

**Anexo A**  
**Folha de rosto para a bula**

**FANHDI**

**Grifols Brasil Ltda.**  
**Pó liófilo injetável**  
**250 UI, 500 UI, 1000 UI, 1500 UI**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

- Em raras ocasiões observaram-se reações alérgicas ou anafiláticas;
- São raros os casos em que se observou aumento da temperatura;
- Desenvolvimento de anticorpos contra o fator VIII;
- Apesar do baixo conteúdo em isoaglutininas, existe algum risco de hemólise intravascular;
- Não é possível excluir-se totalmente a transmissão de agentes infecciosos (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

A frequência foi determinada utilizando o seguinte critério:

Não existem dados robustos sobre a frequência dos efeitos indesejáveis dos ensaios clínicos e experiência pós-comercialização. Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em "www.anvisa.com.br", ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 10. SUPERDOSE

Não se conhecem suas consequências, visto que não foram descritos casos de superdosagem.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 709 2444, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.**

## PARTE III - DIZERES LEGAIS

Registro MS: 1.3641.0003.003-4 - 250 UI

Registro MS: 1.3641.0003.002-6 - 500 UI

Registro MS: 1.3641.0003.001-8 - 1000 UI

Registro MS: 1.3641.0003.004-2 - 1500 UI

Responsável técnico: Luiz C. de Almeida CRF/PR: 012968

Fabricado por:

**Instituto Grifols, S.A.**

Can Guasch, 2 - Parets del Vallès

08150 Barcelona - ESPANHA

Importado e Distribuído por:

**Grifols Brasil, Ltda.**

Rua Umuarama, 263 - Vila Pernetá

83325-000 - Pinhais - PR

Cond. Portal da Serra

CGC: 02513899/0001-71

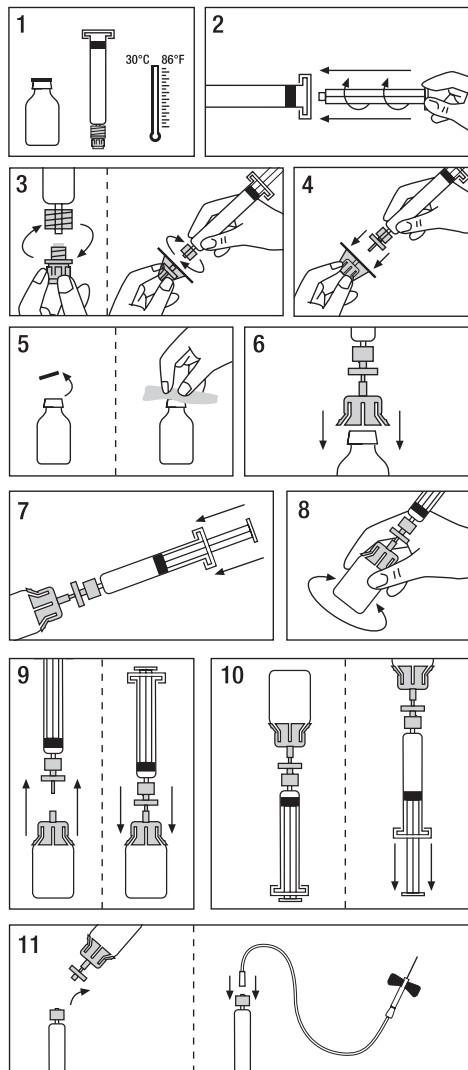
SAC: 0800 709 2444

**Uso restrito a hospitais**

**Uso profissional**

**Venda sob prescrição médica**

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 20/12/2010



# GRIFOLS

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

**Fanhdi®**  
**250, 500, 1000 e 1500 UI**

## PARTE I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GRIFOLS BRASIL, LTDA.

**Fanhdi® 250, 500, 1000 e 1500 UI**

FATOR VIII

## Formas farmacêuticas e apresentações:

Apresentado em frasco com injetável liofilizado com 250, 500, 1000 ou 1500 UI de fator VIII + seringa pré-carregada com diluente de 10 ml para as apresentações de 250, 500 e 1000 UI ou 15 ml para a apresentação de 1500 UI.

Composição:

- Princípio ativo:

Fator VIII	250 UI	500 UI	1000 UI	1500 UI
(Proteínas totais	≤ 90 mg	≤ 90 mg	≤ 90 mg	≤ 135 mg)

- Excipientes:

Albumina Humana

Arginina

Histidina

Água para injeção	10 ml	10 ml	10 ml	15 ml
-------------------	-------	-------	-------	-------

Administração:

Endovenosa

USO PEDIÁTRICO E ADULTO

## PARTE II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

Prevenção e controle de hemorragias em pacientes com déficit moderado ou grave de fator VIII devido à hemofilia A.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Não procede.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Fanhdi® é um concentrado liofilizado de FVIII altamente puro e estável, obtido a partir de plasma humano mediante um processo de purificação contínuo, que consiste em uma precipitação com polietilenoglicol (PEG) seguido de uma cromatografia de afinidade e de precipitações com cloreto de sódio e glicina.

O produto em seu envase final apresenta uma atividade específica de no mínimo 2,5 a 10 UI/mg de proteína dependendo de suas apresentações (250, 500, 1000 ou 1500 UI).

A atividade específica, excluindo o estabilizante natural FVW e a albumina, é superior a 1000 UI/mg de proteínas.

O processo de obtenção utilizado na produção de Fanhdi® foi validado para inativação/eliminação viral, utilizando HIV e vírus modelo para vírus com e sem cápsula.

Foram estudadas duas etapas específicas de inativação: o tratamento com tri-n-butilfosfato (TNBP) e Tween 80 e o tratamento térmico a 81 ± 1 °C durante 72 - 74 horas e duas etapas do processo para a eliminação/inativação: precipitação com polietilenoglicol e cromatografia de afinidade, resultando, em conjunto, em um bom nível de eliminação/inativação viral.

O fator VIII é uma proteína plasmática formada por duas subunidades com funções fisiológicas, propriedades bioquímicas e controle genético diferentes: Fator VIII coagulante (FVIII:C);



fator VIII Von Willebrand (FVIII:FVW). O FVIII:C é o responsável da ação coagulante do plasma. Sua atividade está muito reduzida na hemofilia A, com o qual se faz necessária uma terapia de reposição. O FVIII:FVW favorece a adesão de plaquetas ao endotélio vascular e desempenha um papel importante na agregação plaquetária. Alterações funcionais deste fator dão lugar à hemorragia e complicações trombóticas (enfermidade de Von Willebrand).

A ação farmacológica do FVIII é amplamente apoiada pela bibliografia publicada sobre este tema.

O fator VIII/FVW é uma glicoproteína multimérica formada por diferentes unidades polipeptídicas, de elevado peso molecular e corresponde a uma  $\alpha 2$ -globulina. Um dos seus componentes é o fator VIII:C com um peso molecular aproximado de 270.000.

O fator VIII:C é essencial no processo de coagulação sanguínea e sua ação tem através de via intrínseca, dando lugar finalmente ao ativador da protrombina ou protrombinase.

O Fanhdi® é administrado via intravenosa. Uma vez injetado, sua distribuição, metabolismo e eliminação seguem um modelo bicompartimental.

O valor da meia-vida biológica do Fator VIII é normalmente de 12 horas.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Utilizar com precaução em pacientes com reações alérgicas conhecidas aos componentes da preparação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

No caso de aparecerem reações alérgicas ou anafiláticas, deverá suspender-se imediatamente a infusão (devem-se seguir os procedimentos do tratamento de choque).

Após a administração repetida de concentrados de fator VIII humano, o nível de inibidores no plasma deve ser determinado.

As medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção dos doadores, a realização de provas de detecção para as doações individuais e das mesclas de plasma para marcadores específicos de infecção, e a inclusão de etapas de fabricação eficazes para a inativação/eliminação de vírus. Apesar destas medidas, caso sejam administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos, não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos. Isso é aplicável também aos vírus desconhecidos ou emergentes e a outros patógenos.

As medidas adotadas são consideradas eficazes para os vírus encapsulados como o VIH, VHB e VHC, e para o vírus não encapsulado da hepatite A. As medidas tomadas podem ter um valor limitado para vírus não encapsulados tais como o parvovírus B19.

A infecção por parvovírus B19 pode ser grave para uma mulher grávida (infecção fetal) e para sujeitos com imunodeficiência ou com uma produção aumentada de hemácias (exemplo: com anemia hemolítica).

Recomenda-se a vacinação apropriada (hepatite A e B) para os pacientes que recebam regularmente concentrados de fator VIII obtidos de plasma humano.

Cada vez que se administra Fanhdi® a um paciente, recomenda-se indicar o nome e o número de lote do medicamento para se manter um vínculo entre o paciente e o lote do medicamento.

Gravidez e lactação

Não se demonstrou a inocuidade deste produto para o seu uso durante a gestação através de ensaios clínicos controlados.

Os estudos em animais são insuficientes para assegurar a segurança com respeito à reprodução, desenvolvimento do embrião ou feto, curso da gestação e desenvolvimento peri e pós-natal. Portanto,

durante a gestação e o aleitamento pode-se utilizar os concentrados de fator VIII unicamente se forem explicitamente necessários.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram descritas.

Incompatibilidades

Fanhdi® não deve ser misturado a outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este produto é válido por um período de até 3 (três) anos após sua data de fabricação desde que conservado adequadamente como descrito na embalagem.

Conservar a temperatura não superior a 30 °C.

Não congelar.

Após a reconstituição o produto é estável química e fisicamente durante 12 horas a 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja utilizado imediatamente, o tempo e as condições de conservação antes de seu uso são responsabilidade do usuário e, normalmente não será mais que 24 horas à 2 °C - 8 °C, a menos que a reconstituição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Em nenhuma hipótese, a fração não utilizada poderá ser aproveitada, nem mesmo se guardada sob refrigeração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance e da visão das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O produto deve ser levado à temperatura ambiente (sem ultrapassar os 30 °C) antes de sua administração. Administre Fanhdi® unicamente por via intravenosa. A velocidade de administração não deve ultrapassar os 10 ml/min.

Cada frasco de Fanhdi® vai acompanhado da seringa pré-carregada com diluente e dos acessórios necessários para sua reconstituição e administração: microfiltro, 2 toalhas com álcool, adaptador de frasco e equipo de infusão.

Preparação da solução:

1. Aquecer o frasco e a seringa de dissolvente sem ultrapassar os 30 °C.
2. Acoplar o êmbolo à seringa de dissolvente.
3. Remover o lacre do filtro da embalagem. Remover o protetor da ponta da seringa do dissolvente e acoplá-la ao filtro.
4. Remover o lacre do adaptador do frasco e acoplá-lo ao conjunto seringa/filtro.
5. Remover o lacre do frasco, desinfetando a tampa com o lenço anti-séptico.
6. Introduzir o perfurador do adaptador no frasco.
7. Transferir todo o dissolvente da seringa para o frasco.
8. Agitar o frasco através de giros suaves até a total dissolução. Como todos os produtos de administração parenteral, não utilizar se a dissolução for incompleta ou apresentar partículas.
9. Separar o conjunto filtro/seringa do restante momentaneamente a fim de remover o vácuo.
10. Inverter o frasco e aspirar o conteúdo para a seringa.
11. Preparar o local da injeção no paciente, separar a seringa do restante e injetar o produto utilizando a agulha borboleta com cânula fornecida ou com uma agulha estéril a uma velocidade de 3 ml/min por via intravenosa. A velocidade de administração não deve ultrapassar os 10 ml/min a fim de evitar reações vasomotoras.

Não reutilizar os equipos de administração.

A dose e a duração do tratamento com Fanhdi® deve ajustar-se às necessidades individuais de cada paciente.

A dose necessária pode ser calculada utilizando-se a seguinte fórmula como guia:

“Nº de unidades de fator VIII requeridas (UI) = Peso corporal (Kg) x Aumento desejado de FVIII (%) x 0,5 ”

Este cálculo está baseado no fato de que 1 UI de FVIII por kg de peso corporal aumenta a atividade plasmática de FVIII em aproximadamente 2% (ou seja: são necessários 0,5 UI/kg peso para aumentar em 1% o nível de FVIII no plasma).

Os níveis de FVIII plasmáticos do paciente devem ser determinados e monitorizados durante o tratamento com Fanhdi®. Isto é particularmente importante no caso de intervenções cirúrgicas.

Tipo de hemorragia	Nível plasmático de atividade de FVIII terapeuticamente necessário	Período durante o qual é necessário manter tal nível plasmático de atividade de FVIII
- Hemorragias menores: - Hemorragias em articulações	30%	Pelo menos 1 dia, dependendo da gravidade da hemorragia
- Hemorragias maiores: - Hemorragias em músculos - Extrações dentárias - Traumatismo craniano leve - Intervenções cirúrgicas menores - Hemorragias na cavidade bucal	40 - 50%	3 - 4 dias ou até alcançar uma recuperação adequada
- Hemorragias que representam risco de vida: - Intervenções cirúrgicas maiores - Hemorragias gastrintestinais - Hemorragias intracranianas, intraabdominais ou intratorácicas - Fraturas	60 - 100%	Tratamento durante 7 dias. A partir de então, terapia durante pelo menos outros 7 dias

Pacientes com inibidores:

Se o fator VIII plasmático não alcançar os níveis esperados no paciente, ou se não for possível controlar a hemorragia após uma dose adequada, deve-se suspeitar da presença de um inibidor.

Os hemofílicos com anticorpos contra o fator VIII (inibidores) requerem uma terapia específica.

Pode-se obter imunotolerância mediante o tratamento com o concentrado de fator VIII de coagulação do plasma humano.

Profilaxia:

Para a profilaxia a longo prazo de hemorragias em pacientes com hemofilia A grave, deve-se administrar Fanhdi® em doses de 10 - 50 UI/kg, em intervalos de 2 - 3 dias. Em alguns casos, especialmente em pacientes jovens, podem ser necessários intervalos mais curtos ou doses maiores.

## Anexo B

### Histórico de Alteração da Bula

[illegible]