

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fanhdi 25 IU/ml, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Fanhdi 50 IU/ml, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

Fanhdi 100 IU/ml, prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Komplex ľudského koagulačného faktora VIII a von Willebrandovho faktora.

Fanhdi je dodávaný vo forme lyofilizovaného prášku, určeného na prípravu injekčného roztoku.

1 injekčná liekovka obsahuje: Factor VIII coagulationis 250, 500, 1000 alebo 1500 IU a Factor von Willebrand humanus 300, 600, 1200 alebo 1800 IU. (Celkové proteíny max. 90 mg – FVIII 250, 500, 1000 IU a vWF:RCo 300,600,1200 IU; celkové proteíny max.135 mg - FVIII 1500 IU a vWF:RCo 1800 IU).

Liek po rozpustení v 10 ml vody na injekcie pri prezentácii 250, 500 a 1000 IU alebo v 15 ml vody na injekciu pri prezentácii 1500 IU obsahuje približne:

Fanhdi 25 IU/ml: 25 IU ľudského koagulačného FVIII a 30 IU ľudského VWF v 1 ml.

Fanhdi 50 IU/ml: 50 IU ľudského koagulačného FVIII a 60 IU ľudského VWF v 1 ml.

Fanhdi 100 IU/ml: 100 IU ľudského koagulačného FVIII a 120 IU ľudského VWF v 1 ml.

Účinnosť FVIII:C (IU) sa stanovuje pomocou chromogénnych testov v súlade s Európskym liekopisom. Špecifická aktivita lieku Fanhdi je minimálne 2,5 až 10 IU FVIII:C/1 mg proteínu v závislosti od sily lieku (250, 500 alebo 1000 IU).

Účinnosť von Willebrandovho faktora (IU) sa meria podľa aktivity ristocetínového kofaktora (VWF:RCo) v porovnaní s medzinárodným štandardom pre koncentráty von Willebrandovho faktora (WHO).

Vyrobené z plazmy ľudských darcov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Popis lieku: - prášok: biely alebo žltý hygroskopický prášok alebo krehká (drobivá) pevná látka
- rozpúšťadlo: číra alebo bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fanhdi je indikovaný na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodený deficit faktora VIII).

Fanhdí je indikovaný na prevenciu a liečbu krvácania u pacientov s von Willebrandovou chorobou (VWD), keď je liečba samotným desmopresínom (DDAVP) neúčinná alebo kontraindikovaná.

Tento liek je možné použiť pri liečbe získaného deficitu faktora VIII.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať pod dohľadom lekára so skúsenosťami v oblasti liečby hemostatických porúch.

Dávkovanie

Deficit faktora VIII

Dávkovanie a doba trvania substitučnej terapie závisí od závažnosti deficitu faktora VIII, od miesta a intenzity krvácania a od klinického stavu pacienta.

Počet podaných jednotiek faktora VIII sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), podľa súčasného štandardu WHO pre prípravky s faktorom VIII. Aktivita faktora VIII v plazme je vyjadrená buď percentuálne (vzhľadom na jeho obsah v normálnej ľudskej plazme) alebo v medzinárodných jednotkách (vzhľadom na medzinárodný štandard pre obsah faktora VIII v plazme).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity faktora VIII je ekvivalentná množstvu faktora VIII v 1 ml normálnej ľudskej plazmy. Výpočet veľkosti potrebnej dávky faktora VIII je založený na skúsenosti, že podanie 1 medzinárodnej jednotky (IU) faktora VIII na 1 kg telesnej hmotnosti spôsobí nárast plazmatickej aktivity faktora VIII o $2,1 \pm 0,4$ % v porovnaní s referenčnou aktivitou. Veľkosť potrebnej dávky sa stanoví podľa nasledujúceho vzorca:

Potrebná dávka FVIII (IU) = telesná hmotnosť (kg) × požadovaný nárast faktora VIII (%) (IU/dl) × 0.5

Podávané množstvo ako i frekvencia podávania sa určujú individuálnymi potrebami pacienta, s cieľom dosiahnuť maximálne klinické účinky.

V nasledujúcich prípadoch krvácania nesmie počas trvania terapie poklesnúť aktivita faktora VIII v plazme pod uvedenú hladinu (uvádzanú v % normálnej aktivity alebo v IU/dl). Nasledujúca tabuľka môže byť použitá ako návod na dávkovanie lieku pri stavoch krvácania a po vykonaní chirurgických zákrokov:

Stupeň krvácania/ Druh chirurgického zákroku	Potrebná hladina faktora VIII (%) (IU/dl)	Frekvencia podávania jednotlivých dávok (hodiny)/ Doba trvania terapie (dni)
Krvácanie		
Mierne krvácanie do kĺbov, svalov alebo do ústnej dutiny	20 - 40	Podávanie opakujte každých 12 až 24 hodín. Trvanie liečby aspoň 1 deň, pokiaľ nedôjde k úprave stavu krvácania (indikovaného bolesťou) alebo až sa dosiahne zahojenie.
Rozsiahlejšie krvácanie do kĺbov, svalov alebo vytváranie hematómov	30 - 60	Infúzie opakujte každých 12 až 24 hodín po dobu 3-4 dní príp. dlhšie, až do vymiznutia bolesti a dosiahnutia adekvátnej úpravy stavu.
Krvácanie ohrozujúce život	60 - 100	Infúzie opakujte každých 8 až 24 hodín,

pokiaľ sa pacient nedostane mimo ohrozenia života.

Chirurgické zákroky

<i>Menšie</i> Vrátane trhania zubov	30 - 60	Infúzie opakujte každých 24 hodín, najmenej 1 deň, až sa dosiahne zahojenie.
<i>Veľké</i>	80 - 100 (pred zákrokom a po jeho vykonaní)	Infúzie opakujte každých 8-24 hodín až do uspokojivého zahojenia rany. Potom v terapii pokračujte minimálne ďalších 7 dní takým spôsobom, aby sa aktivita faktora VIII udržiavala v rozsahu 30 % až 60 % (IU/dl).

V priebehu liečby sa odporúča vhodným spôsobom sledovať hladinu faktora VIII a na základe zistených hodnôt určovať veľkosť dávok a frekvenciu opakovania podávaných infúzií. Predovšetkým v prípadoch rozsiahlych chirurgických zákrokov je nevyhnutné presné monitorovanie priebehu substitučnej terapie prostredníctvom koagulačnej analýzy (sledovanie aktivity faktora VIII v plazme). Jednotliví pacienti sa môžu líšiť odozvou na podávanie faktora VIII z hľadiska dosahovanej hladiny obnovenia "in vivo" a polčasu faktora v ich organizme.

V rámci dlhodobej prevencie krvácania u pacientov s hemofiliou A ťažkého stupňa, obvyklé dávky predstavujú 20 až 40 IU faktora VIII na 1 kg telesnej hmotnosti, podávané v 2 - 3 denných intervaloch. V niektorých prípadoch, obzvlášť u mladších pacientov, môže byť potrebné skrátenie intervalov podávania alebo zvýšenie veľkosti podávaných dávok.

Von Willebrandova choroba

Všeobecne, podanie 1 IU/kg telesnej hmotnosti VWF:RCo vedie k zvýšeniu hladiny VWF:RCo v krvnom riečišti o 2 %. Mali by sa dosiahnuť hladiny VWF:RCo > 0,6 IU/ml (60 %) a FVIII:C > 0,4 IU/ml (40 %).

Na dosiahnutie zastavenia krvácania sa obvykle odporúča podávať 40 - 80 IU von Willebrandovho faktora (VWF:RCo)/kg telesnej hmotnosti a 20 - 40 IU FVIII:C/kg.

Môže byť nutná počiatočná dávka 80 IU von Willebrandovho faktora/kg telesnej hmotnosti, predovšetkým u pacientov s von Willebrandovou chorobou 3. typu, u ktorej môžu byť na udržanie odpovedajúcich hladín potrebné vyššie dávky než u ostatných typov von Willebrandovej choroby.

Príslušná dávka by sa mala podávať opakovane každých 12 - 24 hodín. Veľkosť dávky a trvanie liečby závisia od klinického stavu pacienta, od typu a závažnosti krvácania a od oboch hladín VWF:RCo a FVIII:C.

Pri používaní lieku s von Willebrandovým faktorom obsahujúceho FVIII, ošetrojúci lekár mal by si byť vedomý toho, že dlhodobá liečba môže spôsobiť nadmerné zvýšenie FVIII:C. Po 24 - 48 hodinách liečby by sa malo zvážiť zníženie dávok a/alebo predĺženie intervalov medzi dávkami alebo uvažovať o použití lieku VWF obsahujúceho menšie množstvo FVIII.

U indikácií, na ktoré je liek určený, nie je k dispozícii dostatok výsledkov klinických testov, na základe ktorých by bolo možné používanie Fanhdi odporúčať u detí mladších ako 6 rokov.

Spôsob podávania

Lyofilizovaný liek rozpustíte spôsobom opísaným v časti 6.6. Takto pripravený roztok podávajte intravenózne. Rýchlosť podávania lieku Fanhdi nesmie prekročiť 10 ml/min.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Rovnako ako u iných intravenózných liekov obsahujúcich proteíny, môžu sa vyskytnúť reakcie precitlivosti alergického typu. Liek obsahuje okrem faktora VIII i stopové množstvá iných ľudských proteínov. Pacienti musia byť vopred informovaní o prvotných príznakoch precitlivosti ich organizmu ako sú žihľavka, angio-neurotický edém, napätie na hrudi, ťažké dýchanie, hypotenzia a anafylaxia. Ak sa vyskytnú tieto symptómy, odporúča sa pacientom ihneď prerušiť podávanie lieku a vyhľadať svojho lekára.

V prípade šoku je nutné postupovať podľa súčasných medicínskych štandardov na protišokovú terapiu.

Štandardné opatrenia na prevenciu infekcií spôsobených užívaním liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú starostlivý výber darcov, testovanie jednotlivých odberov a plazmatických poolov na špecifické markery infekcií a zaradenie účinných postupov na inaktiváciu/elimináciu vírusov do výrobného procesu. Napriek tomu, pri podávaní liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy nie je možné celkom vylúčiť možnosť prenosu infekčných agensov. Platí to i pre neznáme alebo vznikajúce vírusy a iné patogény. Prijaté opatrenia sa považujú za účinné u vírusov s obalom ako sú vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV) a u vírusov bez obalu ako je vírus hepatitídy A. Tieto opatrenia môžu mať limitovanú účinnosť proti vírusom bez obalu ako je parvovírus B19. Infekcia spôsobená parvovírusom B19 môže byť závažná u tehotných žien (fetálna infekcia) a u jedincov s imunitným deficitom alebo so zvýšenou erytropoézou (napr. hemolytická anémia).

Inhibítory

Známou komplikáciou liečby jedincov s hemofíliou A je vznik neutralizujúcich protilátok (inhibítorov) faktora VIII. Tieto inhibítory sú zvyčajne imunoglobulíny IgG zamerané proti prokoagulačnej aktivite faktora VIII, ktoré sú kvantifikované v Bethesdových jednotkách (BU, z anglického výrazu Bethesda Units) na ml plazmy použitím modifikovanej skúšky. Riziko vzniku inhibítorov koreluje so závažnosťou ochorenia, ako aj s expozíciou faktoru VIII, toto riziko býva najvyššie počas prvých 20 dní expozície. V zriedkavých prípadoch môžu inhibítory vzniknúť po prvých 100 dňoch expozície.

Boli pozorované prípady opakovaného výskytu inhibítorov (nízky titer) po prechode z jedného lieku s faktorom VIII na iný u predtým liečených pacientov s viac ako 100 dňami expozície, ktorí majú v anamnéze vznik inhibítorov. Odporúča sa preto, aby všetci pacienti po prechode z jedného lieku na iný boli pozorne sledovaní na vznik inhibítorov.

Klinický význam tvorby inhibítorov bude závisieť od titra inhibítora, pričom menšie riziko nedostatočnej klinickej odpovede hrozí v prípade inhibítorov nízkeho titra, ktoré sú prítomné dočasne alebo zostávajú trvalo nízkeho titra, než v prípade vysokého titra inhibítora.

Vo všeobecnosti všetci pacienti liečení liekmi s koagulačným faktorom VIII majú byť pomocou náležitých klinických pozorovaní a laboratórnych vyšetrení pozorne sledovaní na vznik inhibítorov. Ak sa očakávané hladiny aktivity faktora VIII v plazme nedosiahnu, alebo ak krvácanie nie je kontrolované vhodnou dávkou, má sa vykonať testovanie prítomnosti inhibítorov faktora VIII. U pacientov s vysokými hladinami inhibítora, terapia faktorom VIII nemusí byť účinná a treba zvážiť iné možnosti liečby. Liečba takých pacientov má byť riadená lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou hemofílie a s inhibítormi faktora VIII.

Pri použití tohto lieku u pacientov s von Willebrandovou chorobou, predovšetkým u pacientov so známymi klinickými alebo laboratórnymi rizikovými faktormi, existuje riziko výskytu trombotických príhod. Z tohto dôvodu musia byť títo pacienti sledovaní na zistenie prvotných príznakov trombózy. Mala by byť zahájená profylaxia proti žilovej tromboembólie podľa aktuálnych odporúčaní.

Pri používaní lieku s von Willebrandovým faktorom obsahujúceho faktor VIII, ošetrojúci lekár mal by si byť vedomý toho, že dlhodobá liečba môže spôsobiť nadmerné zvýšenie FVIII:C. U pacientov, ktorí sú liečení liekmi s von Willebrandovým faktorom obsahujúcimi faktor VIII, je potrebné monitorovať hladinu FVIII:C, aby sa zabránilo trvalo nadmerným hladinám FVIII:C v plazme, čo by mohlo zvýšiť riziko trombotických príhod.

U pacientov s von Willebrandovou chorobou, hlavne u pacientov s typom 3, sa môžu vytvoriť neutralizujúce protilátky (inhibítory) proti von Willebrandovmu faktoru. Ak sa nedosiahnu očakávané hladiny aktivity VWF:RCo v plazme, alebo ak sa nedarí podávaním zvolených dávok krvácanie zastaviť, je nutné uskutočniť príslušnú analýzu na zistenie, či nie je prítomný inhibítor von Willebrandovho faktora. U pacientov s vysokou hladinou inhibítorov, liečba podávaním von Willebrandovho faktora nemusí byť účinná a mali by sa zvážiť iné terapeutické možnosti.

U pacientov, ktorí pravidelne dostávajú koncentráty faktora VIII vyrobené z ľudskej plazmy, sa musí zvážiť adekvátne očkovanie (hepatitída A a B).

Dôrazne sa odporúča, aby sa pri každom podaní lieku Fanhdi pacientovi zaznamenal názov a číslo šarže lieku, aby sa zachovalo spojenie medzi pacientom a šaržou podávaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nie sú známe žiadne interakcie ľudského komplexu FVIII/VWF s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Neuskutočnili sa reprodukčné štúdie na zvieratách s komplexom FVIII/VWF.

Vzhľadom na zriedkavý výskyt hemofílie A u žien nie sú k dispozícii skúsenosti s použitím komplexu FVIII/VWF počas gravidity a laktácie.

Z tohto dôvodu by sa mal komplex FVIII/VWF podávať počas gravidity a laktácie iba v prípadoch, keď je to jednoznačne indikované.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fanhdi nemá žiadny alebo zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

U pacientov liečených liekmi obsahujúcimi faktor VIII boli zriedka pozorované príznaky precitlivenosti alebo alergických reakcií (ako je angioedém, pálenie a štipanie v mieste infúzie, zimnica, sčervenanie, celková urtikária, bolesti hlavy, žihľavka, hypotenzia, letargia, nevoľnosť, nepokoj, tachykardia, napätie na hrudi, mravčenie, vracanie, ťažké dýchanie), ktoré sa môžu v niektorých prípadoch rozvinúť do podoby ťažkej anafylaxie (vrátane šoku).

V zriedkavých prípadoch sa môže vyskytnúť horúčka.

U pacientov s hemofiliou A, ktorí sú liečení pomocou faktora VIII vrátane Fanhdi, môžu vzniknúť neutralizačné protilátky (inhibítory), (pozri časť 5.1). Ak sa takéto inhibítory vyskytnú, stav sa prejaví ako nedostatočná klinická odpoveď. V takýchto prípadoch sa odporúča obrátiť sa na špecializované pracovisko zamerané na liečbu hemofílie.

U pacientov s von Willebrandovou chorobou, predovšetkým u pacientov s typom 3, môžu vo vzácných prípadoch vzniknúť neutralizujúce protilátky (inhibítory) proti von Willebrandovmu faktoru. Ak sa vytvoria takéto inhibítory, prejavujú sa nedostatočnou klinickou odpoveďou. Tieto protilátky sa môžu objaviť v súvislosti s anafylaktickými reakciami. Preto by sa u pacientov prekonávajúcich anafylaktické reakcie mala vyhodnocovať prítomnosť inhibítorov. V týchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum na liečbu hemofílie.

Pri používaní tohto lieku u pacientov s von Willebrandovou chorobou existuje riziko výskytu trombotických príhod, hlavne u pacientov so známymi klinickými alebo laboratórnymi rizikovými faktormi.

U pacientov liečených prípravkami s von Willebrandovým faktorom obsahujúcimi faktor VIII môžu trvalo nadmerné hladiny FVIII:C zvýšiť riziko trombotických príhod.

Informácie o bezpečnosti s ohľadom na prenosné agensy nájdete v časti 4.4.

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Nasledujúca tabuľka používa klasifikáciu podľa MedDRA systému tried orgánových systémov (SOC a Preferred Term Level).

Frekvencia bola posúdená na základe nasledujúcej konvencie:

- veľmi časté ($\geq 1/10$)
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)
- veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)
- neznáme (z dostupných údajov)

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

MedDRA štandardná trieda orgánových systémov	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Inhibícia faktora VIII	Menej časté (PTP)*
		Veľmi časté (PUP)*

*Frekvencia vychádza zo štúdií so všetkými liekmi FVIII, ktoré zahŕňali pacientov so závažnou hemofiliou A. PTP = predtým liečení pacienti (previously-treated patients), PUP = predtým neliečení pacienti (previously-untreated patients)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania komplexom FVIII/VWF. V prípade veľkého predávkovania sa môžu vyskytnúť tromboembolické príhody.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragikum: krvné koagulačné faktory, von Willebrandov faktor a koagulačný faktor VIII v kombinácii.

ATC kód: B02BD06

V lieku Fanhdi je faktor VIII prítomný vo forme komplexu s von Willebrandovým faktorom.

Komplex faktora VIII/von Willebrandovho faktora sa skladá z dvoch molekúl (faktor VIII a von Willebrandov faktor) s odlišnými fyziologickými funkciami.

Deficit faktora VIII

Po infúzii do organizmu hemofilického pacienta sa takto podaný faktor VIII viaže na von Willebrandov faktor, ktorý sa nachádza v jeho obehovom systéme.

Aktivovaný faktor VIII pôsobí ako kofaktor aktivovaného faktora IX a urýchľuje konverziu faktora X na aktivovanú formu faktora X. Aktivovaný faktor X premieňa protrombín na trombín, ktorý mení fibrinogén na fibrín a môže vzniknúť krvná zrazenina.

Hemofília A je na pohlavie viazanou dedičnou poruchou krvnej zrážanlivosti v dôsledku zníženej hladiny FVIII, jej dôsledkom dochádza k profúznemu krvácaniu do kĺbov, svalov alebo vnútorných orgánov, a to buď samovoľne alebo v dôsledku náhodných či chirurgicky vzniknutých poranení. Substitučnou liečbou sa hladina faktora VIII v plazme zvyšuje, čím sa dosahuje dočasná náprava nedostatku koagulačného faktora a korekcia uvedených sklonov ku krvácaniu.

Von Willebrandova choroba

Liek Fanhdi sa správa rovnakým spôsobom ako endogénny von Willebrandov faktor.

Podávanie von Willebrandovho faktora umožňuje korekciu hemostatických abnormalít u pacientov trpiacich deficitom von Willebrandovho faktora (von Willebrandovou chorobou) na dvoch úrovniach:

- Von Willebrandov faktor obnovuje adhéziu krvných doštičiek k vaskulárnemu sub-endotelu v mieste poškodenia cievy (pretože sa viaže tak k sub-endotelu cievy, ako i k membráne krvnej doštičky), čo zaisťuje primárnu hemostázu, čo sa odráža v skrátenej dobe krvácania. K tomuto efektu dochádza okamžite a je známe, že do značnej miery závisí od úrovne polymerizácie proteínu;
- Von Willebrand faktor vyvoláva oneskorenú korekciu súvisiaceho deficitu faktora VIII. Po intravenóznom podaní sa von Willebrandov faktor viaže na endogénny faktor VIII (ktorý je normálne vytváraný pacientom), stabilizáciou tohto faktora zabraňuje jeho rýchlej degradácii.

Podávaním lieku s VWF obsahujúceho FVIII:C obnovuje hladinu FVIII:C na normálnu úroveň ihneď po prvej infúzii.

Nie je k dispozícii dostatok výsledkov z klinických štúdií, na základe ktorých by bolo možné užívanie lieku Fanhdi odporučiť u detí mladších ako 6 rokov.

Boli zhromaždené údaje o vyvolaní imunitnej tolerancie (Immune Tolerance Induction (ITI)) u pediatrických a dospelých pacientov s hemofiliou A, u ktorých sa vyvinuli protilátky (inhibítory) proti FVIII. 57 pacientov z retrospektívnej štúdie a 14 pacientov z prospektívnych štúdií zahŕňali široké spektrum pacientov s primárnou a potlačenou ITI s rozdielnou prognózou k dosiahnutiu imunitnej tolerancie. Údaje ukazujú, že Fanhdi navodilo imunitnú toleranciu. U pacientov, u ktorých bola dosiahnutá tolerancia, mohlo byť koncentrátom FVIII predchádzané alebo kontrolované krvácanie alebo mohla byť dokonca dosiahnutá profylaktická alebo "on demand" liečba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Aktivita plazmatického faktora VIII v organizme s časom exponenciálne klesá v dvoch fázach.

Klinickým skúšaním sa zistilo, že biologický polčas ľudského faktora VIII získaného z lieku Fanhdi je $14,18 \pm 2,55$ hodiny a "in vivo" recovery (t.j. zisk faktora VIII po podaní in vivo) je $105,5 \pm 18,5$ %, čo je približne ekvivalentné $2,1 \pm 0,4$ IU/dl na každú podanú IU/kg telesnej hmotnosti (stanovenie bolo uskutočnené štandardnou chromogénnou metódou). Ďalšie sledované hodnoty: MRT $20,6 \pm 4,8$ h, AUC $19,3 \pm 3,7$ IU h/ml a klírens $2,6 \pm 0,5$ ml/h/kg telesnej hmotnosti.

Klinickým skúšaním lieku Fanhdi u pacientov s von Willebrandovou chorobou sa zistilo, že biologický polčas ľudského faktora VIII a von Willebrandovho faktora je $14,4 \pm 10,5$ hodín pre von Willebrandov faktor a $33,4 \pm 16,4$ hodín pre faktor VIII, s "in vivo" recovery (t.j. zisk faktora VIII po podaní in vivo) $1,9 \pm 0,6$ IU/dl pri podaní IU/kg telesnej hmotnosti pre von Willebrandov faktor a $2,6 \pm 0,6$ IU/dl pri podaní IU/kg telesnej hmotnosti pre FVIII. Stanovenie von Willebrandovho faktora sa uskutočnilo pomocou merania ristocetínového kofaktora a stanovenie faktora VIII ako meranie faktora VIII:C chromogénnou metódou. Ďalšie sledované hodnoty pre nasledujúce parametre: AUC pre VWF:RCo je $15,29 \pm 10,03$; AUC pre FVIII:C je $49,41 \pm 37,74$ IU h/ml; klírens pre VWF:RCo je $5,6 \pm 3,3$ a pre FVIII:C je $1,4 \pm 1,1$ ml/h/kg telesnej hmotnosti.

K najvyšším hladinám von Willebrandovho faktora v plazme obvykle dochádza do 30 minút po podaní injekcie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ľudský koagulačný faktor VIII a von Willebrandov faktor (aktívne zložky lieku Fanhdi) sú normálnymi zložkami ľudskej plazmy a pôsobia ako príslušné endogénne proteíny. Testovanie toxicity podaním jednorazovej dávky nie je relevantné, nakoľko podávanie vyšších dávok má za následok preťaženie organizmu.

Testovanie toxicity na zvieratách opakovanými dávkami nie je možné vzhľadom na interferenciu tvoriacich sa protilátok k heterológnemu proteínu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

- histidín
- albumín (ľudský)
- arginín
- voda na injekcie (rozpúšťadlo)

6.2 Inkompatibility

Liek Fanhdi sa nesmie miešať s inými liekmi.

Na aplikáciu je nutné výhradne používať dodané infúzne súpravy z dôvodu, že zlyhanie liečby môže byť dôsledkom adsorpcie komplexu FVIII/VWF na vnútorných stenách použitých infúzných súprav iného druhu.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita rozpusteného lieku bola dokázaná po dobu 4 hodín pri teplote 25 °C, ale z mikrobiologického hľadiska sa má liek spotrebovať ihneď po nariadení. Pokiaľ nie je možné

spotrebovať liek ihneď, dĺžka a podmienky skladovania predchádzajúce použitiu sú na zodpovednosti užívateľa.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek Fanhdi je dodávaný v sklenej injekčnej liekovke (sklo triedy I/II), obsahujúcej 250 IU, 500 IU, 1000 IU alebo 1500 IU koagulačného faktora VIII a 300 IU, 600 IU, 1200 IU alebo 1800 IU ľudského vWF, spolu s predplnenou injekčnou striekačkou (sklo triedy I), ktorá obsahuje 10 ml vody na injekciu (rozpúšťadlo) pre 250, 500 a 1000 IU lyofilizovaného prípravku alebo 15 ml vody na injekciu pre 1500 IU lyofilizovaného prípravku.

Injekčná liekovka je uzatvorená zátkou z chlorobutylvej gummy a hliníkovým viečkom a pružným lemom garantujúcim neporušenosť obalu.

Predplnená striekačka je uzatvorená bromobutylovým piestom a uzáverom zo syntetického polyizoprénu a bromobutylu.

Na prípravu a aplikáciu lieku Fanhdi je dodávané v balení nasledujúce príslušenstvo: adaptér liekovky, filter, 2 tampóny s alkoholom a aplikačný set.

Veľkosť balenia: 1 injekčná liekovka s práškom, 1 predplnená injekčná striekačka s rozpúšťadlom a príslušenstvo.

Fanhdi 25 IU/ml	1 x 250 IU + 10 ml rozpúšťadla
Fanhdi 50 IU/ml	1 x 500 IU + 10 ml rozpúšťadla
Fanhdi 100 IU /ml	1 x 1000 IU + 10 ml rozpúšťadla
	1 x 1500 IU + 15 ml rozpúšťadla

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužívajte po uplynutí času použiteľnosti, ktorý je vyznačený na obale.

Akékoľvek prípadné zvyšky nesmú sa odkladať na neskoršie použitie, ani skladovať v chladničke.

Príprava roztoku:

1. Injekčnú liekovku s práškom a injekčnú striekačku zohrejte maximálne na 30 °C.
2. Na injekčnú striekačku s rozpúšťadlom nasadíte piest.
3. Z balenia vyberte filter. Z konca striekačky odstráňte kryt a nasadíte filter.
4. Z balenia vyberte adaptér liekovky a nasadíte ho na filter so striekačkou.
5. Z liekovky s koncentrátom odstráňte klobúčik a zátku liekovky potrite priloženým antiseptickým tampónom.
6. Zátku liekovky prepichnete ihlou adaptéra.
7. Roztok zo striekačky preneste kompletne do liekovky s práškom.
8. Liekovkou jemne miešajte, až sa prášok dokonale rozpustí. Rovnako ako u ostatných parenterálne aplikovaných roztokov nepoužite liek, ktorý nie je dokonale rozpustený alebo sú v ňom viditeľné častice.
9. Na odstránenie vákua na okamih oddelíte striekačku/filter od nádoby/adaptéra.
10. Obráťte injekčnú liekovku a roztok natiahnite do striekačky.

11. Pripravte miesto vpichu. Striekačku oddeľte a liek aplikujte použitím dodanej ihly s krídelkami. Rýchlosť intravenózne aplikácie musí byť približne 3 ml/min a nesmie prekročiť 10 ml/min, aby nedošlo k nežiaducim vazomotorickým reakciám.

Aplikačný set je určený výhradne na jedno použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

Pred použitím je nutné aplikačný roztok vizuálne skontrolovať, či neobsahuje nerozpustené pevné častice alebo nejaví známky zmeny zafarbenia. Pripravený aplikačný roztok musí byť číry alebo mierne opalescentný. Nepoužívať roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú sediment.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Fanhdi 25 IU/ml: 16/0427/97-S
Fanhdi 50 IU/ml: 16/0169/13-S
Fanhdi 100 IU/ml (1000 IU/10 ml): 16/0170/13-S
Fanhdi 100 IU/ml (1500 IU/15 ml): 16/0250/05-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie FANHDI 25 IU/ml, 50 IU/ml, 100 IU/ml (1000 IU/10 ml): 16.októbra 1997
Dátum posledného predĺženia registrácie: 09.septembra 2002

Dátum prvej registrácie FANHDI 100 IU/ml (1500 IU/15 ml): 18.augusta 2005
Dátum posledného predĺženia registrácie: 11.marca 2010

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2025

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) <http://www.sukl.sk/>

