

SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Haemocomplettan P 20 mg/ml
Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Humaan Fibrinogeen, bereid uit plasma van menselijke donoren.
Haemocomplettan P bevat 1g of 2g humaan fibrinogeen per injectieflacon.

Het product bevat 20 mg/ml humaan fibrinogeen na reconstitutie met 50 ml water voor injectie voor Haemocomplettan P 1g of 100 ml water voor injectie voor Haemocomplettan P 2g .

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 1g fibrinogeen.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.
Wit poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Therapie en profylaxe van haemorrhagische diathese in geval van:

1. Congenitale hypo-, dys- of afibrinogenemie
2. Verworven hypofibrinogenemie bij toegenomen intravasculair verbruik ten gevolge van diffuse intravasale stolling en hyperfibrinolyse bij patiënten die niet reageren op maatregelen om de onderliggende oorzaak van het fibrinogeenverbruik te corrigeren.

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 – 1,0 g/l. In geval van ernstige chirurgische interventies is een precieze monitoring van de substitutietherapie door middel van stollingstesten essentieel.

1. Profylaxe bij patiënten met congenitale hypo-dys- of afibrinogenemie en bekende bloedingsneiging:

Om excessieve bloeding tijdens chirurgische ingrepen te voorkomen, wordt profylactische behandeling aangeraden om de fibrinogeenspiegel te verhogen tot 1g/l en om dit niveau te behouden tot voldoende hemostase is bereikt, en dit boven 0,5 g/l te houden tot wondheling compleet is.

Tijdens een chirurgische ingreep of bij behandeling van een bloeding, kan de dosis als volgt berekend worden:

Dosis (g) = gewenste stijging (g/l) x lichaamsgewicht (kg) / 17,0 (g/l per g/kg)

De verdere posologie (dosering en toedieningsfrequentie) moeten worden aangepast volgens de klinische toestand van de patiënt en de laboratorium uitslagen.

De biologische halfwaardetijd van fibrinogeen is 3-4 dagen. Bijgevolg is in afwezigheid van verbruik een herhaalde behandeling met humaan fibrinogeen gewoonlijk niet nodig. Gezien de accumulatie die optreedt bij herhaalde toediening in profylaxe, moeten de dosering en frequentie worden bepaald naargelang het therapeutische doel bij een bepaalde patiënt.

2. Behandeling van bloeding

Volwassenen

In het algemeen wordt begonnen met een dosis van 1 tot 2 g, gevolgd door aanvullende infusies afhankelijk van de behoefte.

In geval van ernstige bloeding zoals bij gebruik in obstetrie/placentaloslating kunnen grote hoeveelheden fibrinogeen (4-8g) vereist zijn.

Pediatrische patiënten

De dosering moet bepaald worden aan de hand van het lichaamsgewicht en de klinische noodzaak maar bedraagt gewoonlijk 20-30 mg/kg.

Wijze van toediening

Intraveneuze infusie of injectie

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. De bereide oplossing moet opgewarmd worden tot kamer- of lichaamstemperatuur voor de toediening; dien

vervolgens het product langzaam toe via een injectie of een infuus aan 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.

Manifeste trombose of myocardinfarct behalve in geval van levensbedreigende bloedingen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er bestaat een risico op trombose wanneer patiënten met een aangeboren of verworven 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.

Dysfibrinogenemie in het bijzonder kan leiden tot een neiging tot trombose.

Verworven fibrinogeen-deficiëntie gaat gepaard met lage plasmaconcentraties van alle stollingsfactoren (niet alleen van fibrinogeen) en -remmers. Daarom moet worden overwogen om een behandeling te geven met bloedproducten die stollingsfactoren bevatten. Het stollingssysteem moet zorgvuldig gecontroleerd worden.

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.

Belangrijke informatie over specifieke bestanddelen van Haemocomplettan P

Haemocomplettan P bevat tot 164 mg (7.1 mmol) natrium per 1g fibrinogeen. 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. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet.

Virale veiligheid

Standaardmaatregelen om overdracht van infecties uit humaan bloed of plasma te voorkomen zijn onder meer een selectie van donoren, testen van individuele bloedgiften en plasma pools op specifieke merkers van infecties en het inlassen van doeltreffende productieprocessen voor het inactiveren of verwijderen van virussen. Desondanks kunnen infectieziekten door de overdracht van infectieuze agentia niet volledig uitgesloten worden 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 het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV) en voor het niet-omhulde hepatitis A-virus (HAV).

De genomen maatregelen kunnen van beperkte waarde zijn voor niet-omhulde virussen zoals parvovirus B19.

Een parvovirus B 19 infectie kan zeer ernstige gevolgen hebben voor zwangere vrouwen (foetale infectie), personen met een niet normaal functionerend immuunsysteem of personen met een verhoogde erythropoëse. (bv. hemolytische anemie)

Geschikte vaccinatie (hepatitis A en B) dient algemeen te worden overwogen bij patiënten die regelmatig/herhaaldelijk humane fibrinogeenproducten toegediend krijgen.

Het wordt sterk aangeraden bij elke toediening van Haemocomplettan P aan een patiënt, de naam en het partijnummer van het product te noteren, om zo de link tussen de patiënt en het partijnummer te behouden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interacties van menselijke plasma fibrinogeen producten met andere geneesmiddelen zijn tot op heden niet bekend.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De veiligheid van humane plasma fibrinogeen producten bij gebruik tijdens de zwangerschap werd niet aangetoond in gecontroleerd klinisch onderzoek. Er zijn niet voldoende experimentele dierstudies uitgevoerd om de veiligheid te beoordelen met betrekking tot reproductiviteit, ontwikkeling van het embryo of de foetus (tijdens) de zwangerschap en ontwikkeling voor en na geboorte. Omdat het werkzame bestanddeel van humane oorsprong is en op een zelfde manier wordt gemetaboliseerd als een lichaamseigen eiwit, wordt geen effect op de ontwikkeling van foetus tijdens de zwangerschap verwacht.

Haemocomplettan P kan worden gebruikt tijdens de zwangerschap

Borstvoeding

Het is niet bekend of Haemocomplettan P in de moedermelk wordt uitgescheiden. Echter gezien de aard van het product, worden er geen effecten op de zuigeling verwacht. Haemocomplettan P kan worden gebruikt tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Haemocomplettan P op de vruchtbaarheid.

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

Haemocomplettan P heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

a. Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In sommige gevallen werden allergische of anafylactische reacties gezien. De voorvallen die gemeld werden in verband met allergische/anafylactische reacties omvatten veralgemeende urticaria, rash, dyspneu, tachycardie, nausea, braken, rillingen, pyrexie, pijn op de borst, hoesten, daling van de bloeddruk en anafylactische shock (zie rubriek 4.4).

Er is zeer vaak melding gemaakt van pyrexie.

b. Lijst van bijwerkingen (ADR's) in tabelvorm

Deze tabel bevat zowel de bijwerkingen die werden vastgesteld in klinische studies als de bijwerkingen die tijdens de postmarktetingervaring werden gezien. De frequenties die in de tabel worden weergegeven, zijn 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 ($< 1/10.000$) of onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

MedDRA SOC	Bijwerkingen	Frequentie (Bij aortachirurgie met of zonder andere chirurgische procedures)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Allergische of anafylactische reacties	Soms
Bloedvataandoeningen	Trombo-embolische complicaties * waaronder myocardinfarct en longembolie (zie ook rubriek 4.4)	Zeer zelden

* Er zijn geïsoleerde gevallen geweest met een fatale afloop

Voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare ziekteverwekkers, 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

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

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

Tijdens een post marketing PK studie (zie rubriek 5.2) werden gegevens over maximale stolselsterkte (Maximum Clot Firmness MCF) alsook de veiligheidsgegevens verkregen.

Voor elke patiënt werd de MCF bepaald vóór (aanlooperperiode) en één uur na elke toediening van 70 mg/kg lichaamsgewicht (nominale dosis) Haemocomplettan P. Haemocomplettan P was doeltreffend voor het verbeteren van de stolselsterkte bij patiënten met congenitaal fibrinogeen tekort (afibrinogenemie) volgens de meting met behulp van trombo-elastografie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Menselijk plasma fibrinogeen is een normaal bestanddeel van het menselijk plasma en werkt als endogeen fibrinogeen.

De biologische halfwaardetijd van fibrinogeen in het plasma is 3 - 4 dagen.

Haemocomplettan P gedraagt zich wat afbraak betreft, zoals endogeen fibrinogeen.

Haemocomplettan P wordt intraveneus toegediend en is onmiddellijk beschikbaar in een plasmaconcentratie die direct gerelateerd is aan de dosering.

In een post marketing 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. De gemiddelde (+/- s.d.) terminale eliminatie halfwaardetijd van humaan fibrinogeenconcentraat was 78,7 uur (+/- 18,13 uur) met een gemiddeld (+/- s.d.) distributievolume van 52,7 ml/kg (+/- 7,48 ml/kg). 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.

5.3 Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet klinische gegevens, gebaseerd op conventionele studies met enkelvoudige toxiciteits- en veiligheidsstudies, wijzen niet op speciale risico's voor mensen.

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 worden gemengd met andere geneesmiddelen, verdunningsmiddelen of oplosmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6 en moet via een aparte infusielijn toegediend worden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

Na bereiding is een fysico-chemische stabiliteit aangetoond gedurende 8 uur bij kamertemperatuur (max. 25°C).

Vanuit microbiologisch oogpunt en omdat Haemocomplettan P geen conserveringsmiddel bevat, moet het bereide product onmiddellijk gebruikt worden.

Als het niet onmiddellijk toegediend wordt, zijn de bewaartermijn en – condities voor gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en 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

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

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 of 2 g (Figuur 1):

1. Eén injectieflacon met 1 of 2 g menselijk fibrinogeen
2. Filter: Pall® Smitfilter
3. Doseerpen: Mini-Spike® Doseerpen



Figuur 1

Het is mogelijk dat niet alle presentaties beschikbaar zijn.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene instructies

- Het bereiden en opzuigen dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren.
- De oplossing moet nagenoeg kleurloos tot lichtgeel zijn. Gebruik geen troebele oplossingen of oplossingen met een neerslag.
- Het gereconstitueerde product moet vóór toediening visueel gecontroleerd worden op partikels en verkleuring.

Bereiding

- Verwarm het poeder in ongeopende flacon tot kamertemperatuur of tot lichaamstemperatuur (de 37 °C niet overschrijden).
- Haemocomplettan P moet opgelost worden met water voor injectie (respectievelijk 50 ml voor 1g en 100 ml voor 2g, niet meegeleverd).
- Was uw handen of gebruik handschoenen voor reconstitutie van het product.
- Verwijder de beschermkap van de Haemocomplettan P flacon zodat het centrale deel van de infusiestop zichtbaar wordt.
- Ontsmet de infusiestop met een geschikt ontsmettingsmiddel en laat drogen.
- Breng het oplosmiddel in de infusieflacon. Zorg ervoor dat het poeder volledig bevochtigd wordt.
- De flacon dient vervolgens licht te worden gezwenkt tot het poeder opgelost is en klaar is voor toediening. Vermijd hard schudden om schuimvorming te vermijden. Het poeder is binnen de 15 minuten volledig opgelost (over het algemeen tussen de 5 en 10 minuten).
- Open de plastic verpakking met de doseerpen (Mini-Spike® Doseerpen), meegeleverd met Haemocomplettan P (Figuur 2)



Figuur 2

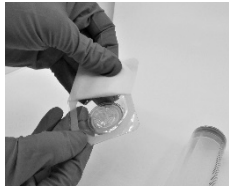
- Neem de meegeleverde doseerpen en druk deze in de infusiestop van de flacon met de gereconstitueerde oplossing (figuur 3)



Figuur 3

- Verwijder de folie nadat de doseerpen is aangebracht. Raak het oppervlak van de doseerpen niet aan nadat de folie is verwijderd.

- Open de verpakking met de filter (Pall® Syringe Filter), meegeleverd met Haemocomplettan P (Figuur 4)



Figuur 4

- Draai de spuit op de filter (Figuur 5)



Figuur 5

- Draai de spuit met de gemonteerde filter op de doseerpen (Figuur 6)



Figuur 6

- Trek de gereconstitueerde oplossing in de spuit (Figuur 7)



Figuur 7

- **Verwijder de filter, doseerpen en lege flacon van de spuit** nadat de oplossing volledig is opgetrokken en gooi deze op de juiste manier weg. Ga verder met de toediening zoals gebruikelijk.
- Het opgeloste product dient onmiddellijk toegediend te worden via een afzonderlijke injectie/infusielijn (zie sectie 6.2). 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

RVG 16996

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 maart 1997
Datum van laatste verlenging: 17 maart 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 6.5 en 6.6: 1 maart 2020