aktywności prokoagulacyjnej czynnika VIII, którą oznacza się w jednostkach Bethesda (Bethesda Units (BU)) na mililitr osocza z użyciem zmodyfikowanego oznaczenia Nijmegen's. Ryzyko wytworzenia inhibitorów jest zależne od okresu ekspozycji na czynnik VIII, przy czym ryzyko jest najwyższe podczas pierwszych 20 dni ekspozycji. W rzadkich przypadkach inhibitory mogą wytworzyć się także po pierwszych 100 dniach ekspozycji.

Po zmianie produktu leczniczego zawierającego czynnik VIII na inny, obserwowano nawrotowe przypadki tworzenia się inhibitorów (o niskim mianie) u pacjentów leczonych wcześniej przez co najmniej 100 dni, u których były przypadki tworzenia się inhibitorów w wywiadzie.

Z tego powodu zalecana jest dokładna obserwacja pacjentów w kierunku występowania inhibitorów po każdej zmianie produktu leczniczego.

Wszystkich pacjentów leczonych produktami leczniczymi zawierającymi ludzki VIII czynnik krzepnięcia należy monitorować pod kątem wytwarzania inhibitorów czynnika VIII poprzez odpowiednią obserwację kliniczną i badania laboratoryjne. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności czynnika VIII w osoczu lub opanować krwawień pomimo stosowania odpowiednich dawek, należy wykonać badanie w celu sprawdzenia obecności inhibitora czynnika VIII. U pacjentów z wysokim mianem inhibitora leczenie z

użyciem czynnika VIII może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii. Leczenie takich pacjentów winno być prowadzone przez lekarzy doświadczonych w opiece nad pacjentami z hemofilią A i inhibitorem czynnika VIII.

#### Choroba von Willebranda

Istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych w przypadku stosowania produktów leczniczych zawierających czynnik von Willebranda, szczególnie u pacjentów ze znanymi klinicznymi lub laboratoryjnymi czynnikami ryzyka. Z tego powodu, konieczna jest obserwacja chorych z grupy ryzyka w celu wykrycia wczesnych objawów zakrzepicy. Ponadto, należy zastosować zalecenia aktualnych wytycznych leczenia i profilaktyki żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej.

W okresie stosowania produktu leczniczego zawierającego czynnik VIII i czynnik von Willebranda, lekarz powinien brać pod uwagę, że przedłużone leczenie może powodować nadmierny wzrost poziomu FVIII:C. U pacjentów leczonych produktami leczniczymi zawierającymi czynnik VIII i czynnik von Willebranda należy monitorować poziom FVIII:C w celu uniknięcia utrzymywania się jego nadmiernego poziomu mogącego zwiększać ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych.

U pacjentów chorych na chorobę von Willebranda, w szczególności typu 3-go, mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) czynnik von Willebranda. Jeżeli nie udaje się osiągnąć spodziewanych poziomów aktywności VWF:RCo w osoczu lub opanować krwawień pomimo stosowania odpowiednich dawek, należy wykonać badanie w celu sprawdzenia obecności inhibitora czynnika von Willebranda. U pacjentów z wysokim poziomem inhibitora leczenie czynnikiem von Willbranda może być nieskuteczne i należy rozważyć inne możliwości terapii.

#### Powikłania związane z cewnikiem

Jeśli konieczne jest zastosowanie centralnego dojścia żylnego, należy liczyć się z możliwością powstania miejscowych zakażeń, bakteriecią oraz zakrzepem cewnika.

U pacjentów otrzymujących regularnie osoczopochodny VIII czynnik krzepnięcia, należy rozważyć zastosowanie odpowiednich szczepień (przeciwko wirusowi zapalenia wątroby A i B).

Dla dobra pacjentów, zdecydowanie zaleca się, aby po każdym podaniu pacjentowi produktu leczniczego FANHDI odnotować nazwisko pacjenta i numer serii produktu, aby móc powiązać pacjenta z serią leku.

#### Dzieci i młodzież

Wymienione ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczą zarówno dorosłych jak i dzieci.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie są znane interakcje zespołu FVIII/VWF z innymi produktami leczniczymi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Nie przeprowadzono badań wpływu zespołu FVIII/VWF na reprodukcję zwierząt.

Ze względu na rzadkie występowanie hemofilii A u kobiet, brak jest doświadczeń dotyczących stosowania zespołu FVIII/VWF w okresie ciąży i karmienia piersią.

Z tego powodu zespół FVIII/VWF powinien być stosowany podczas ciąży i w okresie laktacji tylko wtedy, gdy jest to jednoznacznie wskazane.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwane maszyn**

FANHDI nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie bezpieczeństwa stosowania

Nadwrażliwość lub reakcje alergiczne (obrzęk naczynioruchowy, pieczenie lub uczucie kłucia w miejscu wstrzyknięcia, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, uogólniona pokrzywka, ból głowy, wysypka, spadek ciśnienia krwi, letarg, nudności, niepokój, tachykardia, uczucie ucisku w klatce piersiowej, świąd, wymioty, świsty) były obserwowane rzadko i tylko w niektórych przypadkach prowadziły do rozwoju ciężkiej reakcji anafilaksji (włączając w to wstrząs).

W rzadkich przypadkach obserwowano wzrost temperatury ciała.

Chorzy na hemofilię A mogą wytworzyć przeciwciała neutralizujące (inhibitory) przeciw czynnikowi VIII. W przypadku wystąpienia takich inhibitorów obserwuje się niewystarczającą odpowiedź kliniczną na leczenie.

W bardzo rzadkich przypadkach u pacjentów chorych na chorobę von Willebranda, w szczególności typu 3-go, mogą wytworzyć się przeciwciała neutralizujące (inhibitory) czynnik von Willebranda. Jeżeli pojawią się tego typu inhibitory, obserwuje się niewystarczającą odpowiedź kliniczną na leczenie. Przeciwciała te mogą występować w ścisłym powiązaniu do reakcji anafilaktycznej. Z tego powodu pacjenci, u których wystąpiły reakcje anafilaktyczne powinni być przebadani w kierunku występowania inhibitorów.

W takich przypadkach zaleca się kontakt z wyspecjalizowanym ośrodkiem leczenia zaburzeń hemostazy.

Podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów z chorobą von Willebranda ze znanymi klinicznymi lub laboratoryjnymi czynnikami ryzyka istnieje zagrożenie wystąpienia powikłań zakrzepowych.

Utrzymywanie się nadmiernie wysokiego poziomu F:VIII podczas leczenia czynnikiem VIII zawierającym czynnik von Willebranda zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych.

Podczas kilku badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 164 chorych podano ogółem 7000 infuzji FANHDI. Uzyskane wyniki z obu badań wskazują na dobrą tolerancję produktu

lecniczego i małą częstość występowania działań niepożądanych. Obserwowane jedynie 2 przypadki, w których wystąpiły działania niepożądane związane z podawanym produktem leczniczym. W tych przypadkach odnotowano wystąpienie podwyższonej temperatury ciała.

#### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera kategorie układów i narządów (SOC oraz Preferred Term Level) zgodnie z klasyfikacją MedDRA.

Częstość występowania oceniano stosując następujące kryteria:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ),
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej kategorii częstości, objawy niepożądane są wymienione poczynając od objawów najcięższych do najłżejszych.

| Klasyfikacja układów i narządów             | Działania niepożądane          | Częstość występowania |
|---|--------------------------------|-----------------------|
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Podwyższona temperatura ciała. | Rzadko                |

#### Dzieci i młodzież

Częstość występowania, rodzaj oraz nasilenie działań niepożądanych spodziewanych u dzieci nie różni się od tych występujących u dorosłych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: +48 222 49 21 301

Faks: +48 222 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Informacje dotyczące zabezpieczeń przed przeniesieniem czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.



## 4.9 Przedawkowanie

Nie obserwowano objawów przedawkowania ludzkiego zespołu FVIII/VWF. Po znacznym przedawkowaniu mogą wystąpić powikłania zakrzepowo-zatorowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, połączenie VIII czynnika krzepnięcia krwi i czynnika von Willebranda, kod ATC - B02BD06

W FANHDI, czynnik VIII:C występuje w zespole z czynnikiem von Willebranda.

Kompleks czynnik VIII/czynnik von Willebranda składa się z dwóch cząsteczek (czynnika VIII i czynnika von Willebranda) o różnych funkcjach fizjologicznych.

#### Niedobór czynnika VIII

Po podaniu, w krążeniu chorego na hemofilię, czynnik VIII wiąże czynnik von Willebranda.

Aktywowany czynnik VIII działa jako kofaktor wobec aktywowanego czynnika IX, przyspieszając przemianę czynnika X w aktywowany czynnik X. Aktywowany czynnik X przekształca protrombinę w trombinę. Następnie trombina przekształca fibrynogen w fibrynę i umożliwia utworzenie się skrzepu.

Hemofilia A jest związanym z płcią, dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi, które jest spowodowane obniżeniem aktywności czynnika VIII:C i objawia się obfitym krwawieniem do stawów, mięśni i organów wewnętrznych, występującym samoistnie lub w następstwie urazów powypadkowych lub po zabiegach chirurgicznych. Poziom FVIII w osoczu podwyższa się przez zastosowanie leczenia zastępczego. W ten sposób umożliwia się tymczasową korektę niedoboru czynnika oraz zmniejsza się skłonność do występowania krwawień.

#### Choroba von Willebranda

Wchodzący w skład FANHDI czynnik von Willebranda działa w ten sam sposób jak endogenny czynnik von Willebranda

Podanie czynnika von Willebranda zgodnie z jego funkcjami fizjologicznymi koryguje zaburzenia hemostazy występujące u chorych z niedoborem czynnika von Willebranda (choroba von Willebranda) na dwóch poziomach:

- Czynnik von Willebranda przywraca adhezję płytek krwi do podściłkowej tkanki łącznej w uszkodzonych naczyniach krwionośnych (wskutek jednoczesnego łączenia się z podściłkową tkanką łączną i płytkami krwi), zapewniając wstępny etap hemostazy, co objawia się skróceniem czasu krwawienia. Jest to działanie natychmiastowe wynikające z polimeryzacji białek.
- Czynnik von Willebranda z pewnym opóźnieniem koryguje również współistniejący

niedobór czynnika VIII. Po podaniu dożylnym czynnik von Willebranda tworzy w krwiobiegu kompleks z endogennym czynnikiem VIII (produkowanym w organizmie chorego), stabilizuje go i ochrania przed szybką degradacją.

Poziom FVIII:C powraca do normy natychmiast po podaniu zespołu FVIII /VWF.

#### Dzieci i młodzież

Dostępne są tylko ograniczone dane z badań klinicznych u dzieci poniżej 6 roku życia i z tego powodu nie ma zaleceń do stosowania produktu leczniczego w zarejestrowanych wskazaniach w tej grupie wiekowej.

#### Indukcja immunotolerancji

Oceniono wyniki badań dotyczące powodzenia indukcji immunotolerancji u pacjentów dorosłych i dzieci chorujących na hemofilię A, u których wytworzyły się inhibitory VIII czynnika krzepnięcia. U 57 pacjentów wyniki badań oceniono w sposób retrospektywny a 14 pacjentów było badanych prospektywnie z uwzględnieniem przypadków indukcji pierwotnej i wtórnej immunotolerancji z różną prognozą jej wywołania. W tych badaniach w celu indukcji immunotolerancji stosowano FANHDI. U pacjentów, u których wywołano immunotolerancję można było skutecznie zapobiec krwawieniom stosując koncentraty VIII czynnika krzepnięcia w sposób zapobiegawczy lub opanować je stosując czynnik doraźnie.

### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Po podaniu aktywność czynnika VIII w osoczu maleje zgodnie z krzywą dwuwykładniczą. Badania kliniczne z zastosowaniem FANHDI wykazały, że okres półtrwania wynosi  $14,18 \pm 2,55$  godzin, a odzysk *in vivo*  $105,5 \pm 18,5\%$  co odpowiada podanej dawce w wysokości około  $2,1 \pm 0,4$  j.m./dl na  $1$  j.m./kg masy ciała (badania wykonano metodą chromogenną). Inne otrzymane dane to MRT  $20,6 \pm 4,8$  h, AUC  $19,3 \pm 3,7$  j.m.h/dl oraz klirens  $2,6 \pm 0,5$  ml/h/kg.

Badania kliniczne w chorobie von Willebranda z zastosowaniem FANHDI wykazały, że okres półtrwania ludzkiego czynnika von Willebranda wynosi  $14,4 \pm 10,5$  godz. a VIII czynnika krzepnięcia wynosi  $33,4 \pm 16,4$  godzin, odzysk *in vivo*  $1,9 \pm 0,6$  j.m./dl na każdą podaną  $1$  j.m./kg masy ciała czynnika von Willebranda i  $2,6 \pm 0,6$  j.m. na każdą  $1$  j.m./kg masy ciała czynnika VIII. Aktywność czynnika von Willebranda (j.m.) oznaczono na podstawie aktywności kofaktora rystocetyny (VWF:RCo) a aktywność czynnika VIII (FVIII:C) metodą chromogenną). Inne otrzymane dane to: AUC dla VWF:RCo  $15,29 \pm 10,03$  i dla FVIII:C  $49,41 \pm 37,74$  j.m. h/ml oraz klirens dla VWF:RCo  $5,6 \pm 3,3$  i dla FVIII:C  $1,4 \pm 1,1$  ml/h/kg.

Poziom szczytowy czynnika von Willebranda w osoczu występuje po 30 min od podania.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Ludzki VIII czynnik krzepnięcia i czynnik von Willebranda (które zawiera FANHDI) są normalnymi składnikami ludzkiego osocza i spełniają taką samą funkcję jak czynniki endogenne.

Badanie toksyczności po jednorazowej dawce nie ma znaczenia, gdyż podanie większych dawek powoduje przeciążenie łożyska naczyniowego.

Badanie toksyczności przewlekłej u zwierząt nie jest możliwe ze względu na tworzenie się przeciwciał przeciwko obcemu białku.

Nawet kilkakrotnie większe od stosowanych u ludzi dawki nie wywierają działania toksycznego na zwierzęta laboratoryjne.

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu zespołu ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia i czynnika von Willebranda nie wskazuje na jego działanie rakotwórcze lub mutagenne i dlatego badania, w szczególności na gatunkach heterologicznych, nie mają uzasadnienia.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Proszek:

- Histrydyna
- Albumina ludzka
- Arginina

Rozpuszczalnik

- Woda do wstrzykiwań (rozpuszczalnik)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

Aby uniknąć niepowodzeń w leczeniu z powodu adsorpcji zespołu FVIII/VWF do ścianek niektórych zestawów infuzyjnych, należy używać wyłącznie zestawów do infuzji załączonych do opakowania.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

Po rekonstytucji, trwałość chemiczna i fizyczna produktu leczniczego utrzymuje się do 12 godzin w temperaturze 25°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy powinien zostać zużyty natychmiast. Jeśli po rekonstytucji produkt leczniczy nie został zużyty, może być przechowywany nie dłużej niż przez 24 godziny w temperaturze 2°C - 8°C, ale tylko wtedy, gdy odpowiedzialność za to weźmie użytkownik a przygotowanie roztworu odbyło się zgodnie z zasadami jałowości.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

FANHDI występuje w fiolkach ze szkła typu I/II z korkiem z gumy chlorobutylowej z proszkiem po 250, 500 i po 1000 j.m. ludzkiego VIII czynnika krzepnięcia wraz z ampułko-strzykawką ze szkła typu I z zatyczką tłoka z gumy bromobutylowej po 10 ml wody do wstrzykiwań (rozpuszczalnik) w tekturowym pudełku.

Zestaw do sporządzania roztworu i podawania załączony do opakowania FANHDI: łącznik mocujący do fiolki, mikrofiltr i zestaw do infuzji.

Nie wszystkie wielkości opakowania mogą znajdować się w obrocie.

Opakowanie zawiera: 1 fiołka z proszkiem, 1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem, zestaw do sporządzania roztworu i podania.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy stosować leku po upływie jego ważności podanym na opakowaniu.

Nie pozostawiać nawet w lodówce niezużytego produktu leczniczego do późniejszego użycia.

Przygotowanie roztworu:

1. Ogrzać fiolki do temperatury nie wyższej niż 30°C (rycina Nr 1).
2. Umocować tłok w ampułko-strzykawce z rozpuszczalnikiem (rycina Nr 2).
3. Wyjąć filtr z opakowania. Zdjąć plastikową osłonę z końca ampułko-strzykawki i umocować filtr (rycina Nr 3).
4. Wyjąć łącznik mocujący do fiolki i połączyć ampułko-strzykawkę z filtrem (rycina Nr 4).
5. Zdjąć plastikowy kapturek z fiolki i odsłonięty gumowy korek odkazić środkiem dezynfekującym (rycina Nr 5).
6. Przebić korek w fiolce igłą łącznika (rycina Nr 6).
7. Wstrzyknąć cały rozpuszczalnik do fiolki (rycina Nr 7).
8. Delikatnie wstrząsać fiolką aż do rozpuszczenia proszku (rycina Nr 8). Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych podawanych dożylnie nie stosować, gdy produkt jest nie rozpuszczony lub widoczne są cząsteczki.
9. Rozłączyć na chwilę ampułko-strzykawkę z filtrem od fiolki aby wpuścić powietrze. (rycina Nr 9).
10. Odwrócić do góry dnem fiolkę i aspirować roztwór do ampułko-strzykawki (rycina Nr 10).
11. Przygotować miejsce do iniekcji, odłączyć strzykawkę i wstrzyknąć produkt leczniczy przez załączoną igłę motylkową lub inną sterylną igłę. Podawać dożylnie z szybkością 3 ml/min i nigdy nie przekraczać 10 ml/min aby uniknąć reakcji naczynioruchowych (rycina Nr 11).

Nie używać ponownie zestawu do podawania.

Wszelkie pozostałości niezużytego produktu leczniczego i inne odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Roztwór powinien być przezroczysty i lekko opalizujący.  
Nie stosować roztworów, w których występują kłaczkę lub osad.

Przed podaniem sprawdzić wzrokowo, czy roztwór nie zawiera cząsteczek stałych i czy nie doszło do zmiany jego zabarwienia.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Instituto Grifols, S.A.  
Can Guasc, 2 – Parets del Vallès  
08150 Barcelona, Hiszpania

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

FANHDI 250 j.m. FVIII + 300 j.m. VWF-7835  
FANHDI 500 j.m. FVIII + 600 j.m. VWF – 7836  
FANHDI 1000 j.m. FVIII + 1200 j.m. VWF – 7837

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13.08.1998 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31.12.2008 r.

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO.**

### 1.3.1. Summary of Product Characteristics

