

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Fanhdi 250 UI + 300 UI/10 ml

Polvere e solvente per soluzione per infusione

Fanhdi 500 UI + 600 UI/10 ml

Polvere e solvente per soluzione per infusione

Fanhdi 1000 UI + 1200 UI/10 ml

Polvere e solvente per soluzione per infusione

Fanhdi 1500 UI + 1800 UI/15 ml

Polvere e solvente per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Complesso di Fattore VIII umano della coagulazione e Fattore von Willebrand umano.

Fanhdi è costituito da polvere liofilizzata e solvente per soluzione per infusione, contenente nominalmente 250 UI, 500 UI, 1000 UI o 1500 UI di fattore VIII (FVIII) e 300 UI, 600 UI, 1200 UI o 1800 UI di fattore von Willebrand (VWF) per flaconcino.

Una volta ricostituito con l'appropriata quantità di solvente (acqua per preparazioni iniettabili), ogni flaconcino contiene circa 25, 50 o 100 UI di FVIII/ml e 30, 60 o 120 UI di VWF/ml.

Flaconcino:				
Principio attivo:				
FVIII	250 UI	500 UI	1000 UI	1500 UI
VWF	300 UI	600 UI	1200 UI	1800 UI
Attività specifica FVIII:C dopo separazione da VWF	1000 – 3000 UI/mg di proteina			
(Proteine totali)	≤90 mg		≤135 mg	
Eccipienti:				
Istidina, Albumina umana, Arginina				
Siringa preriempita con solvente:				
Fanhdi 250, 500, 1000	Acqua p.p.i. 10 ml			
Fanhdi 1500	Acqua p.p.i. 15 ml			

L'attività del FVIII:C (UI) è determinata tramite saggio cromogenico, secondo la Farmacopea Europea.

L'attività specifica di Fanhdi è tra 2,5 e 10 UI di FVIII:C/mg di proteine, a seconda della sua concentrazione (250, 500, 1000 o 1500 UI).

L'attività specifica di Fanhdi, prima dell'aggiunta di albumina, è non meno di 100 UI di FVIII/mg di proteina.

L'attività specifica dopo separazione, mediante gel filtrazione, del FVIII:C dal VWF è 1000-3000 UI FVIII:C/mg di proteine.

Sono presenti in Fanhdi quantità elevate, standardizzate lotto per lotto, di multimeri di VWF a peso molecolare da intermedio ad alto.

L'attività specifica di Fanhdi è tra 2,5 e 10 UI di VWF:RCo/mg di proteine,

a seconda della sua concentrazione (250, 500, 1000 o 1500 UI).

L'attività del VWF (UI) è determinata con l'attività del cofattore della ristocetina (VWF:RCo) comparata allo Standard Internazionale per il fattore von Willebrand (OMS).

Prodotto da plasma di donatori umani.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per infusione.

Flaconcino contenente una polvere di colore bianco o giallo chiaro e una siringa con acqua per preparazioni iniettabili (solvente).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento e prevenzione di episodi emorragici in soggetti con emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).
- Trattamento del deficit acquisito di fattore VIII.
- Trattamento degli emofilici A con anticorpi contro il fattore VIII (inibitori).
- Trattamento e prevenzione di episodi emorragici in soggetti con malattia di von Willebrand, quando il trattamento con la sola desmopressina (DDAVP) è inefficace o controindicato.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere intrapresa sotto la responsabilità di un medico specializzato nel trattamento dell'emofilia.

Posologia

Emofilia A

Monitoraggio del trattamento

Durante il corso del trattamento, si consiglia di determinare accuratamente i livelli di fattore VIII, per adattare la dose da somministrare e la frequenza di ripetizione delle infusioni. I singoli pazienti possono dare risposte diverse per il fattore VIII, mostrando emivite e recuperi diversi. Poiché la dose è basata sul peso corporeo, può essere necessario un aggiustamento della dose nei pazienti sottopeso o sovrappeso. Nel caso di interventi chirurgici maggiori, in particolare, è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia di sostituzione per mezzo di test della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII).

Posologia

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del deficit di fattore VIII, dalla localizzazione e dall'estensione dell'emorragia e dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), che sono correlate agli attuali standard OMS per prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma viene espressa o in percentuale (relativamente al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (relativamente a uno Standard Internazionale per il fattore VIII plasmatico).

Una Unità Internazionale (UI) di fattore VIII equivale alla quantità di fattore VIII in 1 ml di plasma umano normale.

Trattamento secondo richiesta

Il calcolo del dosaggio richiesto di fattore VIII si basa sulla evidenza empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività plasmatica del fattore VIII del $2,1 \pm 0,4\%$ dell'attività normale.

La dose necessaria si determina applicando la formula seguente:

$$\text{Unità necessarie (UI)} = \text{Peso corporeo (kg)} \times \text{Aumento desiderato di fattore VIII (\%)} \times 0,5 \text{ (UI/dl)}$$

La quantità da somministrare e la frequenza delle somministrazioni devono sempre tendere al raggiungimento dell'efficacia clinica nel singolo caso.

Nel caso dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore VIII non deve scendere al di sotto dei livelli di attività plasmatica indicati (in % del normale o UI/dl) nel tempo indicato.

La seguente tabella può essere usata per guidare il dosaggio negli episodi emorragici e in chirurgia:

Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livelli di fattore VIII necessari (%) (UI/dl)	Frequenza delle somministrazioni (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Emorragia		
Ematoma recente, emorragia intramuscolare o nel cavo orale.	20-40	Ripetere ogni 12-24 ore. Almeno 1 giorno, fino a quando l'episodio emorragico evidenziato dal dolore si è risolto, oppure si ha cicatrizzazione.
Ematoma più esteso, emorragia intramuscolare o ematoma.	30-60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più, finché non si risolvono il dolore e lo stato acuto di disabilità.
Emorragie comportanti pericolo di vita.	60-100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore, finché il pericolo non è stato superato.

Grado dell'emorragia/ Tipo di procedura chirurgica	Livelli di fattore VIII necessari (%) (UI/dl)	Frequenza delle somministrazioni (ore)/ Durata della terapia (giorni)
Chirurgia		
Chirurgia minore (includere le estrazioni dentarie)	30-60	Ogni 24 ore, almeno 1 giorno, fino alla cicatrizzazione.
Chirurgia maggiore	80-100 (pre- e postoperatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino all'adeguata cicatrizzazione della ferita, poi terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere un'attività di fattore VIII dal 30 a 60% (UI/dl).

Profilassi

Per la profilassi a lungo termine delle emorragie in pazienti con emofilia A grave, le dosi usuali vanno da 20 a 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, specialmente nei soggetti più giovani, può essere necessario ridurre gli intervalli tra una dose e l'altra o somministrare dosi più elevate.

Malattia di Von Willebrand

Generalmente, 1 UI/kg di VWF:RCo aumenta il titolo in circolo di VWF:RCo di 0,02 UI/ml (2%).

Devono essere raggiunti dei livelli di VWF:RCo $>0,6$ UI/ml (60%) e di FVIII:C $>0,4$ UI/ml (40%).

Di norma, per conseguire l'emostasi si raccomanda di somministrare 40-80 UI/kg di fattore von Willebrand (VWF:RCo) e 20-40 UI/kg di FVIII:C.

Una dose iniziale di 80 UI/kg di fattore von Willebrand può essere necessaria, soprattutto per pazienti con malattia di von Willebrand di tipo 3, dove il mantenimento di titoli adeguati può richiedere dosi più elevate rispetto agli altri tipi di malattia di von Willebrand.

Dosi adeguate devono essere somministrate successivamente ogni 12-24 ore. La dose e la durata del trattamento dipendono dalla condizione clinica del paziente, dal tipo e dalla gravità dell'emorragia e dai livelli di VWF:RCo e di FVIII:C.

Quando si usano preparati di fattore von Willebrand contenenti FVIII, il medico deve essere informato che un trattamento protratto può determinare un aumento eccessivo del titolo di FVIII:C. Dopo 24-48 ore di trattamento, è opportuno ridurre la dose e/o aumentare l'intervallo di tempo tra le somministrazioni o impiegare un prodotto di VWF contenente un basso titolo di FVIII per evitare un eccessivo aumento dei livelli di FVIII:C.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Fanhdi nei bambini sotto 6 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Uso endovenoso. Il prodotto deve essere somministrato ad una velocità non superiore a 10 ml/minuto.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Fanhdi. Il prodotto contiene tracce di proteine umane diverse dal fattore VIII. Se insorgono sintomi di ipersensibilità, bisogna avvertire i pazienti che sospendano immediatamente l'uso del medicinale e contattino il loro medico. I pazienti devono essere informati dei primi segni delle reazioni di ipersensibilità, ovvero: orticaria diffusa, costrizione al torace, sibilo, ipotensione e anafilassi. In caso di shock, bisogna impiegare il trattamento medico standard per lo shock.

Emofilia A

Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni dall'esposizione.

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ad un altro, in pazienti già in precedenza trattati con più di 100 giorni di esposizione e con una storia precedente di sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per la ricomparsa di inibitori dopo qualsiasi passaggio da un prodotto a un altro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo

sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

Malattia di Von Willebrand

Quando si usa questo prodotto per i pazienti con malattia di von Willebrand, esiste il rischio che si verifichino episodi trombotici, soprattutto in quei pazienti in cui siano noti fattori di rischio clinico o di laboratorio. Pertanto, i pazienti a rischio vanno monitorati per accertare l'insorgenza dei primi segni di trombosi. Deve essere intrapresa una profilassi contro il tromboembolismo venoso, secondo le raccomandazioni vigenti.

In caso di impiego di prodotti di VWF contenenti FVIII:C, il medico curante deve tener presente che un trattamento protratto può determinare un aumento eccessivo del livello di FVIII:C. Nei pazienti che ricevono prodotti di VWF contenenti FVIII:C, i livelli plasmatici di FVIII:C devono essere attentamente monitorati per evitarne livelli persistentemente elevati nel plasma, con conseguente aumento del rischio di eventi trombotici.

I pazienti con malattia di von Willebrand, specialmente di tipo 3, possono sviluppare anticorpi neutralizzanti il VWF (inibitori). Se non vengono raggiunti i livelli attesi di attività di VWF:RCo nel plasma o se la dose necessaria somministrata non è in grado di controllare efficacemente l'emorragia, dovrà essere effettuato un test appropriato per accertare l'eventuale presenza di inibitori del VWF. Nei pazienti con un alto titolo di inibitori, la terapia con VWF può rivelarsi inefficace e devono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche.

Complicanze correlate a catetere

Se c'è bisogno di un dispositivo per accesso venoso centrale (DAVC), deve essere considerato il rischio di complicanze DAVC-correlate, tra le quali: infezioni locali, batteriemia e la formazione di trombosi nel sito del catetere.

Le misure standard atte a prevenire infezioni conseguenti all'uso di specialità medicinali derivati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marcatori d'infezione e l'adozione di processi produttivi efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Nonostante ciò, quando si somministrano prodotti derivati da sangue o plasma umano, non si può escludere totalmente la possibilità di trasmettere agenti infettivi. Tale principio si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus capsulati quali

il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV), e per il virus non capsulato dell'epatite A (HAV). Le misure adottate possono essere di valore limitato verso virus non capsulati quali il parvovirus B19.

Le infezioni da parvovirus B19 possono essere gravi per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per gli individui con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (per esempio: anemia emolitica).

Si raccomanda la vaccinazione (epatite A e B) per i pazienti che devono ricevere regolarmente/ripetutamente concentrati di fattore VIII derivati dal plasma umano.

Si raccomanda, ogni volta che viene somministrato Fanhdi ad un paziente, di registrare il nome e il numero di lotto del prodotto, per mantenere una tracciabilità tra il paziente e il lotto del medicinale.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni elencate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

Contenuto di sodio

Il contenuto residuo di sodio in Fanhdi, proveniente dal processo produttivo, non supera i 23 mg per flaconcino (0,1 mmol/ml o 2,3 mg/ml) nelle presentazioni da 250, 500 e 1000 UI, e 34,5 mg per flaconcino (0,1 mmol/ml o 2,3 mg/ml) nella presentazione da 1500 UI. Ciò equivale a 1,15% e 1,72%, rispettivamente, della dose massima giornaliera raccomandata di sodio per un adulto. Tuttavia, a seconda del peso corporeo del paziente e della posologia, è possibile che il paziente riceva più di un flaconcino.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non si conoscono interazioni dei prodotti a base di complesso FVIII/VWF umano con altri medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono stati condotti studi col complesso FVIII/VWF sulla riproduzione animale. A causa della rarità dell'Emofilia A nelle donne, non è disponibile esperienza riguardo l'uso del fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento.

Pertanto, il complesso FVIII/VWF deve essere usato durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fanhdi non altera la capacità di guidare e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sommario del profilo di sicurezza

Raramente sono state osservate reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e dolore acuto nel sito di infusione, brividi, arrossamento, orticaria diffusa, cefalea, pomfi, ipotensione, letargia, nausea, agitazione, tachicardia, costrizione al torace, formicolio, vomito, sibilo), che possono in alcuni casi progredire

in anafilassi grave (incluso lo shock).

In rare occasioni, è comparsa febbre.

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Fanhdi (vedere paragrafo 5.1). L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

I pazienti con malattia di von Willebrand, specialmente di tipo 3, possono sviluppare molto raramente anticorpi neutralizzanti il VWF (inibitori). Se si presentano tali inibitori, una risposta clinica non adeguata ne sarà il segnale. Tali anticorpi possono manifestarsi in stretta associazione con reazioni anafilattiche. Pertanto, nei pazienti che vanno incontro a reazioni anafilattiche, va valutata anche la presenza di inibitori.

In tutti questi casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

Quando si usa questo prodotto per i pazienti con malattia di von Willebrand, esiste il rischio che si verifichino eventi trombotici, specialmente nei pazienti con fattori di rischio noti.

Nei pazienti che ricevono prodotti con VWF contenenti FVIII, titoli plasmatici persistentemente elevati di FVIII:C possono aumentare il rischio di eventi trombotici.

Per le informazioni di sicurezza in merito agli agenti trasmissibili, vedere il paragrafo 4.4.

Tabella delle reazioni avverse derivate da studi clinici.

La tabella seguente è in accordo al sistema di classificazione MedDRA (SOC and Preferred Term Level).

Le frequenze sono state valutate secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$), non nota (non si può stimare dai dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP)* Molto comune (PUP)*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Rara

*La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

Popolazione pediatrica

Si prevede che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano le stesse degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco all'indirizzo: "www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa".

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi da sovradosaggio con l'uso di complesso umano FVIII/VWF. In caso di grave sovradosaggio possono verificarsi eventi tromboembolici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemorragici: fattori della coagulazione del sangue: von Willebrand e fattore VIII della coagulazione in associazione.

Codice ATC: B02BD06.

Il complesso fattore VIII/fattore von Willebrand è formato da due molecole (FVIII e VWF) che hanno funzioni fisiologiche diverse.

Emofilia A

Quando viene somministrato ad un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore von Willebrand in circolo.

Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato, che converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina e può così formarsi il coagulo.

L'emofilia A è una malattia ereditaria della coagulazione del sangue, legata al sesso, dovuta a diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta in copiose emorragie nelle articolazioni, muscoli o organi interni, sia spontaneamente che a seguito di traumi accidentali o interventi chirurgici. Tramite la terapia sostitutiva, i livelli plasmatici di fattore VIII vengono aumentati, permettendo dunque una correzione temporanea della carenza di fattore e della tendenza alle emorragie.

Malattia di Von Willebrand

Fanhdì ha un effetto uguale a quello del fattore von Willebrand endogeno.

La somministrazione di fattore von Willebrand permette di correggere le anomalie dell'emostasi mostrate dai soggetti affetti dalla carenza del fattore von Willebrand (malattia di von Willebrand), a due livelli:

- Il fattore von Willebrand ristabilisce l'adesione delle piastrine al subendotelio vascolare nel vaso danneggiato (poiché si lega sia al subendotelio vascolare, sia alla membrana piastrinica), promuovendo l'emostasi primaria, come dimostrato dall'accorciamento del tempo di sanguinamento. Tale effetto si verifica immediatamente e dipende in larga misura dal grado di polimerizzazione della proteina.
- Il fattore Von Willebrand produce un effetto ritardato di correzione della carenza di fattore VIII associata. Il fattore von Willebrand somministrato per via endovenosa si lega al fattore VIII endogeno (che è normalmente prodotto dal paziente) e, stabilizzando tale fattore, ne evita la rapida degradazione.

Questo spiega perché la somministrazione di VWF puro (prodotto a base di VWF con bassi livelli di FVIII) ristabilisce il livello di FVIII:C a valori normali, come effetto secondario dopo la prima infusione.

La somministrazione di un preparato di VWF contenente FVIII:C ristabilisce il titolo normale di FVIII:C immediatamente dopo la prima infusione.

Popolazione pediatrica

I dati provenienti dagli studi clinici sono insufficienti per raccomandare l'uso di Fanhdì, nei bambini di età inferiore a 6 anni.

Induzione dell'ImmunoTolleranza (ITI)

Sono stati raccolti dati sull'induzione dell'ImmunoTolleranza (ITI) in pazienti con emofilia A che hanno sviluppato anticorpi antifattore VIII. Sono stati analizzati 57 pazienti provenienti da uno studio retrospettivo e 14 pazienti provenienti da studi prospettici, pediatrici e adulti, affetti da emofilia A con inibitori del Fattore VIII e prognosi diversa per il raggiungimento della tolleranza immunitaria. Per indurre la tolleranza immunitaria è stato impiegato Fanhdì. Nei pazienti che hanno raggiunto la tolleranza, i sanguinamenti possono essere prevenuti o controllati con un concentrato di Fattore VIII in profilassi o al bisogno.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il decadimento dell'attività del fattore VIII nel plasma segue una cinetica esponenziale a due fasi.

In pazienti con emofilia A, trattati con Fanhdì nel contesto di uno studio clinico, l'emivita del fattore VIII è stata stimata in $14,18 \pm 2,55$ ore.

Il recupero *in vivo* dell'attività del fattore VIII per questi pazienti era del $105,5 \pm 18,5\%$, che equivale a circa $2,1 \pm 0,4$ UI/dl per UI/kg somministrata (determinazioni effettuate col metodo cromogenico).

Il tempo medio di permanenza in circolo (**mean residence time**: MRT) è $20,6 \pm 4,8$ ore.

L'area sotto la curva (**area under the curve**: AUC) è $19,3 \pm 3,7$ UI ora/ml.

La *clearance* è $2,6 \pm 0,5$ ml/ora/kg.

In pazienti con malattia di von Willebrand, trattati con Fanhdì nel contesto di uno studio clinico, l'emivita del fattore VIII e del fattore von Willebrand è stata stimata in: $14,4 \pm 10,5$ ore per il VWF; $29,5 \pm 16$

ore per il FVIII.

Il recupero *in vivo* dell'attività: $1,9 \pm 0,6$ UI/dl per UI/kg somministrata, per il FVW; $2,5 \pm 0,5$ UI/dl per UI/kg somministrata, per il FVIII.

Le determinazioni del fattore von Willebrand sono state effettuate misurando il cofattore della ristocetina; quelle per il fattore VIII, come FVIII:C, usando il metodo cromogenico.

Altri parametri misurati:

AUC per VWF:RCo: $15,29 \pm 10,03$ UI ora/ml;

AUC per FVIII:C: $36,60 \pm 32,73$ UI ora/ml;

Clearance per VWF:RCo: $5,6 \pm 3,3$ ml/ora/kg;
per FVIII:C: $1,8 \pm 1,0$ ml/ora/kg.

I picchi di livello nel plasma per il VWF si hanno solitamente entro 30 minuti dall'iniezione.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Il fattore VIII e il fattore von Willebrand plasmatici (principi attivi di Fanhdi) sono dei normali costituenti del plasma umano ed agiscono analogamente alle proteine endogene. I test di tossicità per somministrazione unica sono privi di significato perché le dosi elevate risultano solamente in un sovraccarico.

I test di tossicità per dosi ripetute negli animali non sono applicabili dato lo sviluppo di anticorpi a proteine eterologhe.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

- Istidina
- Albumina umana
- Arginina
- Acqua per preparazioni iniettabili (solvente)

6.2 Incompatibilità

Fanhdi non deve essere miscelato con altri medicinali.

Vanno usati solo i set per infusione forniti: infatti, in certi dispositivi per infusione si può verificare l'adsorbimento del complesso FVIII/VWF sulle superfici interne, invalidando così il trattamento.

6.3 Periodo di validità

Fanhdi ha una validità di 3 anni, in confezionamento integro, se conservato non oltre 30 °C.

Il prodotto dopo ricostituzione ha una validità di 12 ore se conservato a temperatura di 25 °C.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente; se non è usato immediatamente, il tempo e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono sotto la responsabilità dell'utente e, di norma, non superano le 24 ore a (+2 - +8) °C, a meno che la ricostituzione non sia stata realizzata in condizioni asettiche controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Non congelare. Tenere al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fanhdi è fornito in flaconcini di vetro di tipo II, contenenti 250, 500, 1000 o 1500 UI di FVIII e 300, 600, 1200 o 1800 UI di VWF per flaconcino; insieme ad una siringa di vetro di tipo I, preriempita con 10 ml (per i formati da 250 UI, 500 UI e 1000 UI) o 15 ml (per il formato da 1500 UI) di acqua per preparazioni iniettabili (solvente).

Gli accessori forniti con Fanhdi per la sua ricostituzione e somministrazione sono composti da: un adattatore per flaconcino, un filtro, 2 tamponi disinfettanti e un set per infusione.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Confezione: 1 flaconcino, 1 siringa preriempita di solvente e accessori.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non usare dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

Il prodotto restante non deve mai essere usato in un secondo tempo, né conservato in frigorifero.

Per preparare la soluzione:

1. Scaldare il flaconcino e la siringa, non superando i 30 °C.
2. Inserire lo stantuffo nella siringa contenente il solvente.
3. Estrarre il filtro dal suo involucro. Rimuovere il tappo dal connettore della siringa e collegarla al filtro.
4. Estrarre l'adattatore per flaconcino dal suo involucro e collegarlo al filtro sulla siringa.
5. Rimuovere la protezione in plastica dal flaconcino e pulire il tappo coi tamponi disinfettanti forniti.
6. Perforare il tappo del flaconcino con l'ago dell'adattatore.
7. Trasferire tutto il solvente dalla siringa al flaconcino.
8. Ruotare il flaconcino senza agitare, fino a che tutto il prodotto non si è disciolto. Trattandosi di una soluzione per uso parenterale, non usare il prodotto se non si è disciolto completamente o se sono visibili delle particelle.
9. Separare velocemente la siringa col filtro dal flaconcino con l'adattatore, in modo da eliminare il vuoto.
10. Col flaconcino in alto, aspirare la soluzione all'interno della siringa.
11. Preparare il sito d'iniezione, sconnettere la siringa e iniettare il prodotto usando il set con ago a farfalla fornito. La velocità d'iniezione deve essere di 3 ml/min in vena e comunque mai sopra i 10 ml/min, per evitare reazioni vasomotorie.

Non riutilizzare i set di somministrazione.

È importante utilizzare il set di infusione fornito con il medicinale. Nel caso in cui vengano utilizzati altri sistemi medicali di infusione, deve essere verificata la compatibilità di tali sistemi con la siringa

preriempta. Gli adattatori devono essere utilizzati in caso di necessità per garantire la corretta somministrazione del prodotto.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

La soluzione deve risultare limpida o leggermente opalescente. Non usare soluzioni torbide o che presentano depositi.

Prima della somministrazione i prodotti ricostituiti devono essere ispezionati visivamente per la presenza di particelle o per alterazioni di colore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Instituto Grifols, S.A.

Can Guasc, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona – SPAGNA

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Fanhdi 250 UI+300 UI /10 ml

polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempta con 10 ml di solvente + accessori

AIC n°: 033866043

Fanhdi 500 UI+600 UI/10 ml

polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempta con 10 ml di solvente + accessori

AIC n°: 033866056

Fanhdi 1000 UI+1200 UI/10 ml

polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempta con 10 ml di solvente + accessori

AIC n°: 033866068

Fanhdi 1500 UI+1800 UI/15 ml

polvere e solvente per soluzione per infusione

1 flaconcino di polvere + 1 siringa preriempta con 15 ml di solvente + accessori

AIC n°: 033866070

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione Fanhdi 250, 500, 1000 UI:
8 giugno 1999.

Data del rinnovo più recente Fanhdi 250, 500, 1000 UI:
8 giugno 2009

Data della prima autorizzazione Fanhdi 1500 UI:
17 giugno 2011

Data del rinnovo più recente Fanhdi 1500 UI:
6 luglio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

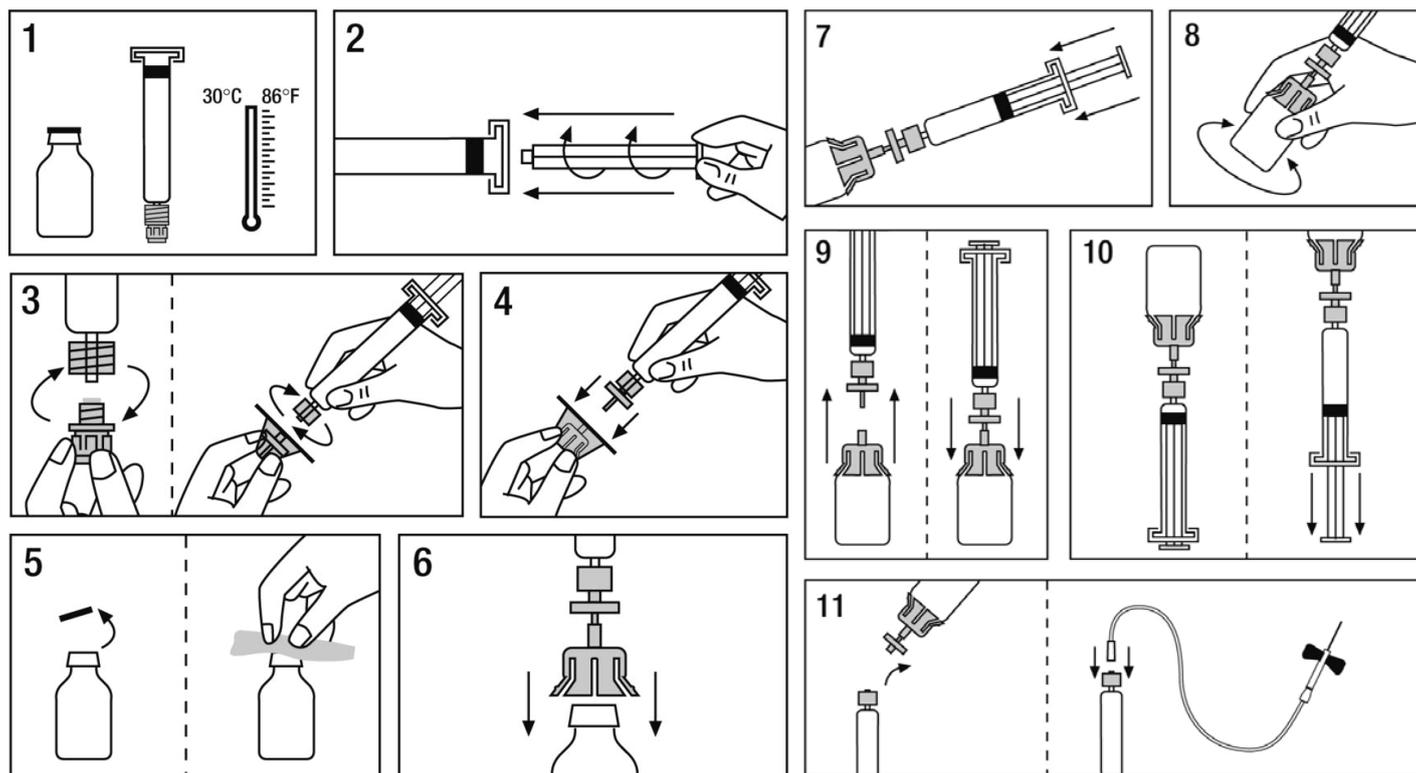
22 Febbraio 2018

AIC n.	CONFEZIONE	CLASSE DI DISPENSAZIONE	CLASSIFICAZIONE DEL MEDICINALE AI FINI DELLA FORNITURA	PREZZO DI VENDITA ex-factory - IVA esclusa (€)	PREZZO DI VENDITA al pubblico - IVA inclusa (€)
033866043	250 U.I.	A	RR*	117,38**	193,72
033866056	500 U.I.	A	RR*	238,04**	392,87
033866068	1000 U.I.	A	RR*	467,61**	771,74
033866070	1500 U.I.	A	RR*	701,41**	1157,61

*Medicinale soggetto a prescrizione medica

**Prezzo massimo di cessione alle strutture pubbliche: come da accordi negoziali.

ISTRUZIONI PER L'USO (VEDI PUNTO 6.6)



Cod. I. FAN020108

GRIFOLS

Instituto Grifols S.A.
 Can Guasch, 2
 08150 Parets del Vallès
 Barcelona, SPAIN
 Tel. (34) 935 710 100
 www.grifols.com

Grifols Italia S.p.A.
 V.le E. Forlanini, 23
 20134 Milano
 Tel. (39) 02 25542300
 Fax (39) 02 25542301
 italia@grifols.com