

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Riastap 1 g prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Riastap je na voljo v obliki praška za raztopino za injiciranje ali infundiranje, ki vsebuje 1 g humanega fibrinogena na vialo.

Po rekonstituciji s 50 ml vode za injekcije zdravilo vsebuje približno 20 mg/ml humanega fibrinogena.

Vsebnost koagulirajočega fibrinogena je določena skladno z Monografijo Evropske farmakopeje za humani fibrinogen.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Natrij do 164 mg (7,1 mmol) na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
Bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje krvavitve pri bolnikih s prirojeno hipo- ali afibrinogenemijo z nagnjenostjo h krvavitvam.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika z izkušnjami pri zdravljenju motenj koagulacije.

Odmerjanje

Odmerjanje in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od resnosti motnje, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Za izračun posameznega odmerka moramo ugotoviti (funkcionalno) raven fibrinogena, količino zdravila in pogostnost dajanja moramo določiti za vsakega bolnika posebej in temelji naj na rednem merjenju ravni fibrinogena v plazmi in stalnem spremljanju kliničnega stanja bolnika ter drugih uporabljenih nadomestnih zdravljenjih.

Običajna raven fibrinogena v plazmi je v razponu 1,5 - 4,5 g/l. Kritična raven fibrinogena v plazmi, pod katero se lahko pojavijo krvavitve, je približno 0,5 - 1,0 g/l. V primeru velikega kirurškega posega je potrebno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja s koagulacijskim testom.

Začetni odmerek

Če raven fibrinogena pri bolniku ni znana, je priporočeni odmerek 70 mg na kg telesne mase (TM), ki ga damo intravensko.

Nadaljnji odmerek

Ciljno raven (1 g/l) za manjše dogodke (npr. epistaksa, intramuskularna krvavitev ali menoragija) je treba vzdrževati vsaj tri dni. Ciljno raven (1,5 g/l) za velike dogodke (npr. poškodbe glave ali intrakranialne krvavitve) je treba vzdrževati sedem dni.

$$\text{Odmerek fibrinogena (mg/kg telesne mase)} = \frac{\text{ciljna raven (g/l)} - \text{izmerjena raven (g/l)}}{0,017 \text{ (g/l na mg/kg telesne mase)}}$$

Odmerjanje pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih

Za odmerjanje zdravila Riastap pri otrocih so na voljo omejeni podatki iz kliničnih študij. Na podlagi teh študij kot tudi dolgoletnih kliničnih izkušenj z zdravili s fibrinogenom je priporočeno odmerjanje pri zdravljenju otrok enako kot pri odraslih.

Način uporabe

intravensko infundiranje ali injiciranje

Zdravilo Riastap pripravite, kot je opisano v poglavju 6.6. Rekonstituirano zdravilo pred uporabo segrejte na sobno ali telesno temperaturo, nato počasi injicirajte ali infundirajte s hitrostjo, udobno za bolnika. Hitrost injiciranja ali infundiranja naj ne presega 5 ml na minuto.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Obstaja tveganje za nastanek tromboze pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem, ki se zdravijo s koncentratom humanega fibrinogena, zlasti pri visokih odmerkih ali ponavljajočem odmerjanju. Bolnike, ki so prejeli koncentrat humanega fibrinogena, moramo natančno opazovati glede znakov ali simptomov tromboze.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi koronarno srčno bolezen ali miokardni infarkt, pri bolnikih z boleznijo jeter, pri bolnikih med in po kirurškem posegu, pri novorojenčkih ali pri bolnikih s tveganjem za trombembolične dogodke ali diseminirano intravaskularno koagulacijo, je treba pretehtati možne koristi zdravljenja s koncentratom humanega fibrinogena iz plazme glede na tveganje za trombembolične zaplete. Potrebna je previdnost in skrbno spremljanje.

Če pride do alergijske reakcije ali reakcije anafilaktičnega tipa, je treba nemudoma prekiniti injiciranje/infundiranje. V primeru šoka je treba izvesti standardne ukrepe za zdravljenje šoka.

Pri nadomestnem zdravljenju s koagulacijskimi faktorji pri drugih prirojenih motnjah so opazili reakcije protiteles, vendar za fibrinogen trenutno ni nobenih podatkov.

Zdravilo Riastap vsebuje do 164 mg (7,1 mmol) natrija na vialo. Če je uporabljen priporočeni začetni odmerek 70 mg/kg telesne mase to ustreza 11,5 mg (0,5 mmol) natrija na kg bolnikove telesne mase. To je potrebno upoštevati pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Varnost pred virusi

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki jih povzroča uporaba zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro darovalcev, presejalno testiranje posameznih vzorcev darovane krvi in zbirov plazme glede specifičnih pokazateljev okužbe ter vključevanje učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo/odstranjanje virusov. Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za neznane in nove viruse ter druge patogene.

Uvedeni ukrepi so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so HIV, HBV in HCV ter proti virusoma brez ovojnice HAV in parvovirusu B19.

Pri bolnikih, ki redno ali večkrat prejemajo zdravila pridobljena iz človeške plazme, razmislimo o ustreznem cepljenju (proti hepatitisu A in hepatitisu B).

Vsakokrat, ko damo bolniku zdravilo Riastap, moramo zabeležiti ime in serijo zdravila, da tako vzdržujemo povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Niso znani primeri medsebojnega delovanja med koncentratom humanega fibrinogena iz plazme in drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Z zdravilom Riastap niso bile opravljene študije razmnoževanja pri živalih (glejte poglavje 5.3). Ker je učinkovina humanega izvora, se razgradi na enak način kot bolnikove lastne beljakovine. Ni pričakovati, da bi te fiziološke komponente človeške krvi povzročile neželene učinke na razmnoževanje ali na plod.

Varnost uporabe zdravila Riastap pri človeški nosečnosti ni bila ugotovljena v nadzorovanih kliničnih študijah.

Klinične izkušnje s koncentratom fibrinogena pri zdravljenju porodnih komplikacij nakazujejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali zdravje ploda ali novorojenčka.

Dojenje

Ni znano, če se zdravilo Riastap izloča v materino mleko. Uporaba zdravila Riastap pri ženskah, ki dojijo, ni bila raziskana v kliničnih študijah.

Tveganja za doječega otroka ne moremo izključiti. Treba se je odločiti, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti zdravljenje z zdravilom Riastap oz. sploh ne začeti, pri čemer naj se upošteva koristi dojenja za otroka v primerjavi s koristmi terapije za mater.

Plodnost

Na voljo ni podatkov o plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev

Zdravilo Riastap nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Tabela združuje neželene učinke opažene pri kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila. V tabeli navedene pogostnosti temeljijo na združenih analizah dveh s placebom kontroliranih kliničnih preskušanjih, izvedenih pri operaciji aorte z ali brez drugih kirurških posegov, ki sta bili sponzorirani s strani družbe, [BI3023-2002 (N=61) in BI3023_3002 (N=152)] in so navedene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$). Za spontana poročila o neželenih učinkih v obdobju trženja zdravila je določena neznana pogostnost.

Glede na dejstvo, da sta bili preskušanja izvedeni le na ozki populaciji operacij aorte, opažene stopnje pogostnosti v teh preskušanjih morda ne odražajo stopnje pogostnosti opažene v klinični praksi in so neznane za postavitev v kliničnem okolju izven obravnavane indikacije.

| MedDRA organski sistemi | Neželeni učinki | Pogostnost (pri operaciji aorte z ali brez drugih kirurških posegov) |
|---|---|--|
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | pireksija | zelo pogosti |
| Bolezni imunskega sistema | anafilaktične reakcije (vključno z anafilaktičnim šokom) | občasni |
| | alergijske reakcije (vključno z generalizirano koprivnico, izpuščajem, dispnejo, tahikardijo, navzeo, bruhanjem, mrzlico, pireksijo, bolečinami v prsih, kašljem, padcem krvnega tlaka) | neznana pogostnost |
| Žilne bolezni | trombembolični dogodki (glejte poglavje 4.4)* | pogosti** |

* Posamezni primeri so bili smrtni.

** Na osnovi rezultatov iz dveh kliničnih preskušanj (operacija aorte z ali brez drugih kirurških posegov), je bila združena stopnja pogostnosti tromboemboličnih dogodkov pri zdravljenih osebah s fibrinogenom (N=8; 7,4%) nižja v primerjavi s placebom (N=11; 10,4%).

Za podatke o varnosti glede prenosljivih povzročiteljev, glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Da se izognemo prevelikemu odmerjanju, je med zdravljenjem potrebno redno spremljati raven fibrinogena v plazmi (glejte poglavje 4.4).

V primeru prevelikega odmerjanja je tveganje za razvoj trombemboličnih zapletov povečano.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, humani fibrinogen
Oznaka ATC: B02BB01.

Humani fibrinogen (koagulacijski faktor I) se v prisotnosti trombina, aktiviranega koagulacijskega faktorja XIII (F XIIIa) in kalcijevih ionov pretvori v stabilen in elastičen tridimenzionalni fibrinski hemostatični strdek.

Uporaba koncentrata humanega fibrinogena povzroči povišanje ravni fibrinogena v plazmi in lahko začasno popravi motnjo koagulacije pri bolnikih s pomanjkanjem fibrinogena.

V ključni študiji II. faze so ocenjevali uporabo enkratnih odmerkov PK (glejte poglavje 5.2 Farmakokinetične lastnosti) ter na podlagi maksimalne čvrstosti strdka (MCF - maximum clot firmness), ki je bila opazovani dogodek, pridobili podatke o učinkovitosti in varnosti. Pri vsakem posamezniku so določili MCF pred (izhodišče) in eno uro po enkratnem odmerku 70 mg/kg telesne mase zdravila Riastap. Izkazalo se je, da zdravilo Riastap učinkovito povečuje čvrstost strdka pri bolnikih s prirojenim pomanjkanjem fibrinogena (afibrinogenemija), merjeno s tromboelastometrijo. Hemostatsko učinkovitost pri akutnih krvavitvah in njeno povezavo z MCF trenutno preučujejo v postmarketinški študiji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Humani fibrinogen je običajna sestavina humane plazme in deluje podobno kot endogeni fibrinogen. V plazmi je biološki razpolovni čas fibrinogena 3 do 4 dni. Zdravilo Riastap se pri razgradnji obnaša kot endogeni fibrinogen.

Zdravilo se daje intravensko in je takoj biološko uporabno v plazemski koncentraciji, ki je sorazmerna danemu odmerku.

S farmakinetičnimi študijami so ocenili farmakokinetiko enkratnega odmerka pred in po dajanju koncentrata humanega fibrinogena bolnikom z afibrinogenemijo. Ta prospektivna, odprta, nekontrolirana, multicentrična študija je zajela 5 žensk in 10 moških, starih od 8 do 61 let (2 otroka, 3 mladoletniki, 10 odraslih). Mediani odmerki je bil 77 mg/kg telesne mase (razpon 76,6 – 77,4 mg/kg).

Za ugotovitev aktivnosti fibrinogena na začetku in do 14 dni po zaključeni infuziji so kri vzorčili pri 15 bolnikih (14 merljivih). Dodatno so iz vrednosti, ki so bile pridobljene do 4 ure po infuziji, določili prirast *in vivo* povrnitve aktivnosti encimov (IVR – *in vivo* recovery), definiran kot maksimalno povečanje ravni fibrinogena v plazmi na mg/kg telesne mase. Mediani prirast IVR je bil 1,7 (razpon 1,30-2,73) mg/dl na mg/kg telesne mase. Farmakokinetični rezultati so na voljo v naslednji preglednici.

Farmakokinetični rezultati za aktivnost fibrinogena

| parameter (n=14) | povprečje ± SD | mediana (razpon) |
|-----------------------------------|----------------|----------------------|
| $t_{1/2}$ [h] | 78,7 ± 18,13 | 77,1 (55,73-117,26) |
| C_{max} [g/l] | 1,4 ± 0,27 | 1,3 (1,00-2,10) |
| AUC za odmerek 70 mg/kg [h•mg/ml] | 124,3 ± 24,16 | 126,8 (81,73-156,40) |
| Ekstrapolirani del AUC [%] | 8,4 ± 1,72 | 7,8 (6,13-12,14) |
| Cl [ml/h/kg] | 0,59 ± 0,13 | 0,55 (0,45-0,86) |
| MRT [h] | 92,8 ± 20,11 | 85,9 (66,14-126,44) |
| V_{ss} [ml/kg] | 52,7 ± 7,48 | 52,7 (36,22-67,67) |
| IVR [mg/dl na mg/kg telesne mase] | 1,8 ± 0,35 | 1,7 (1,30-2,73) |

$t_{1/2}$ = končni razpolovni čas izločanja

h = ura

C_{max} = maksimalna koncentracija v obdobju 4 ur

AUC = površina pod krivuljo (area under the curve)

Cl = očištek (clearance)

MRT = srednji čas zadrževanja (mean residence time)

V_{ss} = volumen porazdelitve v dinamičnem ravnovesju

SD = standardni odklon (standard deviation)

IVR = *in vivo* povrnitev aktivnosti encimov (*in vivo* recovery)

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti posameznih odmerkov in farmakološke varnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predklinične študije s ponavljajočim dajanjem odmerkov (kronična toksičnost, kancerogenost in mutagenost) v običajnih živalskih modelih smiselno niso izvedljive zaradi nastanka protiteles po uporabi heterolognih človeških beljakovin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

humani albumin

L-argininijev klorid

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

natrijev klorid

natrijev citrat

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, topili in vehikli razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Za intravensko dajanje rekonstituirane raztopine pri sobni temperaturi priporočamo uporabo standardnega infuzijskega seta.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po rekonstituciji so fizikalno-kemijsko stabilnost dokazali za 8 ur pri sobni temperaturi (maks. 25°C). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če

rekonstituiranega zdravila ne damo takoj, čas shranjevanja pri sobni temperaturi (maks. 25°C) ne sme presegati 8 ur. Pripravljenega zdravila ne smemo shranjevati v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Viala iz brezbarvnega stekla, tip II po Ph. Eur., zaprta z zamaškom brez lateksa (bromobutilna guma), aluminijasto zaporko in plastično okroglo ploščico.

Pakiranje z 1 g (slika 1):

1. Ena viala vsebuje 1 g humanega fibrinogena
2. Filter: filter za injekcijske brizge Pall®
3. Igla za prenos: igla za prenos Mini-Spike®



Slika 1

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna navodila

- Rekonstitucijo in odvzem zdravila iz viala izvajajte pod aseptičnimi pogoji.
- Rekonstituirano zdravilo je treba pred uporabo vizualno pregledati, če so prisotni delci ali sprememba barve.
- Raztopina mora biti skoraj brezbarvna do rumenkasta, bistra do nekoliko opalescentna in z nevtralnimi pH. Motnih raztopin ali raztopin, ki vsebujejo delce, ne uporabite.

Rekonstitucija

- Vehikel in prašek v neodprtih vialah segrejte na sobno ali telesno temperaturo (do 37 °C).
- Zdravilo Riastap rekonstituirajte z vodo za injekcije (50 ml, ni priloženo).
- Pred začetkom rekonstitucije zdravila si umijte roke ali uporabite rokavice.
- Odstranite zaporko z viala zdravila Riastap, da razkrijete srednji del infuzijskega zamaška.
- Površino infuzijskega zamaška obrišite z aseptično raztopino in pustite, da se posuši.
- Vehikel prenesite v vialo z uporabo primerne priprave za prenos. Zagotovite popolno omočenje praška.
- Nežno vrtite vialo, dokler prašek ni popolnoma raztopljen in je raztopina pripravljena za uporabo. Izognite se močnemu mešanju, ki povzroči nastanek pene. Na splošno se prašek raztopi v približno 5 minutah. Ne sme trajati več kot 15 minut, da se popolnoma raztopi.
- Odprite plastični pretisni omot z iglo za prenos (igla za prenos Mini-Spike®), ki je priložen zdravilu Riastap (slika 2).



Slika 2

- Izvlecite priloženo iglo za prenos iz omota in jo vstavite v zamašek vial z rekonstituiranim zdravilom (slika 3).



Slika 3

- Ko je igla za prenos nameščena, odstranite zaporko in pazite, da se ne boste dotaknili izpostavljenih površin.
- Odprite pretisni omot s filtrom (filter za injekcijsko brizgo Pall®), ki je priložen zdravilu Riastap (slika 4).



Slika 4

- Privijte injekcijsko brizgo na filter (slika 5).



Slika 5

- Injekcijsko brizgo z nameščenim filtrom privijte na iglo za prenos (slika 6).



Slika 6

- Potegnite rekonstituirano zdravilo v injekcijsko brizgo (slika 7).



Slika 7

- Po končanem prenosu **odstranite filter, iglo za prenos in prazno vialo z injekcijske brizge**, jih ustrezno zavržite in nadaljujte z apliciranjem kot običajno.
- Rekonstituirano zdravilo je treba dati takoj, z ločeno injekcijo/infuzijsko linijo.
- Bodite pozorni, da kri ne vstopi v injekcijsko brizgo, napolnjeno z zdravilom.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01348/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 6. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 23. 7. 2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

14. 9. 2024