

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Riastap, 1 g, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Riastap jest dostarczany jako proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji zawierający 1 g fibrynogenu ludzkiego na fiolkę.

Produkt po rekonstytucji w 50 ml wody do wstrzykiwań zawiera w przybliżeniu 20 mg/ml fibrynogenu ludzkiego.

Zawartość krzepnącego fibrynogenu jest oznaczana zgodnie z monografią Farmakopei Europejskiej dotyczącą fibrynogenu ludzkiego.

Substancje pomocnicze o znanym sposobie działania:

Sód do 164 mg (7,1 mmol) na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Biały proszek.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Leczenie krwawień u pacjentów z wrodzonym niedoborem fibrynogenu lub afibrynogenią ze skłonnością do krwawień.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń krzepnięcia.

#### *Dawkowanie:*

Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej zależą od stopnia ciężkości zaburzenia, umiejscowienia i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Poziom fibrynogenu (funkcjonalny) powinien być oznaczany w celu wyliczenia indywidualnego dawkowania oraz ilości i częstości podawanych dawek u każdego pacjenta poprzez regularne pomiary poziomu fibrynogenu w osoczu i ciągły monitoring stanu klinicznego pacjenta przy uwzględnieniu innych zastosowanych terapii zastępczych.

Normalny poziom fibrynogenu w osoczu mieści się w zakresie 1,5 – 4,5 g/l. Krytyczny poziom fibrynogenu w osoczu, poniżej którego może dochodzić do krwotoków wynosi około 0,5 - 1 g/l. W przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie terapii zastępczej badaniami krzepnięcia.

#### Dawka początkowa

Jeśli poziom fibrynogenu u pacjenta nie jest znany, zalecana dawka podawana dożylnie wynosi 70 mg na kg masy ciała (MC).

#### Kolejna dawka

Poziom docelowy (1 g/l) w przypadkach nieznacznych krwawień (np. krwawienie z nosa, krwawienie śródmięśniowe lub menstruacyjne) powinien być utrzymywany przez co najmniej trzy dni. Poziom docelowy (1,5 g/l) w przypadkach znacznych krwawień (np. uraz głowy lub krwawienie wewnątrzczaszkowe) należy utrzymywać przez siedem dni.

$$\text{Dawka fibrynogenu (mg/kg masy ciała)} = \frac{[\text{Poziom docelowy (g/l)} - \text{poziom zmierzony (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l na mg/kg masy ciała)}}$$

#### Dawkowanie u noworodków, niemowląt i dzieci

Dostępne są ograniczone dane z badań klinicznych dotyczących dawkowania Riastap u dzieci. Zalecenia względem dawkowania w terapii dzieci są takie same jak u dorosłych, co wynika zarówno z tych badań, jak i z długotrwałego doświadczenia klinicznego stosowania preparatów fibrynogenu.

#### ***Sposób podawania***

Dożylna infuzja lub wstrzyknięcie.

Riastap należy rekonstruować zgodnie z punktem 6.6. Rekonstruowany roztwór przed podaniem należy ogrzać do temperatury pokojowej lub temperatury ciała, a następnie podawać we wstrzyknięciu lub infuzji z szybkością odpowiednią dla komfortu pacjenta. Szybkość wstrzyknięcia lub infuzji nie powinna przekraczać około 5 ml na minutę.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje aktywne lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

U pacjentów z wrodzonym niedoborem, którzy są poddawani terapii koncentratem fibrynogenu ludzkiego, w szczególności w dużej dawce lub gdy jest ona powtarzana, istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepicy. Pacjenci leczeni koncentratem fibrynogenu ludzkiego powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod względem oznak lub objawów zakrzepicy.

Należy rozważyć potencjalne korzyści terapii koncentratem fibrynogenu ludzkiego wobec ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą wieńcową serca lub zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, u pacjentów z chorobą wątroby, pacjentów okołolub po-operacyjnych oraz u noworodków lub u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zaburzeń zakrzepowo-zatorowych lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego. Należy również zachować ostrożność i prowadzić ścisły monitoring.

W razie wystąpienia reakcji alergicznych lub reakcji typu anafilaktycznego, wstrzyknięcie / infuzja powinna być natychmiast wstrzymana. W przypadku wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego, należy zastosować standardowe metody terapii wstrząsu.

Gdy terapia zastępcza czynnikami krzepnięcia była stosowana w przypadku innych wrodzonych niedoborów, obserwowano reakcje z udziałem przeciwciał, brak jednak obecnie danych dotyczących użycia fibrynogenu.

Riastap zawiera do 164 mg (7,1 mmol) sodu na fiolkę. Odpowiada to 11,5 mg (0,5 mmol) sodu na kg masy ciała pacjenta jeśli została podana zalecana dawka 70 mg/kg masy ciała. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania u pacjentów na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

### ***Bezpieczeństwo wirusowe***

Standardowe procedury zapobiegania zakażeniom związanym z zastosowaniem produktów leczniczych otrzymywanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia i włączenie do procesu produkcji etapów skutecznej inaktywacji/usuwania wirusów. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych podczas podawania produktów leczniczych otrzymanych z ludzkiej krwi lub osocza. Dotyczy to także wirusów nieznanymi i nowo odkrytych oraz innych patogenów.

Procedury te są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV oraz wobec wirusa bezotoczkowego HAV.

Procedury te mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwowirus B19.

Zakażenia parwowirusem B19 mogą być groźne dla kobiet w ciąży (zakażenie płodu) oraz dla osób z obniżoną odpornością lub zwiększoną erytropoezą (np. anemię hemolityczną).

Należy rozważyć odpowiednie szczepienie (szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B) u pacjentów w czasie regularnego/powtarzanego przyjmowania produktów pochodzących z ludzkiego osocza.

Przy każdorazowym podaniu preparatu Riastap pacjentowi, zaleca się zapisanie nazwy i numeru serii produktu, aby stworzyć możliwość powiązania użytej serii z konkretnym pacjentem.

### **4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

Nie są znane interakcje koncentratu fibrynogenu ludzkiego osocza z innymi produktami leczniczymi.

### **4.6. Ciąża i laktacja**

#### **Ciąża**

Nie prowadzono badań dotyczących płodności zwierząt przy stosowaniu Riastap (patrz punkt 5.3). Ponieważ substancja czynna jest pochodzenia ludzkiego, jest ona katabolizowana

w ten sam sposób, jak własne białka pacjenta. Te fizjologiczne składniki krwi ludzkiej nie powinny wywoływać niepożądanych skutków dla reprodukcji lub na płód.

Nie prowadzono kontrolowanych badań klinicznych nad bezpieczeństwem stosowania Riastap w czasie ciąży i laktacji u kobiet.

Doświadczenie kliniczne odnośnie stosowania koncentratu fibrynogenu w terapii powikłań położniczych wskazuje jednak, że preparat ten nie ma szkodliwego wpływu ani na przebieg ciąży, ani na zdrowie płodu i noworodka.

### **Laktacja**

Nie znany jest stopień przenikania Riastap do ludzkiego mleka. Nie prowadzono badań klinicznych dotyczących stosowania Riastap u kobiet karmiących piersią.

Ryzyko przeniknięcia preparatu do karmionego dziecka nie może być wykluczone. Biorąc pod uwagę zalety karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z terapii dla matki należy podjąć decyzję czy zaprzestać karmienia piersią, czy zaprzestać/wstrzymać terapii przy użyciu Riastap.

### **Płodność**

Brak danych dotyczących wpływu na płodność.

## **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Riastap nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

## **4.8. Działania niepożądane**

Następujące działania niepożądane były zgłaszane po wprowadzeniu preparatu na rynek oraz na podstawie doniesień z literatury. Zastosowano następujące standardowe kategorie częstości ich występowania:

Bardzo często:	≥	1/10
Często:	≥	1/100 i <1/10
Niezbyt często:	≥	1/1 000 i <1/100);
Rzadko:	≥	1/10 000 i <1/1 000);
Bardzo rzadko:	<	1/10 000 (łącznie z pojedynczymi przypadkami)

<b>Rodzaj narządu</b>	<b>Bardzo częste</b>	<b>Częste</b>	<b>Niebyt częste</b>	<b>Rzadkie</b>	<b>Bardzo rzadkie</b>
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>			Reakcje alergiczne i anafilaktyczne (takie jak uogólniona pokrzywka, wysypka, spadek ciśnienia		

			krwi, duszność)		
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>					Zaburzenia zakrzepowozatorowe, z zawałem mięśnia sercowego i zatorem płucnym włącznie (patrz też punkt 4.4)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>				Podwyższenie temperatury ciała	

Informacje dotyczące bezpieczeństwa względem czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

#### 4.9. Przedawkowanie

Aby uniknąć przedawkowania, podczas terapii wskazany jest regularny monitoring osocznego poziomu fibrynogenu (patrz punkt 4.2.).

W przypadku przedawkowania istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowo-zatorowych.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Środki powstrzymujące krwawienie, fibrynogen ludzki,  
Kod ATC: B02BB01

Fibrynogen ludzki (czynnik krzepnięcia I), w obecności trombiny, aktywowanego czynnika krzepnięcia XIII (F XIIIa) oraz jonów wapnia jest przekształcany w stabilny i elastyczny, trójwymiarowy, hemostatyczny skrzep fibryny.

Podanie koncentratu fibrynogenu ludzkiego zapewnia wzrost poziomu fibrynogenu w osoczu i może czasowo spowodować poprawę zaburzeń krzepnięcia u pacjentów z niedoborem fibrynogenu.

Kluczowe badanie II fazy oceniało farmakokinetykę pojedynczej dawki (patrz 5.2 Właściwości farmakokinetyczne) oraz dostarczyło dane o skuteczności w dodatkowym punkcie końcowym dotyczącym maksymalnej twardości skrzepu (MCF) oraz dane dotyczące bezpieczeństwa.

Dla każdego badanego MCF został określony przed (podstawa) i jedną godzinę po podaniu pojedynczej dawki 70mg/kg mc Riastapu. Riastap okazał się skuteczny w podnoszeniu twardości skrzepu u pacjentów z wrodzonym niedoborem fibrynogenu. (afibrynogenemia) przy wykorzystaniu tromboelastometrii. Skuteczność hemostatyczna w ostrych epizodach

krwawienia i jej zależność z MCF, są weryfikowane w badaniach po wprowadzeniu preparatu do obrotu.

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Fibrynogen ludzki jest normalnym składnikiem ludzkiego osocza i działa jak fibrynogen endogenny. Biologiczny okres półtrwania fibrynogenu w osoczu wynosi 3 do 4 dni. Rozpad fibrynogenu w Riastap odbywa się tak jak w przypadku fibrynogenu endogenego.

Produkt jest podawany dożylnie i jest natychmiast dostępny w osoczu w stężeniu odpowiadającym podanej dawce.

W badaniach farmakokinetycznych poddano ocenie farmakokinetykę pojedynczej dawki przed i po podaniu koncentratu fibrynogenu ludzkiego u osób z afibrynogenemią. To prospektywne, otwarte, niekontrolowane, wielośrodkowe badanie obejmowało 5 osób płci żeńskiej i 10 osób płci męskiej, w zakresie wiekowym od 8 do 61 lat (2 dzieci, 3 nastolatków, 10 dorosłych). Mediana dawki wynosiła 77,0 mg/kg masy ciała (zakres 76,6 – 77,4 mg/kg).

W celu oznaczenia wyjściowej aktywności fibrynogenu, oraz aktywności do 14 dni od zakończenia infuzji pobrano próbki krwi od 15 osób (14 prób było mierzalnych). Dodatkowo oznaczano narastający odzysk *in vivo* (ang. incremental *in vivo* recovery, IVR), zdefiniowany jako maksymalny wzrost poziomów osoczonego fibrynogenu na mg/kg masy ciała dawki którą podano i który był oznaczany na podstawie poziomów uzyskanych do 4 godzin od infuzji. Mediana narastającego odzysku IVR wynosiła 1,7 (zakres 1,30 – 2,73) mg/dl na mg/kg masy ciała. W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badań farmakokinetyki.

### Farmakokinetyczne wyniki badania aktywności fibrynogenu

Parametr (n = 14)	Średnia ± SD	Mediana (zakres)
$t_{1/2}$ [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 dla dawki 70 mg/kg [h·mg/ml]	124,3 ± 24,16	126,8 (81,73-156,40)
Ekstrapolowana część 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 masy ciała]	1,8 ± 0,35	1,7 (1,30-2,73)

$t_{1/2}$  = okres półtrwania fazy końcowej eliminacji

h = godzina

$C_{max}$  = maksymalne stężenie w ciągu 4 godzin

AUC = obszar pod krzywą

Cl = klirens

MRT = średni czas przebywania

$V_{ss}$  = objętość dystrybucji w stanie stabilnym

SD = odchylenie standardowe

IVR = narastający odzysk *in vivo*

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Niekliniczne dane uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań toksyczności pojedynczej dawki i bezpieczeństwa farmakologicznego nie wykazują specjalnego zagrożenia dla ludzi.

Przedkliniczne badania zastosowań dawki wielokrotnej (toksyczności przewlekłej, rakotwórczości i mutagenności) na konwencjonalnych modelach zwierzęcych nie ma zastosowania, ze względu na wytwarzanie przeciwciał po podaniu heterologicznych białek ludzkich.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

Albumina ludzka  
L-argininy chlorowodorek  
sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)  
sodu chlorek  
sodu cytrynian

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Tego produktu nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi, rozcieńczalnikami i rozpuszczalnikami, z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6. Zalecane jest zastosowanie standardowego zestawu do infuzji do podawania dożylnego rekonstruowanego roztworu w temperaturze pokojowej.

### **6.3. Okres ważności**

5 lat.

Stabilność fizykochemiczna rekonstruowanego produktu utrzymywała się przez 8 godzin w temperaturze pokojowej (maks. 25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien być zużyty natychmiast po rekonstrukcji. Jeżeli nie został podany natychmiast, okres jego przechowywania nie powinien przekraczać 8 godzin w temperaturze pokojowej (maks. 25°C). Rekonstruowanego roztworu nie należy przechowywać w lodówce.

### **6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać.  
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka ze szkła Typu II Ph. Eur., bezbarwnego, z bezłateksowym korkiem (z bromobutyłowej gumy), z aluminiowym wieczkiem i plastikowym krążkiem.

#### ***Opakowanie zawierające 1 g***

1 fiolka po 1 g fibrynogenu ludzkiego

## **6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania**

### ***Informacje ogólne***

- Proces rekonstytucji oraz pobierania produktu powinien odbywać się w warunkach aseptycznych.
- Rekonstruowane produkty przed podaniem powinny zostać ocenione wzrokowo w celu wykluczenia obecności cząstek i przebarwień.
- Roztwór powinien być niemal bezbarwny do żółtawego, przezroczysty do lekko opalizującego z obojętnym pH. Nie stosować roztworów, które są mętne lub zawierają osad.

### ***Rekonstytucja***

- Ogrzać zarówno rozpuszczalnik, jak i proszek do temperatury pokojowej lub temperatury ciała (nie wyższej niż 37°C), nie otwierając fiolek.
- Preparat Riastap należy rekonstruować wodą do wstrzykiwań (50 ml, nie załączona).
- Usunąć wieczko z fiolki zawierającej Riastap, tak aby odsłonić centralną część korków infuzyjnych.
- Przetrzeć powierzchnię korka infuzyjnego antyseptycznym roztworem i zostawić do wyschnięcia.
- Wprowadzić rozcieńczalnik do fiolki używając odpowiedniego sprzętu. Upewnić się, że proszek został całkowicie zwilżony.
- Po delikatnym zmieszaniu ruchem obrotowym zawartości fiolki aż do rekonstytucji proszku, roztwór jest gotowy do podania. Unikać silnego wstrząsania, które powoduje powstawanie piany. Proszek powinien ulec całkowitej rekonstytucji w ciągu 15 minut (na ogół 5 do 10 minut).
- Rekonstruowany roztwór powinien być podany natychmiast przy użyciu osobnego zestawu do wstrzyknięcia / infuzji.
- Należy uważać aby nie spowodować aspiracji krwi do strzykawkę wypełnionych produktem.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 18352



**9. DATA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /  
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.06.2011 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**