

SAMENVATTING VAN DE KENMERKEN VAN HET PRODUCT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Riastap 1g
Poeder voor oplossing voor injectie/ infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Riastap 1g wordt aangeboden onder de vorm van een poeder voor oplossing voor injectie of infusie en bevat 1 g humaan fibrinogeen per injectieflacon.

Het product bevat ongeveer 20 mg/ml humaan fibrinogeen na reconstitutie met 50 ml water voor injectie.

De hoeveelheid stolbaar fibrinogeen wordt bepaald volgens de monografie van de Europese Farmacopee voor humaan fibrinogeen

Hulpstoffen met bekend effect:
Natrium tot 164 mg (7.1 mmol) per injectieflacon.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor infusie/ injectie.
Wit poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van bloedingen bij patiënten met congenitale hypo-, of afibrinogenemie met bloedingsneiging.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden gestart onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van stollingsziekten.

Dosering

De dosering en de duur van de substitutiebehandeling is afhankelijk van de ernst van de stoornis, de locatie en ernst van de bloeding en de klinische toestand van de patiënt.

De (functionele) fibrinogeenspiegel dient te worden bepaald om de individuele dosis te berekenen. De hoeveelheid en de toedieningsfrequentie moeten op individuele basis worden bepaald door regelmatige meting van de individuele plasmaconcentratie van

fibrinogeen en een continue monitoring van de klinische toestand van de patiënt en overige toegepaste substitutietherapieën.

De normale plasma fibrinogeenspiegel ligt tussen 1,5 – 4,5 g/l. De kritische fibrinogeenconcentratie in plasma waaronder bloedingen kunnen optreden, bedraagt ongeveer 0,5 – 1 g/l. In geval van ernstige chirurgische interventies is een precieze monitoring van de substitutietherapie door middel van stollingstesten essentieel.

Startdosis

Als de fibrinogeenspiegel van de patiënt niet bekend is, dan bedraagt de aanbevolen dosis 70 mg per kg lichaamsgewicht (LG), intraveneus toegediend.

Vervolg dosis

De streefwaarde (1 g/l) bij minder ernstige voorvallen (bijvoorbeeld neusbloeding, intramusculaire bloeding of menorrhagie) dient gedurende ten minste drie dagen te worden gehandhaafd. De streefwaarde (1,5 g/l) bij ernstige voorvallen (bijvoorbeeld hoofdletsel of intracranieële bloeding) dient gedurende ten minste 7 dagen te worden gehandhaafd.

$$\text{Dosis fibrinogeen (mg/kg lichaamsgewicht)} = \frac{[\text{Streefwaarde (g/l)} - \text{gemeten concentratie (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l per mg/kg lichaamsgewicht)}}$$

Dosering bij neonaten, zuigelingen en kinderen

Er zijn weinig gegevens van klinisch onderzoek betreffende de dosering van Riastap bij kinderen. Zowel uit deze onderzoeken als uit langdurige klinische ervaring met fibrinogeenproducten blijkt dat de aanbevolen doseringen bij de behandeling van kinderen gelijk zijn aan die bij volwassenen.

Wijze van toediening

Intraveneuze infusie of injectie

Los Riastap op zoals beschreven in rubriek 6.6. De gereconstitueerde oplossing vóór toediening opwarmen tot kamer- of lichaamstemperatuur, daarna langzaam injecteren of infunderen met een snelheid die comfortabel is voor de patiënt. De injectie- of infusiesnelheid mag niet hoger zijn dan 5 ml/min.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er bestaat een risico op trombose wanneer patiënten met een aangeboren deficiëntie behandeld worden met humaan fibrinogeen concentraat, vooral bij hoge dosis of herhaalde toediening. Patiënten aan wie humaan fibrinogeen concentraat is toegediend, dienen nauwkeurig te worden geobserveerd op tekenen of symptomen van trombose.

Het mogelijke voordeel van de behandeling met een humaan fibrinogeen concentraat moet worden afgewogen tegen het mogelijke risico op trombo-embolische complicaties bij patiënten met coronaire hartaandoeningen of myocardinfarct in de anamnese, bij

patiënten met een leveraandoening, bij peri- of postoperatieve patiënten, bij neonaten of bij patiënten die een risico hebben op trombo-embolische verschijnselen of diffuse intravasale stolling (DIC). Voorzichtigheid en zorgvuldige controle is geboden.

Indien er allergische of anafylactisch-achtige reacties optreden, moet de injectie/infusie onmiddellijk worden gestaakt. Bij een anafylactische shock moeten de gangbare medische standaarden voor de behandeling van shock in acht genomen worden.

Bij substitutiebehandeling met stollingsfactoren voor andere congenitale tekorten werden antilichaamreacties waargenomen. Tot op heden zijn dergelijke gegevens echter niet ter beschikking voor fibrinogeen.

Riastap bevat tot 164 mg (7.1 mmol) natrium per flacon. Dit komt overeen met 11.5 mg (0.5 mmol) natrium per kg lichaamsgewicht van de patiënt als de aanbevolen initiële dosis van 70 mg/kg lichaamsgewicht wordt toegepast. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten die een natriumarm dieet volgen.

Virale veiligheid

Standaardmaatregelen om infecties, door het gebruik van geneesmiddelen gemaakt van humaan bloed of plasma, te voorkomen, zijn onder meer een selectie van donoren, het testen van elke donatie en plasmapool op tekenen van infecties en het inlassen van bepaalde doeltreffende stappen in het productieproces voor het inactiveren /verwijderen van virussen. Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid van een overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten bij toediening van geneesmiddelen bereid uit humaan bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen of andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn voor omhulde virussen zoals HIV, HBV en HCV en voor het niet-omhulde virus HAV.

De genomen maatregelen zijn mogelijk van beperkte waarde tegen niet-omhulde virussen zoals parvovirus B19.

Een parvovirus B19-infectie kan ernstig zijn bij zwangere vrouwen (foetale infectie) en bij mensen met immunodeficiëntie of met een verhoogde erythropoëse (bv. hemolytische anemie).

Geschikte vaccinatie (hepatitis A en B) dient algemeen te worden overwogen bij patiënten die regelmatig/herhaaldelijk producten afgeleid uit humaan plasma toegediend krijgen.

Het is ook sterk aan te raden bij elke toediening van Riastap aan een patiënt, de naam en het partijnummer van het product te noteren om een link te hebben met de patiënt en een productpartij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties van humaan plasma fibrinogeen concentraat met andere geneesmiddelen zijn tot op heden niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er werden geen reproductiestudies bij dieren uitgevoerd met Riastap (zie rubriek 5.3). Aangezien het werkzaam bestanddeel van humane oorsprong is, wordt het op dezelfde manier gemetaboliseerd als het lichaamseigen eiwit. Het is niet te verwachten dat deze fysiologische component van humaan bloed negatieve effecten zou hebben op de voortplanting of bij de foetus.

De veiligheid van Riastap bij gebruik tijdens de zwangerschap werd niet aangetoond in gecontroleerd klinisch onderzoek.

Klinische ervaring met het gebruik van fibrinogeenconcentraat bij de behandeling van obstetrische complicaties suggereert dat er geen schadelijke effecten te verwachten zijn gedurende de zwangerschap of voor de gezondheid van de foetus of de neonat.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Riastap in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het gebruik van Riastap tijdens het geven van borstvoeding werd niet onderzocht in gecontroleerd klinisch onderzoek.

Risico voor zuigelingen kan niet uitgesloten worden.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Riastap moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Riastap heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen (ADR's) in tabelvorm

De tabel bevat zowel de bijwerkingen die werden vastgesteld in klinische studies als de bijwerkingen die tijdens de postmarktteringervaring werden gezien. De frequenties die in de tabel worden weergegeven, zijn gebaseerd op samengevoegde analyses van twee door de firma gesponsorde, placebo gecontroleerde, klinische studies die werden uitgevoerd bij aortachirurgie met of zonder andere chirurgische procedures [BI3023-

2002 (N=61) en BI3023-3002 (N=152)] op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$). De frequentie van de bijwerkingen die spontaan gemeld werden tijdens de postmarketingfase is niet bekend. Aangezien deze studies slechts werden uitgevoerd bij een beperkte populatie van aortachirurgie, vormt de incidentie van de bijwerkingen in deze studies mogelijk geen weerslag van de incidenties die in de klinische praktijk worden gezien en is de incidentie van bijwerkingen in klinische settings buiten de bestudeerde indicatie niet bekend.

MedDRA SOC	Bijwerkingen	Frequentie (Bij aortachirurgie met of zonder andere chirurgische procedures)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische Reacties (anafylactische shock inbegrepen)	Soms
	Allergische reacties (met inbegrip van gegeneraliseerde urticaria, huiduitslag, dyspneu, tachycardie, nausea, braken, rillingen, pyrexie, pijn op de borst, hoesten, daling van de bloeddruk)	Onbekend
Bloedvataandoeningen	Trombo-embolische complicaties* (zie rubriek 4.4)	Vaak**

* Er zijn geïsoleerde gevallen geweest met een fatale afloop.

** Gebaseerd op de resultaten van twee klinische studies (aortachirurgie met of zonder andere chirurgische procedures) was de samengevoegde incidentie van trombo-embolische complicaties lager bij met fibrinogeen behandelde proefpersonen (N=8, 7,4%) dan met de placebo (N=11, 10,4%).

Voor de veiligheid ten aanzien van overdraagbare stoffen, zie rubriek 4.4

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tijdens de behandeling moet de plasmaspiegel van fibrinogeen regelmatig gecontroleerd worden om overdosering te voorkomen. (zie rubriek 4.2)
In geval van overdosering is er een verhoogd risico op het ontwikkelen van trombo-embolische complicaties.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Antihemorragica, humaan fibrinogeen
ATC code: B02B B01

Humaan fibrinogeen (stollingsfactor I) wordt onder invloed van trombine, geactiveerde stollingsfactor XIII (F XIIIa) en calciumionen omgezet in een stabiel en elastisch driedimensionaal fibrinenetwerk, resulterend in bloedstolling.

De toediening van humaan fibrinogeenconcentraat veroorzaakt een stijging van de plasmafibrinogeenspiegel en kan het bloedstollingsdefect van patiënten met fibrinogeen-deficiëntie tijdelijk corrigeren.

Tijdens de pivotale fase II studie werd de PK bij enkelvoudige dosis geëvalueerd (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen), en tevens werden de gegevens over werkzaamheid verkregen door middel van het surrogaateindpunt maximale stolselsterkte (Maximum Clot Firmness MCF) alsook de veiligheidsgegevens.

Voor elke patiënt werd de MCF bepaald vóór (aanlooperperiode) en één uur na elke toediening van 70 mg/kg LG Riastap. Riastap was doeltreffend voor het verbeteren van de stolselsterkte bij patiënten met congenitaal fibrinogeen tekort (afibrinogenemie) volgens de meting met behulp van trombo-elastografie. De hemostatische doeltreffendheid bij acute bloedingen en de correlatie met MCF worden nagegaan in een post marketing studie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Humaan plasma fibrinogeen is een normaal bestanddeel van het humaan plasma en werkt als endogeen fibrinogeen. De biologische halfwaardetijd van fibrinogeen in plasma is 3 - 4 dagen. Riastap gedraagt zich, wat afbraak betreft, zoals endogeen fibrinogeen.

Het product wordt intraveneus toegediend en is onmiddellijk beschikbaar in een plasmaconcentratie corresponderend met de dosering.

In een farmacokinetisch onderzoek werd de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis beoordeeld, zowel voor als na de toediening van humaan fibrinogeenconcentraat bij proefpersonen met afibrinogenemie. Aan dit prospectieve, open-label, ongecontroleerde, multicenter onderzoek namen 5 vrouwen en 10 mannen deel, in de leeftijd van 8 tot 61 jaar (2 kinderen, 3 adolescenten, 10 volwassenen). De mediane dosis bedroeg 77.0 mg/kg lichaamsgewicht (bereik 76.6 – 77.4 mg/kg).

Bij 15 proefpersonen werd bloed afgenomen (14 meetbaar) om de activiteit van fibrinogeen te bepalen bij de start van het onderzoek en tot 14 dagen na het beëindigen van de infusie. Daarnaast werd de incrementele in vivo recovery (IVR), gedefinieerd als de maximale stijging van de fibrinogeenspiegels in plasma per mg/kg lichaamsgewicht toegediende dosis, bepaald aan de hand van de spiegels die tot 4 uur na infusie werden bereikt. De mediane incrementele IVR bedroeg 1,7 (bereik 1.30-2.73) mg/dl per mg/kg lichaamsgewicht. In de volgende tabel staan de farmacokinetische resultaten.

Farmacokinetische resultaten betreffende fibrinogeen activiteit

Parameter (n=14)	Gemiddeld ± SD	Mediaan (bereik)
$t_{1/2}$ [u]	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 voor een dosis van 70 mg/kg [u•mg/ml]	124.3 ± 24.16	126.8 (81.73-156.40)
Geëxtrapoleerd gedeelte van de AUC [%]	8.4 ± 1.72	7.8 (6.13-12.14)
Cl [ml/u/kg]	0.59 ± 0.13	0.55 (0.45-0.86)
MRT [u]	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 per mg/kg lichaamsgewicht]	1.8 ± 0.35	1.7 (1.30-2.73)

$t_{1/2}$ = terminale eliminatie halfwaardetijd

u = uur

C_{max} = maximum concentratie binnen de 4 uur

AUC = oppervlakte onder de curve (area under the curve)

Cl = klaring (clearance)

MRT = mean residence time

V_{ss} = distributievolume bij steady state

SD = standaard deviatie

IVR = in vivo recovery

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele onderzoek op het gebied van toxiciteit bij enkelvoudige dosering en veiligheidsfarmacologie.

Preklinische studies met herhaalde doses (chronische toxiciteit, carcinogeniteit en reproductietoxiciteit) kan niet worden uitgevoerd met behulp van conventionele diermodellen vanwege de vorming van antilichamen na de toediening van heterologe humane proteïnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Humaan albumine, L-arginine hydrochloride, natriumhydroxide (voor pH aanpassing), natriumchloride, natriumcitraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit product mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, verdunningsmiddelen of oplosmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6. Voor de intraveneuze toediening van de gereconstitueerde oplossing bij kamertemperatuur wordt een standaard infusieset aanbevolen.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Na bereiding is een fysisch-chemische stabiliteit aangetoond van 8 uur op kamertemperatuur (max. +25°C). Vanuit microbiologisch oogpunt, moet het gereconstitueerde product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk toegediend wordt, mag het product niet langer dan 8 uur bij kamertemperatuur bewaard worden. Na reconstitutie niet in de koelkast bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaar de injectieflacon in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon van kleurloos glas (type II Ph Eur) afgesloten met een latex-vrije (bromobutyl rubber) stop, en een aluminium kap met plastic beschermkap.

Verpakking met 1 g:

1 injectieflacon bevat 1 g humaan fibrinogeen

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Algemene instructies

- Het bereiden en opzuigen dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren.
- Het gereconstitueerd product moet vóór toediening visueel gecontroleerd worden op partikels en verkleuring.
- De oplossing moet bijna kleurloos tot lichtgeel zijn, helder tot enigszins opalescent zijn, en een neutrale pH hebben. Gebruik geen troebele oplossingen of oplossingen met een neerslag.

Bereiding

- Verwarm zowel het verdunningsmiddel als het poeder in ongeopende flacons tot kamertemperatuur of tot lichaamstemperatuur (37 °C niet overschrijden).
- Riastap moet opgelost worden in water voor injectie (50 ml , niet meegeleverd).
- Verwijder de beschermkap van de Riastap flacon zodat het centrale deel van de infusiestop zichtbaar wordt.
- Ontsmet het oppervlak van de infusiestop en laat drogen.
- Breng het oplosmiddel met een geschikt overhevelsysteem in de injectieflacon. Zorg ervoor dat het poeder volledig bevochtigd wordt.
- Zwenk de injectieflacon lichtjes tot het poeder opgelost is en aldus klaar is voor toediening. Vermijd hard schudden wat schuimvorming veroorzaakt. Het poeder is binnen de 15 minuten volledig opgelost (over het algemeen tussen de 5 en 10 minuten).
- De gereconstitueerde oplossing dient toegediend te worden via een afzonderlijke injectie/infusielijn.
- Zorg ervoor dat er geen bloed in de naalden komt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE380073

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

01/2016