

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Haemocompletan P 1 g pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Haemocompletan se prezintă sub formă de pulbere pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă pentru administrare intravenoasă, un flacon conține 1 g fibrinogen uman.

Produsul conține 20 mg/ml fibrinogen uman, după reconstituire cu 50 ml apă pentru preparate injectabile pentru Haemocompletan P 1g.

Conținutul în fibrinogen coagulabil este determinat în acord cu prevederile monografiei Farmacopeei Europene pentru fibrinogen uman.

Excipient cu efect cunoscut: sodiu până la 164 mg (7,1 mmol) pentru 1 g fibrinogen.
Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă
Pulbere de culoare albă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Terapia și profilaxia diatezelor hemoragice:

- Ca tratament de substituție în hipofibrinogenemie, disfibrinogenemie sau afibrinogenemie congenitală la pacienții cu tendință la sângerare, pentru profilaxia pre-operatorie, înainte de sau în cursul sarcinii sau în cazul procedurilor obstetricale
- Ca terapie adjuvantă pentru tratamentul sângerărilor care pot pune viața în pericol, în caz de hipofibrinogenemie dobândită, cum sunt următoarele condiții
 1. Creșterea consumului de fibrinogen asociat cu alte tipuri de sângerări necontrolate terapeutic, care pot pune viața în pericol, în caz de complicații obstetricale
 2. Hipofibrinogenemie de diluție în cazul pacienților cu traumatisme și pierderi severe de sânge, determinată de terapia de refacere și menținere a volumului de sânge circulant prin administrarea de cantități mari de soluții coloidale și cristaloid

3. Tulburări ale sintezei factorilor de coagulare, de exemplu distrugerea marcată a parenchimului hepatic cu deficit de fibrinogen consecutiv
4. Creșterea consumului de fibrinogen asociat cu alte tipuri de sângerări necontrolate terapeutic, care pot pune viața în pericol, în caz de sindrom de coagulare intravasculară diseminată și în caz de hiperfibrinoliză

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic specializat în terapia tulburărilor de coagulare.

Doze

Dozele și durata terapiei de substituție depind de severitatea tulburării, localizarea și extinderea sângerării, precum și de statusul clinic al pacientului.

Pentru a calcula doza individuală este necesară măsurarea nivelului de fibrinogen (funcțional) iar pentru stabilirea frecvenței administrărilor este necesară monitorizarea permanentă a stării generale a pacientului prin determinarea regulată a nivelului de fibrinogen și a altor terapii de substituție utilizate.

Intervalul de normalitate pentru fibrinogenul plasmatic este 1,5 - 4,5 g/l.

Nivelul minim critic, de la care crește riscul de hemoragii este de aproximativ 0,5 – 1,0 g/l.

În cazul unei intervenții chirurgicale majore este necesară o monitorizare atentă a terapiei de substituție, prin determinarea parametrilor de coagulare.

1. Profilaxia în cazul pacienților cu hipo-, dis- sau afibrinogemie congenitală și cu tendință de sângerare cunoscută

Pentru a preveni sângerarea excesivă în timpul intervențiilor chirurgicale, se recomandă tratamentul profilactic pentru a crește nivelul de fibrinogen la 1 g/l și a menține acest nivel de fibrinogen până când hemostaza este asigurată sau menținerea la peste 0,5 g/l până când rana este vindecată complet.

În cazul unor intervenții chirurgicale sau a tratamentului unui episod de sângerare, doza trebuie calculată astfel:

Doza (g) = (nivelul dorit (g/l) – nivelul de bază (g/l) x 1/0.017 (g/l / g/kg) x greutatea corporală (kg)

Dozajul ulterior (dozele și frecvența administrărilor) trebuie adaptate pe baza stării generale a pacientului și a rezultatelor de laborator.

Timul biologic de înjumătățire plasmatică al fibrinogenului este de 3-4 zile. Astfel, în absența consumării, tratamentul repetat cu fibrinogen uman nu este în mod uzual necesar. Având în vedere acumularea care apare în cazul administrării repetate în scop profilactic, doza și frecvența trebuie determinate în conformitate cu scopul terapeutic urmărit de medic pentru un anumit pacient.

2. Tratamentul sângerărilor

Adulti

Pentru sângerările apărute perioperator se administrează în general 2 g (sau 30 mg/kg greutate corporală), cu perfuzii ulterioare așa cum se recomandă. În caz de hemoragie severă, de exemplu utilizare obstetricală/ruptură de placentă, este necesară administrarea unor cantități mari (4 – 8 g) de fibrinogen

Copii

Dozele trebuie determinate pe baza greutății corporale și a necesarului clinic, dar sunt de obicei 20-30 mg/kg.

Mod de administrare

Perfuzie sau injecție intravenoasă.

Haemocomplettan trebuie reconstituit așa cum este descris la punctul 6.6. Soluția reconstituită trebuie să fie încălzită la temperatura camerei sau a corpului înainte de administrare, Apoi se injectează lent intravenos sau perfuzabil la o viteză de perfuzie confortabilă pentru pacient.

Viteza de injectare sau perfuzie nu trebuie să depășească aproximativ 5 ml pe minut.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Tromboză manifestă sau infarct miocardic, cu excepția hemoragiilor care pot pune viața în pericol.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Există un risc de tromboză atunci când sunt tratați cu fibrinogen uman pacienții cu deficiență congenitală, în special la administrarea de doze mari sau de doze repetate. Pacienții cărora li se administrează fibrinogen uman trebuie observați îndeaproape pentru depistarea semnelor sau simptomelor de tromboză.

La pacienții cu antecedente de cardiopatii coronariene sau infarct miocardic, cu boli hepatice, peri și post-operator, la nou-născuți sau la pacienții cu risc de evenimente tromboembolice sau coagulare intravasculară diseminată, beneficiul potențial al tratamentului cu fibrinogen din plasmă umană trebuie evaluat în raport cu riscul complicațiilor tromboembolice. Trebuie avute în vedere monitorizarea atentă și precauția la utilizare.

În general, în caz de sângerări, starea sistemului de coagulare trebuie analizat prin determinări diagnostice corespunzătoare.

Pentru tratamentul deficienței de fibrinogen dobândite, în special în caz de coagulare intravasculară diseminată sau boli hepatice, trebuie manifestată atenție la faptul că nu există doar deficit de fibrinogen izolat, ci există în mod normal un deficit al tuturor factorilor de coagulare și inhibitorilor. Astfel, ca tratament de primă linie se recomandă o administrare echilibrată de plasmă proaspătă congelată sau de medicamente cu factor specific sau inhibitor. Este necesară monitorizarea atentă a sistemului de coagulare.

În cazul în care apar reacții alergice sau de tip anafilactic, injectarea sau perfuzarea trebuie oprite imediat. În caz de șoc anafilactic se inițiază tratamentul standard al șocului.

În cazul terapiei de substituție cu factori de coagulare pentru alte deficiențe congenitale, reacția anticorpilor a fost observată, însă nu există date curente cu privire la fibrinogen.

Informații importante cu privire la anumiți excipienți ai Haemocomplettan

Haemocomplettan conține până la 164 mg (7,1 mmol) sodiu pentru 1 g fibrinogen.

Aceasta se corelează cu 11,5 mg (0,5 mmol) sodiu per kg greutate corporală a pacientului dacă este recomandată doza inițială de 70 mg/kg greutate corporală. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Siguranță virală

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screeningul donărilor individuale și al rezervelor de plasmă pentru markeri specifici de infecție și includerea etapelor de producție eficace pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În ciuda acestor măsuri, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii agenților infecțioși nu poate fi exclusă în totalitate. Aceasta se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute și celor nou-apărute, precum și altor agenți patogeni.

Procedurile de inactivare/îndepărtare virală sunt considerate eficace pentru virusurile încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC), cât și pentru virusul neîncapsulat al hepatitei A (VHA).

Aceste proceduri pot avea valoare limitată față de virusurile neîncapsulate cum ar fi parvovirusul B-19 și alți agenți infecțioși transmisibili.

Infecția cu parvovirusul B19 poate fi gravă la gravide (infecție fetală) și la persoanele cu imunodeficiență sau eritropoeză crescută (de exemplu anemie hemolitică).

Se recomandă vaccinarea corespunzătoare (împotriva hepatitei A și hepatitei B) pentru pacienții cărora li se administrează în mod regulat/repetat medicamente ce conțin fibrinogen uman.

Se recomandă ca de fiecare dată când se administrează Haemocompletan P 1 g unui pacient, să se înregistreze numele și seria medicamentului, pentru a păstra o legătură între pacient și seria medicamentului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Până în prezent, nu se cunosc interacțiuni ale produselor ce conțin fibrinogen din plasmă umană cu alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au realizat studii asupra funcției de reproducere pe animale cu Haemocompletan (vezi pct 5.3). Deoarece substanța activă este de origine umană, aceasta este catabolizată în același mod ca și proteina proprie a pacientului. Acești constituenți fiziologici ai sângelui uman nu se așteaptă să inducă reacții adverse asupra reproducerii sau asupra fătului.

Siguranța utilizării medicamentelor cu fibrinogen din plasmă umană în timpul sarcinii nu a fost stabilită în studiile clinice controlate.

Experiența clinică cu privire la administrarea medicamentelor cu fibrinogen în tratamentul complicațiilor obstetricale sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra sarcinii, sănătății fătului sau nou-născutului.

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă Haemocompletan se elimină în laptele matern. Siguranța utilizării medicamentelor cu fibrinogen din plasmă umană în timpul alăptării nu a fost stabilită în studiile clinice controlate.

Nu se poate exclude un risc ce poate să apară la sugar. Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau întreruperea terapiei cu Haemocompletan, luând în considerare beneficiul alăptării sugarului și beneficiul terapiei pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date cu privire la efectele Haemocompletan asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Haemocompletan nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost raportate în urma experienței post-marketing precum și în literatura de specialitate. Următoarele categorii standard de frecvență au fost utilizate:

Foarte frecvente: $\geq 1/10$

Frecvente: $\geq 1/100$ și $<1/10$

Mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ și $<1/100$

Rare: $\geq 1/10000$ și $<1/1000$ Foarte rare $< 1/10000$ (incluzând cazuri izolate)

Clasificarea pe organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții alergice sau de tip anafilactic (precum urticarie generalizată, rash, scăderea presiunii sanguine)	
Tulburări vasculare					Episoade tromboembolice (incluzând infarctul miocardic și embolismul)

					pulmonar) (vezi, de asemenea pct 4.4)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare				Creșterea temperaturii corporale	

Pentru informații cu privire la siguranță, în ceea ce privește transmiterea agenților patogeni, vezi pct. 4.4.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Pentru a evita supradozajul se recomandă monitorizarea regulată a concentrației plasmatice a fibrinogenului în timpul tratamentului (vezi pct 4.2).

În caz de supradozaj, riscul de dezvoltare a complicațiilor tromboembolice este crescut.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, fibrinogen uman, codul ATC: B02BB01

În prezența trombinei, factorului de coagulare XIII activat (F XIIIa) și a ionilor de calciu, fibrinogenul uman (factor de coagulare I) este convertit într-o rețea de fibrină tridimensională, este convertit într-un cheag hemostatic de fibrină stabil, elastic și tridimensional.

Administrarea de fibrinogen uman conferă o creștere a nivelului plasmatic de fibrinogen și poate corecta temporar defectul de coagulare al pacienților cu deficit de fibrinogen.

Un studiu pivot de fază II a evaluat farmacocinetica după o singură doză (vezi 5.2 Proprietăți farmacocinetice) și, de asemenea, a furnizat date privind eficacitatea utilizând efectul surogat al fermității maxime a cheagului (FMC), cât și date privind siguranța.

Pentru fiecare subiect, FMC a fost determinată înainte (valoarea de bază) și după o oră de la administrarea unei doze unice de Haemocomplettan de 70 mg/kg greutate corporală. S-a dovedit că Haemocomplettan este eficient în creșterea fermității cheagului la pacienții cu deficit congenital de fibrinogen (afibrinogenemie) determinată prin măsurători de tromboelastometrie. Eficacitatea hemostatică în episoadele acute de sângerare și corelarea sa cu FMC sunt verificate într-un studiu post-marketing.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Fibrinogen plasmatic uman este un constituent normal al plasmelor umane și acționează ca fibrinogenul endogen. În plasmă, timpul biologic de înjumătățire plasmatică a fibrinogenului este de 3 - 4 zile.

Proprietățile farmacocinetice ale Haemocomplettan P 1 g sunt identice cu proprietățile fibrinogenului endogen. Haemocomplettan P 1 g se administrează intravenos și este disponibil imediat, la o concentrație plasmatică corespunzătoare dozei administrate.

Un studiu de farmacocinetică a evaluat farmacocinetica dozei unice înainte și după administrarea concentratului de fibrinogen uman la pacienții cu afibrinogenemie congenital. Acest studiu prospectiv, deschis, multicentric include 5 subiecți de gen feminin și 10 subiecți de gen masculin cu vârsta cuprinsă între 8 și 61 ani (2 copii, 3 adolescenți, 10 adulți). Doza medie a fost 77,0 mg/kg greutate corporală (variază între 76,6 – 77,4 mg/kg).

S-a prelevat sânge de la 15 subiecți pentru a determina activitatea fibrinogenului (măsurabilă fiind doar la 14 subiecți), la valoarea de bază și până la 14 zile de la finalizarea perfuziei. Suplimentar, recuperarea *in vivo* (RIV) incrementală definită ca o creștere maximă a concentrației plasmatice în fibrinogen per doză în mg/kg greutate corporală, a fost determinată din concentrațiile obținute până la 4 ore după perfuzie. Valoarea mediană pentru RIV incrementală a fost 7,7 (variază între 1,30-2,73) mg/dl per mg/kg greutate corporală. Următorul tabel furnizează rezultatele farmacocinetice.

Rezultatele farmacocinetice pentru activitatea fibrinogenului

Parametru (n=14)	Medie ± DS	Valoarea mediană (intervalul)
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)
ASC pentru doza de 70 mg/kg [h·mg/ml]	124,3 ± 24,16	126,8 (81,73-156,40)
Partea extrapolată din ASC [%]	8,4 ± 1,72	7,8 (6,13-12,14)
Cl [ml/h/kg]	0,59 ± 0,13	0,55 (0,45-0,86)
TMR [h]	92,8 ± 20,11	85,9 (66,14-126,44)
V _{SE} [ml/kg]	52,7 ± 7,48	52,7 (36,22-67,67)
RIV [mg/dl per mg/kg greutate corporală]	1,8 ± 0,35	1,7 (1,30-2,73)

t_{1/2} = timpul de înjumătățire final la eliminare

h = oră

C_{max} = concentrația maximă în timpul celor 4 ore

ASC = aria de sub curbă

Cl = clearance

TNR = timpul mediu de rezistență

V_{SE} = volumul de distribuție la starea de echilibru

DS = deviația standard

RIV = recuperarea *in vivo*

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au demonstrat un risc special la subiecții umani pe baza studiilor conventionale asupra toxicității la administrarea unei doze unice și siguranței farmacologice.

Studiile preclinice cu administrare de doze repetate (toxicitate cronică, carcinogenicitate și mutagenicitate) nu pot fi realizate în mod rezonabil pe modelele animale convenționale datorită dezvoltării anticorpilor ca urmare a administrării de proteine umane heterologe.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Albumină umană

Clorhidrat de L-arginină

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Clorură de sodiu

Citrat de sodiu

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, diluanți sau solvenți cu excepția celor menționați la pct 6.6. Este recomandată utilizarea unui set de perfuzare standard pentru administrare intravenoasă pentru soluția reconstituită la temperatura camerei.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

Stabilitatea fizico-chimică a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru 8 ore la temperatura camerei (max. +25°C). Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă soluția reconstituită nu se administrează imediat, păstrarea la temperatura camerei (max. +25°C) nu trebuie să depășească 8 ore. Soluția reconstituită nu trebuie păstrată la frigider.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8 °C).

A nu se congela! A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră tip II, sigilat cu dop ce nu conține latex (cauciuc bromobutilic) și capsă din aluminiu prevăzută cu disc din plastic.

1 flacon conține 1 g fibrinogen uman

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Instrucțiuni generale

- Reconstituirea și extragerea trebuie efectuate în condiții aseptice.
- Soluțiile reconstituite trebuie verificate vizual înaintea administrării cu privire la particule sau decolorare.
- Soluția trebuie să fie aproape incoloră până la gălbuie, limpede până la ușor opalescentă și cu pH neutru. A nu se utiliza soluții care sunt tulburi sau prezintă sedimente (depozite).

Reconstituire

- Pulberea și solventul din flacoanele sigilate se aduc la temperatura camerei sau a corpului (nu peste 37°C).
- Haemocompletan P 1 g trebuie reconstituit cu 50 ml apă pentru preparate injectabile (50 ml pentru 1 g).
- Se îndepărtează capacul flaconului de Haemocompletan P 1 g pentru a expune porțiunea centrală a dopului din cauciuc.
- Se șterge suprafața dopului cu o soluție antiseptică și se lasă să se usuce.
- Cu ajutorul unui dispozitiv de transfer adecvat, se adaugă solventul în flaconul pentru perfuzie. Se asigură udarea completă a pulberii.
- Se rotește ușor flaconul, până când pulberea este dizolvată complet și soluția este gata pentru administrare. Se va evita agitarea puternică, care provoacă spumare. Soluția trebuie reconstituită complet în maxim 15 minute (în general, între 5 și 10 minute).
- Soluția reconstituită trebuie administrată imediat prin injectare separată sau printr-o linie de perfuzare (vezi pct. 6.3).
- A se evita pătrunderea sângelui în seringile care conțin medicament.

Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7708/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .