

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Haemocomplettan P 20 mg/ml prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje fibrinogenum humanum 1 g. Po rekonstituci s 50 ml vody pro injekci přípravek obsahuje fibrinogenum humanum 20 mg/ml.

Jedna injekční lahvička obsahuje fibrinogenum humanum 2 g. Po rekonstituci se 100 ml vody pro injekci přípravek obsahuje fibrinogenum humanum 20 mg/ml.

Obsah koagulovatelného fibrinogenu je stanoven v souladu s Ph. Eur. monografií pro lidský fibrinogen (fibrinogenum humanum).

Vyrobeno z plazmy lidských dárců.

Pomocné látky se známým účinkem:
obsah sodíku až 164 mg (7,1 mmol) v 1 g fibrinogenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok
Bílý prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a profylaxe hemoragických onemocnění:

- Vrozená hypo-, dys- nebo afibrinogenemie
- Získaná hypofibrinogenemie vznikající z
 - poruch syntézy v případech závažného poškození jaterního parenchymu
 - zvýšené intravaskulární spotřeby v důsledku diseminované intravaskulární koagulace a hyperfibrinolýzy
 - zvýšené ztráty krve

Nejdůležitější klinické příznaky v souvislosti s nedostatkem fibrinogenu jsou: porodní komplikace, akutní leukémie, zejména promyelocytární leukémie, jaterní cirhóza, intoxikace, rozsáhlé zranění, hemolýza po inkompatibilní transfúzi, operační výkony, infekce, sepse, všechny formy šoku, stejně jako nádory zejména plic, slinivky břišní, dělohy a prostaty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s léčbou poruch koagulace.

Dávkování

Dávkování a délka substituční léčby závisí na závažnosti onemocnění, místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu nemocného.

Pro výpočet individuální dávky se stanoví hladina fibrinogenu (funkčního). Množství a frekvence podávání se určí individuálně pro každého pacienta na základě pravidelného stanovení hladin plazmatického fibrinogenu použité substituční terapie a kontinuálním sledováním klinického stavu pacienta a použitím jiných substitučních terapií.

Normální hladina fibrinogenu v plazmě je v rozsahu 1,5 – 4,5 g/l. Kritická hodnota fibrinogenu v plazmě, kde hrozí rozvoj krvácení, je přibližně 0,5 – 1,0 g/l.

V případě větších chirurgických zásahů je zásadní přesné monitorování substituční terapie koagulačními testy.

1. Profylaxe u pacientů s vrozenou hypo-, dys- nebo afibrinogenemií a známou tendencí ke krvácení.

Aby se zabránilo nadměrnému krvácení během chirurgických zákroků, je doporučována profylaktická léčba zvýšením hladiny fibrinogenu na 1 g/l a udržení koncentrace fibrinogenu na této úrovni až do zastavení krvácení a nad 0,5 g/l až do kompletního zhojení rány.

V případě chirurgických zákroků nebo léčby krvácení se musí dávka vypočítat takto:

Dávka (g) = [požadovaná úroveň (g/l) - základní úroveň (g/l)] x 1/17 (g/l/g/kg) x tělesná hmotnost (kg).

Následné dávkování (dávky a četnost injekcí) by mělo být upraveno na základě klinického stavu pacienta a výsledků laboratorního vyšetření.

Biologický poločas fibrinogenu je 3-4 dny. Tak při absenci spotřeby není obvykle opakovaná léčba lidským fibrinogenem nutná. Vzhledem k tomu, že dojde k akumulaci v případě opakovaného podávání při profylaxi, dávka a frekvence se určí v závislosti na terapeutickém cíli lékaře pro konkrétního pacienta.

2. Léčba krvácení

Dospělí

Zpravidla se podává nejprve 1-2 g při následujících infuzích, jak je požadováno.

V případě závažného krvácení, tj. porodnického užití / odtržení placenty, může být vyžadováno velké množství fibrinogenu (4 - 8 g).

Děti

Dávkování by mělo být určeno podle tělesné hmotnosti a klinického stavu, ale je obvykle 20-30 mg/kg.

Způsob podání

Intravenózní infuze nebo injekce.

Návod na rekonstituci Haemocomplettanu je uveden v bodu 6.6.

Rekonstituovaný roztok se před podáním musí zahřát na pokojovou nebo tělesnou teplotu, potom injekční nebo infuzní podání musí být pomalé, aby jeho rychlost plně vyhovovala požadavku pacienta. Rychlost podání injekce nebo infuze nesmí převyšovat přibližnou hodnotu 5 ml za minutu.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Zjevná trombóza nebo infarkt myokardu, s výjimkou případů život ohrožujícího krvácení.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s vrozeným nebo získaným deficitem existuje riziko vzniku trombózy, pokud jsou léčeni lidským fibrinogenem, a to zejména při vysokých dávkách nebo po opakovaném podání. Pacienti, kteří dostávali lidský fibrinogen, musí být pečlivě sledováni na příznaky trombózy.

U pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční a infarktu myokardu, u pacientů s jaterním onemocněním, u pacientů před nebo po operaci, u novorozenců nebo u pacientů s rizikem tromboembolických příhod nebo diseminované intravaskulární koagulace musí být zváženo potenciální přínos léčby s lidským plazmatickým fibrinogenem proti riziku tromboembolických komplikací. Opatrnost a pečlivé sledování je nezbytné.

Získaná hypofibrinogenemie je spojena s nízkou koncentrací všech koagulačních faktorů v plazmě (nejen fibrinogenu) a inhibitorů, a tak by měla být zvážena léčba přípravky z krve, které obsahují koagulační faktory (s nebo bez podávání koncentráту fibrinogenu). Je nutné pečlivé sledování koagulačního systému.

Pokud dojde k alergické nebo anafylaktické reakci, musí být injekce/infuze okamžitě zastavena.
V případě anafylaktického šoku je třeba dodržovat standardní lékařské postupy pro léčbu šoku.

V případě substituční léčby s koagulačními faktory u jiných vrozených deficitů byly nejčastěji pozorovány protilátkové reakce, ale v současné době nejsou žádné údaje o fibrinogenu.

Důležité informace o pomocných látkách přípravku Haemocomplettan

Haemocomplettan obsahuje až 164 mg (7,1 mmol) sodíku na 1 g fibrinogenu.

To je nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Virová bezpečnost

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické markery infekce a zařazení účinných výrobních kroků pro inaktivaci/odstranění virů. Přes všechna tato opatření při přípravě léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy, možnost přenosu infekčních činitelů nelze zcela vyloučit. To platí i pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako je virus lidského imunodeficitu (HIV), virus hepatitidy B (HBV) a virus hepatitidy C (HCV) a pro neobalený virus hepatitidy A (HAV).

Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost proti neobaleným virům, jako je parvovirus B19. Parvovirus B 19 může vyvolat závažné poškození u těhotných žen (fetální infekce), osob s oslabenou imunitou nebo u osob se zvýšenou erytropoézou (např. hemolytickou anémií).

Vhodné očkování (hepatitida A a hepatitida B) by mělo být zváženo u pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají přípravky s lidským fibrinogenem.

Důrazně se doporučuje, aby po každé aplikaci Haemocomplettanu pacientovi byl zaznamenán název přípravku a číslo šarže pro možnost dohledání spojení mezi pacientem a šarží přípravku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nejsou známy žádné interakce fibrinogenu z lidské plazmy s ostatními léčivými přípravky.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Reprodukční studie na zvířatech nebyly s přípravkem Haemocomplettan provedeny (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že léčivá látka je lidského původu, je metabolizována stejným způsobem jako pacientovy vlastní bílkoviny. Nepředpokládá se, že tyto fyziologické složky lidské krve mají negativní vliv na reprodukci nebo na plod.

Bezpečnost fibrinogenových přípravků z lidské plazmy pro použití v těhotenství nebyla v kontrolovaných klinických studiích stanovena.

Klinické zkušenosti s fibrinogenovými přípravky v léčbě porodních komplikací naznačují, že se nedají očekávat žádné škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo zdraví plodu nebo novorozence.

Kojení

Není známo, zda je Haemocomplettan vylučován do mateřského mléka. Bezpečnost fibrinogenových přípravků z lidské plazmy pro použití během kojení nebyla v kontrolovaných klinických studiích stanovena.

Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Je nutné rozhodnout, zda je třeba přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu přípravkem Haemocomplettan s přihlédnutím k přínosu kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku.

Fertilita

Nejsou k dispozici údaje týkající se účinků přípravku Haemocomplettan na plodnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Haemocomplettan nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny po uvedení přípravku na trh, jakož i z odborné literatury. Jsou používány následující standardní kategorie četnosti:

Velmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ a $<1/10$

Méně časté: $\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$

Vzácné: $\geq 1/10\ 000$ a $<1/1\ 000$

Velmi vzácné: $<1/10\ 000$ (včetně hlášených jednotlivých případů)

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému				Alergické nebo anafylaktické reakce (jako generalizovaná kopřivka, vyrážka, pokles krevního tlaku, dušnost)	
Cévní poruchy					Tromboembolické příhody (včetně infarktu myokardu a plicní embolie) (viz také bod 4.4)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace				Zvýšení tělesné teploty	

Reakce alergického nebo anafylaktického typu byly pozorovány vzácně. Tyto události hlášené v souvislosti s alergickými/anafylaktickými reakcemi zahrnují generalizovanou kopřivku, vyrážku, dyspnoea, tachykardii, nevolnost, zvracení, zimnici, horečku, bolest na hrudi, kašel, snížení krevního tlaku a anafylaktický šok (viz bod 4.4).

Informace o bezpečnosti vzhledem k přenosným agens viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Aby se předešlo předávkování, je indikované pravidelné monitorování plazmatické hladiny fibrinogenu v průběhu léčby (viz bod 4.2).

V případě předávkování se zvyšuje riziko vzniku tromboembolických komplikací.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragikum, lidský fibrinogen,
ATC kód: B02B B01

Lidský fibrinogen (koagulační faktor I) v přítomnosti trombinu, aktivovaného koagulačního faktoru XIII (F XIIIa) a iontů vápníku, je převeden na stabilní a pružnou trojrozměrnou fibrinovou hemostatickou síťku.

Podání lidského fibrinogenu poskytuje zvýšení hladiny fibrinogenu v plazmě a může dočasně korigovat koagulační poruchu u pacientů s deficitem fibrinogenu.

Pivovní studie fáze II hodnotila jednotlivé dávky PK (viz bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti) a také údaje o účinnosti pomocí náhradního cílového parametru maximální pevnosti koagula (maximum clot firmness, MCF) a bezpečnostní data.

Pro každého pacienta byla stanovena MCF před (základní) a jednu hodinu po podání jednotlivé dávky Haemocomplettanu na 70 mg/kg tělesné hmotnosti. Bylo zjištěno měřením pomocí thromboelastometrů, že Haemocomplettan je účinný při zvyšování pevnosti krevních sraženin u pacientů s vrozeným nedostatkem fibrinogenu (afibrinogenemie). V postmarketingové studii je ověřována hemostatická účinnost při akutních krvácivých epizodách a její korelace s MCF.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Lidský plazmatický fibrinogen je běžnou součástí lidské plazmy.

Biologický poločas fibrinogenu v plazmě je 3 až 4 dny. Z hlediska odbourávání se Haemocomplettan chová jako endogenní fibrinogen.

Haemocomplettan se podává intravenózně a v plazmě ihned dosahuje koncentraci odpovídající podanému množství.

Farmakokinetická studie hodnotila farmakokinetiku jednorázové dávky před a po podání koncentráту lidského fibrinogenu u pacientů s vrozenou afibrinogenemií. Tato prospektivní, otevřená, nekontrolovaná, multicentrická studie byla provedena u 5 žen a 10 mužů, v rozmezí věku 8 - 61 let (2 děti, 3 dospívající, 10 dospělých). Střední dávka byla 77,0 mg/kg tělesné hmotnosti (v rozmezí 76,6 - 77,4 mg/kg).

Vzorky krve byly odebrány od 15 pacientů (14 měřitelných) pro stanovení aktivity fibrinogenu na začátku a po ukončení infuze po 14 dnech. Kromě toho bylo přírůstkové „*in vivo recovery*“ (IVR), definované jako maximální zvýšení hladiny fibrinogenu v plazmě na mg/kg tělesné hmotnosti, určené od hladiny dosažené do 4 hodin po infuzi. Střední přírůstkové IVR bylo 1,7 (rozmezí 1,30-2,73) mg/dl na mg/kg tělesné hmotnosti.

V následující tabulce jsou uvedeny farmakokinetické výsledky.

Farmakokinetické výsledky pro aktivitu fibrinogenu

Parametr (n=14)	Střední hodnota ± SD	Medián (rozsah)
$t_{1/2}$ [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 pro dávku 70 mg/kg [h•mg/ml]	124,3 ± 24,16	126,8 (81,73-156,40)
Extrapolovaná část 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 tělesné hmotnosti]	1,8 ± 0,35	1,7 (1,30-2,73)

$t_{1/2}$ = konečný eliminační poločas

h = hodina

C_{max} = maximální koncentrace během 4 hodin

AUC = plocha pod křivkou

Cl = clearance

MRT = střední rezidenční čas

V_{ss} = distribuční objem v ustáleném stavu

SD = směrodatná odchylka

IVR = *in vivo recovery*

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií toxicity po jednorázovém podání a farmakologické bezpečnosti.

Předklinické studie s aplikací opakovaných dávek (chronická toxicita, mutagenita a kancerogenita) nemohou být prakticky provedeny na běžných zvířecích modelech vzhledem k vývoji protilátek po aplikaci heterologních lidských bílkovin.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

lidský albumin,
L-arginin-hydrochlorid,
hydroxid sodný (k úpravě pH),
chlorid sodný,
natrium-citrát.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky, ředidly, nebo rozpouštědly, s výjimkou těch, které jsou uvedené v bodě 6.6. Pro intravenózní aplikaci rekonstituovaného roztoku při teplotě místnosti je doporučený samostatný standardní infuzní set.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

Chemická a fyzikální stabilita pro rekonstituovaný přípravek byla prokázána na dobu 8 hodin při pokojové teplotě (max. +25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li rekonstituovaný přípravek použit okamžitě, doba uchovávání nesmí překročit 8 hodin při pokojové teplotě (max. +25 °C). Rekonstituovaný přípravek nesmí být uchováván v chladničce.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z bezbarvého skla (třída II Ph. Eur.) uzavřená bezlatexovou zátkou (bromobutylová pryž), hliníkovým uzávěrem a plastovým krytem.

Balení s 1 g nebo 2 g

1. Jedna injekční lahvička obsahující 1 g nebo 2 g lidského fibrinogenu
2. Filtr: Pall Syringe Filter
3. Dávkovací hrot: Mini-Spike Dispensing Pin



Obrázek 1

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Všeobecné pokyny

- Rekonstituce a natažení roztoku se musí provádět za aseptických podmínek.
- Rekonstituovaný přípravek musí být před podáním vizuálně zkontrolován na výskyt částic a změnu barvy.
- Roztok by měl být bezbarvý a čirý až slabě opalescentní a s neutrálním pH. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují částice.

Rekonstituce

- Injekční lahvička s rozpouštědlem a injekční lahvička s práškem se před otevřením musí zahřát na pokojovou nebo tělesnou teplotu (ne nad 37 °C).
- Haemocomplettan se rozpustí ve vodě pro injekci (50 ml na 1 g a 100 ml na 2 g, není součástí balení).
- Před rekonstitucí přípravku si umyjte ruce nebo používejte rukavice.
- Sejměte plastový kryt ze zátky injekční lahvičky přípravku Haemocomplettan tak, aby se odkryla centrální část infuzní zátky.
- Otřete povrch infuzní zátky antiseptickým roztokem a počkejte, až povrch oschne.
- Rozpouštědlo převed'te pomocí vhodného zařízení do injekční lahvičky. Suchou substancí v plném rozsahu provlhčíme.
- Injekční lahvičkou opatrně otáčejte a její obsah jemně protřepejte, až se suchá substance úplně rozpustí a roztok je připraven k podání. Vyhněte se jakémukoli silnému protřepávání, které by způsobilo tvorbu pěny. Obvykle se suchá substance rozpustí přibližně do 5 minut. Nemá trvat déle než 15 minut, aby se rozpustila úplně.
- Otevřete plastový blistr obsahující dávkovací hrot (Mini-Spike Dispensing Pin) dodávaný s přípravkem Haemocomplettanem (obrázek 2).



Obrázek 2

- Vezměte dodaný dávkovací hrot a vložte jej do zátky injekční lahvičky s rekonstituovaným přípravkem (obrázek 3).



Obrázek 3

- Po zasunutí dávkovacího hrotu sejměte víčko. Po odstranění víčka se nedotýkejte exponovaného povrchu.
- Otevřete blistr s filtrem (Pall® Syringe Filter) dodávaným s přípravkem Haemocomplettan (obrázek 4).



Obrázek 4

- Našroubujte injekční stříkačku na filtr (obrázek 5).



Obrázek 5

- Našroubujte injekční stříkačku s připevněným filtrem na dávkovací hrot (obrázek 6).



Obrázek 6

- Natáhněte rekonstituovaný přípravek do injekční stříkačky (obrázek 7).



Obrázek 7

- Po dokončení vyjměte filtr, dávkovací hrot a prázdnou injekční lahvičku ze stříkačky, řádně zlikvidujte a pokračujte v podávání obvyklým způsobem.
- Rekonstituovaný přípravek se podává ihned samostatnou injekční/infuzní soupravou (viz bod 6.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

75/395/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 5. 1993

Datum posledního prodloužení registrace: 17.12.2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 5. 2023