

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Riastap

1 g

Prášok na injekčný / infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Riastap je vo forme prášku na injekčný alebo infúzny roztok s obsahom 1 g ľudského fibrinogénu v jednej injekčnej liekovke.

Po rekonštitúcii s 50 ml vody na injekciu obsahuje 1 ml približne 20 mg ľudského fibrinogénu.

Kvantitatívne stanovenie koagulovateľného fibrinogénu pre ľudský fibrinogén je podľa Európskeho liekopisu.

Pomocné látky:

Sodík najviac 164 mg (7,1 mmol) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6,1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný / infúzny roztok

Biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba a prevencia krvácania u pacientov s vrodeným nedostatkom fibrinogénu (hypo alebo afibrinogénia).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou tohto ochorenia.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej liečby závisia od závažnosti ochorenia, miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Pre výpočet individuálnej dávky sa stanoví hladina fibrinogénu (funkčného). Množstvo a frekvencia podávania sa určí individuálne pre každého pacienta na základe pravidelného stanovenia hladín plazmatického fibrinogénu použitej substitučnej terapie a kontinuálneho sledovania klinického stavu pacienta.

Normálna hladina plazmatického fibrinogénu je v rozmedzí 1,5 - 4,5 g/l. Kritická hladina fibrinogénu v plazme, pri ktorej sa môže objaviť krvácanie, je približne 0,5 - 1,0 g/l. Pri závažných chirurgických zákrokoch, má podstatný význam presné sledovanie substitučnej terapie koagulačnými testami.

Úvodná dávka

Ak nie je u pacienta stanovená hladina fibrinogénu, odporúčaná dávka je 70 mg/kg telesnej hmotnosti (BW) podaná intravenózne.

Udržiavacia dávka

Požadovaná hladina (1 g/l) pri menšom krvácaní (napr. krvácanie z nosa, intramuskulárne krvácanie, alebo bolestivá menštruácia) sa má udržiavať aspoň počas troch dní. Požadovaná hladina (1,5 g/l) pri závažnom krvácaní (napr. poranenie hlavy alebo intrakraniálne krvácanie), sa má udržiavať počas siedmich dní.

Dávka fibrinogén =
$$\frac{[\text{Požadovaná hodnota (g/l)} - \text{stanovená hodnota (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l na mg/kg telesnej hmotnosti)}}$$

Dávkovanie u novorodencov, dojčiat a detí

Údaje z klinických štúdií na dávkovanie Riastapu u detí sú obmedzené. Z týchto štúdií ako aj z dlhodobej klinickej skúsenosti s fibrinogénovými prípravkami vyplýva, že odporúčané dávkovanie pri liečbe detí sú rovnaké ako u dospelých.

Spôsob podávania

Intravenózna infúzia alebo injekcia.

Riastap rekonštituujte podľa návodu v časti 6.6. Pred podaním sa liek musí zohriať na teplotu miestnosti alebo telesnú teplotu a podáva sa injekciou alebo infúziou pomaly intravenózne s rýchlosťou, ktorá pacientovi vyhovuje. Rýchlosť injekčného alebo infúzneho podania nemá byť vyššia ako 5 ml za minútu.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s vrodeným nedostatkom, ktorí sú liečení ľudským fibrinogénovým koncentrátom, je riziko trombózy a to najmä pri vysokých dávkach alebo pri opakovanom podaní. Pacienti, ktorým bol podaný ľudský fibrinogénový koncentrát, sa majú starostlivo sledovať kvôli príznakom trombózy.

U pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca alebo infarktu myokardu, u pacientov s ochorením pečene, pacientov pred alebo po operácii, u novorodencov alebo u pacientov s rizikom tromboembolických príhod alebo diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, možný prínos liečby s ľudským plazmatickým fibrinogénovým koncentrátom musí prevážiť riziko tromboembolických komplikácií. Musia sa začať klinicky sledovať prvotné príznaky komplikácií.

Ak sa objaví reakcia alergického alebo anafylaktického typu, je nutné injekčné podanie alebo infúziu okamžite zastaviť. V prípade anafylaktického šoku, sa majú dodržať zvyčajné medicínske postupy pri liečbe šoku.

Pri substitučnej terapii koagulačnými faktormi iných vrodených deficitov, boli pozorované reakcie na protilátky, ale v súčasnosti s fibrinogénom tieto neboli pozorované.

Riastap obsahuje až 164 mg (7,1 mmol) sodíka v jednej injekčnej liekovke. Je to 11,5 mg (0,5 mmol) sodíka na kg telesnej hmotnosti pacienta, ak sa aplikuje odporúčaná počiatková dávka 70 mg / kg telesnej hmotnosti. Musí sa to zohľadniť, ak sú pacienti na diéte so zníženým obsahom sodíka.

Vírusová bezpečnosť

Medzi štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, ktoré sú následkom podávaných liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy, zahŕňajú výber darcov, kontrolu jednotlivých odberov krvi a zmiešanej plazmy zameranú na špecifické markery infekcie a zaradenie účinných výrobných krokov na inaktiváciu alebo odstránenie vírusov. Napriek opatreniam, pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy, nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekcie. Platí to aj pre akékoľvek neznáme alebo nové vírusy alebo iné patogény.

Vykonané opatrenia sú účinné proti obaleným vírusom ako je HIV, HBV a HCV a pre neobalený vírus HAV.

Prijaté opatrenia môžu mať obmedzenú hodnotu proti neobaleným vírusom, ako je parvovírus B19.

Infekcia parvovírusom B19 môže mať vážne dôsledky u gravidných žien (fetálna infekcia) a u jedincov s imunodeficienciou alebo zvýšenú tvorbu červených krviniek (napr. hemolytická anémia).

U pacientov s pravidelným a opakovaným podávaním liekov pochádzajúcich z ľudskej plazmy, sa odporúča vhodná vakcinácia proti hepatitíde (hepatitída A a hepatitída B).

Pri každom podaní Riastapu pacientovi dôrazne sa odporúča zaznamenať názov a číslo šarže lieku, aby sa udržiavalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nie sú známe žiadne interakcie koncentráту ľudskeho plazmatickeho fibrinogénu s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Reprodukčné štúdie na zvieratách neboli vykonané s Riastapom (pozri časť 5.3). Vzhľadom k tomu, že účinná látka je ľudskeho pôvodu, je katabolizovaná rovnakým spôsobom ako vlastné proteíny pacienta. Neočakáva sa, že tieto fyziologické zložky ľudskej krvi môžu spôsobiť nežiaduce účinky na reprodukciu alebo na plod.

Bezpečnosť lieku Riastap pre použitie v tehotenstve nebola v kontrolovaných klinických štúdiách stanovená.

Klinické skúsenosti s koncentrátom fibrinogénu v liečbe pôrodných komplikácií, naznačujú, že sa neočakávajú žiadne škodlivé účinky na priebeh tehotenstva alebo zdravie plodu alebo novorodenca.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Riastap vylučuje do materskeho mlieka. Použitie Riastap u dojčiacich žien v klinických štúdiách nebolo skúmané.

Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Musí byť urobené rozhodnutie, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť / zadržať terapiu Riastapom, zohľadniť prospech dojčenia dieťaťa a prínos liečby pre ženy.

Fertilita

O fertilitate nie sú žiadne údaje k dispozícii.

4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Riastap nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (ADRs)

V tabuľke sú zlúčené nežiaduce reakcie zistené v klinických skúšaníach a po skúsenostiach po uvedení lieku na trh. Frekvencie uvedené v tabuľke sú založené na spoločných analýzách z dvoch spoločnosťou sponzorovaných, placebom kontrolovaných klinických skúšaní vykonaných pri operácii aorty s ďalšími chirurgickými zákrokmi alebo bez ďalších chirurgických zákrokov [BI3023-2002(N=61) a BI3023_3002(N=152)] podľa 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 ($< 1/10\ 000$). Pre spontánne post-marketingové ADR, frekvencia podávania správ je zaradená do kategórie neznáme. S ohľadom na skutočnosť, že tieto klinické skúšaníach boli vykonané len u obmedzenej populácii pri operácii aorty, výskyt nežiaducich reakcií pozorovaný v týchto skúšaníach neodráža výskyt pozorovaný v klinickej praxi a nie je známy v klinických nastaveniach mimo študovanej indikácie.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduci účinok	Frekvencia (pri operácii aorty s ďalšími chirurgickými zákrokmi alebo bez ďalších chirurgických zákrokov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Horúčka	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktické reakcie (vrátane anafylaktického šoku)	Menej časté
	Alergické reakcie (vrátane generalizovanej žihľavky, vyrážky, dýchavičnosť, tachykardia, nevoľnosť, vracanie, zimnica, horúčka, bolesť na hrudníku, kašeľ, zníženie krvného tlaku)	Neznáme
Poruchy ciev	Tromboembolické príhody* (pozri časť 4.4)	Časté**

*Ojedinelé prípady boli smrteľné.

**Na základe výsledkov z dvoch klinických skúšaní (operácia aorty s ďalšími chirurgickými zákrokmi alebo bez ďalších chirurgických zákrokov) bol celkový výskyt tromboembolických príhod nižší u pacientov liečených fibrinogénom (N=8, 7,4%) v porovnaní s placebom (N=11, 10,4%).

Informácie o vírusovej bezpečnosti sú uvedené v časti 4.4.

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

Aby sa predišlo predávkovaniu, je indikované pravidelné monitorovanie plazmatickej hladiny fibrinogénu v priebehu liečby (pozri časť 4.2).

V prípade predávkovania je zvýšené riziko vzniku tromboembolických komplikácií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemorhagikum, ľudský fibrinogén
ATC kód: B02BB01

Ľudský fibrinogén (koagulačný faktor I), v kombinácii s trombínom, aktivovaným koagulačným faktorom XIII (F XIIIa) a vápenatými iónmi sa premení na stabilné a pružné trojrozmerné fibrínové hemostatické koagulum.

Podávanie koncentráту ľudského fibrinogénu umožňuje zvýšenie hladín fibrinogénu a dočasne upraviť poruchu koagulácie u pacientov s nedostatkom fibrinogénu.

Kľúčová štúdia fázy II hodnotila jednodávkovú PK (pozri časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti) a tiež poskytla údaje o účinnosti pomocou náhradného endpointu pre maximálnu pevnosť koagula (MCF) a bezpečnosť dát.

Pre každého pacienta, bola stanovená MCF pred (východia) a jednu hodinu po podaní jednorazovej dávky Riastapu na 70 mg/kg telesnej hmotnosti. Zistilo sa meraním pomocou thromboelastometrie, že Riastap je účinný pri zvyšovaní pevnosti koagula u pacientov s vrodeným nedostatkom fibrinogénu (afibrinogénia). Hemostatická účinnosť u akútneho krvácania a jej korelácia s MCF, sú overené v postmarketingovej štúdií.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ľudský fibrinogén je normálnou zložkou ľudskej plazmy a pôsobí ako endogénny fibrinogén. Biologický polčas fibrinogénu v plazme je 3 až 4 dni. Pri odbúravaní sa Riastap chová ako endogénny fibrinogén.

Liek sa podáva intravenózne a je ihneď dostupný v plazmatickej koncentrácii zodpovedajúcej podanej dávke.

Farmakokinetická štúdia hodnotila jednodávkovú farmakokinetiku pred a po podaní koncentrátu ľudského fibrinogénu u jedincov s afibrinogéniou. Táto prospektívna, otvorená, nekontrolovaná, multicentrická štúdia bola vykonávaná u 5 žien a 10 mužov, v rozmedzí veku 8 - 61 rokov (2 deti, 3 mladiství, 10 dospelí). Stredná dávka bola 77,0 mg / kg telesnej hmotnosti (v rozmedzí 76,6 až 77,4 mg / kg).

15 pacientom sa spravil odber krvi na stanovenie aktivity fibrinogénu na začiatku, po 14 dňoch a po ukončení infúzie (namerané hodnoty boli u 14 pacientov). Okrem toho bolo pribúdanie „*in vivo recovery*“ (IVR), definované ako maximálne zvýšenie hladiny fibrinogénu v plazme na mg/kg telesnej hmotnosti, určené od hladiny dosiahnutej do 4 hodín po infúzii. Stredné

prírastkové IVR bolo 1,7 (rozmedzie 1,30 do 2,73) mg/dl na mg/kg telesnej hmotnosti. Nasledujúca tabuľka uvádza farmakokinetické výsledky.

Farmakokinetické výsledky pre aktivitu fibrinogénu

Parameter (n=14)	Priemer ± SD	Medián (rozpätie)
$t_{1/2}$ [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 pre dávku 70 mg/kg [h•mg/ml]	124,3 ± 24,16	126,8 (81,73-156,40)
Extrapolovaná časť 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 telesnej hmotnosti]	1,8 ± 0,35	1,7 (1,30-2,73)

$t_{1/2}$ = terminálny eliminačný polčas

h = hodina

C_{max} = maximálna koncentrácia počas 4 hodín

AUC = plocha pod krivkou

Cl = klírens

MRT = priemerný retenčný čas

V_{ss} = distribučný objem v rovnovážnom stave

SD = smerodatná odchylka

IVR = in vivo recovery

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické štúdie akútnej toxicity a farmakologickej bezpečnosti nepreukázali na žiadne klinicky významné riziká bezpečnosti pre ľudí.

Predklinické štúdie s podaním opakovaných dávok (chronická toxicita, karcinogénita a mutagénita) nie je možné vykonať na konvenčných zvieracích modeloch z dôvodu vývinu protilátok na heterológne ľudské proteíny.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Ľudský albumín,
arginíniumchlorid,
hydroxid sodný (na úpravu pH),
chlorid sodný,
nátriumcitrát

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Na intravenóznú aplikáciu rekonštituovaného roztoku pri teplote miestnosti je odporúčaný štandardný infúzny set.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Fyzikálno-chemická stabilita rekonštituovaného lieku bola preukázaná počas 8 hodín pri teplote miestnosti (max. +25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po rozpustení. Ak rekonštituovaný liek nie je podaný okamžite, uchovávanie nesmie presiahnuť 8 hodín pri teplote miestnosti (max. +25 °C). Rekonštituovaný liek nesmie byť uchovávaný v chladničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke. Uchovávajúte injekčnú liekovku vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu II, podľa Ph Eur., uzavretá zátkou latex-free (brómbutylová guma), hliníkovým uzáverom a plastovým diskom.

Balenie 1 g (Obrázok 1)

1. Jedna injekčná liekovka obsahujúca 1 g ľudského fibrinogénu
2. Filter: Pall® Filter injekčnej striekačky
3. Dávkovacia ihla: Mini-Spike® Dávkovacia ihla



Obrázok 1

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné pokyny

- Rozpúšťanie a natiehnutie sa musí robiť za aseptických podmienok.
- Rekonštituovaný liek sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmeny farby.
- Roztok musí byť takmer bezfarebný až žltkastý, číry až mierne opaleskujúci a s neutrálnym pH. Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú častice.

Rekonštitúcia

- Zohrejte rozpúšťadlo a prášok v neotvorenej liekovke na teplotu miestnosti alebo telesnú teplotu (nesmie presiahnuť 37 °C).
- Riastap rekonštituujte s vodou na injekciu (50 ml, nie je súčasťou balenia).

- Pred rekonštitúciou lieku si umyte ruky alebo použite rukavice.
- Odstráňte viečko z liekovky Riastap, aby sa odkryla stredná časť infúznej zátky.
- Dezinfikujte povrch infúznej zátky antiseptickým roztokom a nechajte ju zaschnúť.
- Natiahnite rozpúšťadlo do liekovky s použitím vhodného prevodného zariadenia. Zabezpečte úplné zmáčanie prášku.
- Jemne krúžte injekčnou liekovkou, aby sa zabezpečilo rozpustenie prášku na roztok pripravený na podávanie. Vyvarujte sa trepaniu, ktoré spôsobuje tvorbu peny. Zvyčajne sa prášok rozpustí približne do 5 minút. Úplné rozpustenie nemá trvať dlhšie ako 15 minút.
- Otvorte plastový blister obsahujúci dávkovaciu ihlu (Mini-Spike® Dávkovacia ihla) dodávanú s liekom Riastap (Obrázok 2).



Obrázok 2

- Vezmite dávkovaciu ihlu a vložte do zátky injekčnej liekovky s rekonstituovaným liekom (Obrázok 3).



Obrázok 3

- Po vložení dávkovacej ihly, odstráňte viečko. Nedotýkajte sa exponovaného povrchu po odstránení viečka.
- Otvorte blister s filtrom (Pall® Filter injekčnej striekačky) dodávaným s liekom Riastap (Obrázok 4).



Obrázok 4

- Naskrutkujte striekačku na filter (Obrázok 5).



Obrázok 5

- Zaskrutkujte striekačku s namontovaným filtrom na dávkovaciu ihlu (Obrázok 6).



Obrázok 6

- Natiahnite rekonštituovaný liek do injekčnej striekačky (Obrázok 7).



Obrázok 7

- Po dokončení, **vyberte z injekčnej striekačky filter, dávkovaciu ihlu a prázdnu injekčnú liekovku**, riadne zlikvidujte a pokračujte v podávaní obvyklým spôsobom.
- Rekonštituovaný liek sa musí podať **ihneď samostatným injekčným / infúznym setom**.
- Dbajte na to, aby žiadna krv nevnikla do liekom naplnenej injekčnej striekačky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0710/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27.októbra 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 18.augusta 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024