

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Riastap 2 g
Prášok na injekčný/infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Riastap je vo forme prášku na injekčný alebo infúzny roztok s obsahom 2 g ľudského fibrinogénu v jednej injekčnej liekovke.

Po rekonštitúcii so 100 ml vody na injekcie obsahuje 1 ml približne 20 mg ľudského fibrinogénu.

Kvantitatívne stanovenie koagulovateľného fibrinogénu pre ľudský fibrinogén je podľa Európskeho liekopisu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Sodík najviac 328 mg (14,3 mmol) v jednej injekčnej liekovke.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na injekčný/infúzny roztok
Biely prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba krvácania u pacientov s vrodeným nedostatkom fibrinogénu (hypo alebo afibrinogénia) s tendenciou ku krvácaniu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou koagulačných ochorení.

Dávkovanie

Dávka a dĺžka substitučnej liečby závisia od závažnosti ochorenia, miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Pre výpočet individuálnej dávky sa stanoví hladina fibrinogénu (funkčného). Množstvo a frekvencia podávania sa určí individuálne pre každého pacienta na základe pravidelného stanovenia hladín plazmatického fibrinogénu, použitej substitučnej terapie a kontinuálneho sledovania klinického stavu pacienta.

Normálna hladina plazmatického fibrinogénu je v rozmedzí 1,5 - 4,5 g/l. Kritická hladina fibrinogénu v plazme, pri ktorej sa môže objaviť krvácanie, je približne 0,5 - 1,0 g/l. Pri závažných chirurgických zákrokoch, má podstatný význam presné sledovanie substitučnej terapie koagulačnými testami.

Úvodná dávka

Ak nie je u pacienta stanovená hladina fibrinogénu, odporúčaná dávka je 70 mg/kg telesnej hmotnosti (*Body Weight*, BW) podaná intravenózne.

Udržiavacia dávka

Požadovaná hladina (1 g/l) pri menšom krvácaní (napr. epistaxa, intramuskulárne krvácanie, alebo menorágia) sa má udržiavať aspoň počas troch dní. Požadovaná hladina (1,5 g/l) pri závažnom krvácaní (napr. poranenie hlavy alebo intrakraniálne krvácanie), sa má udržiavať počas siedmich dní.

$$\text{Dávka fibrinogén} = \frac{[\text{Požadovaná hodnota (g/l)} - \text{stanovená hodnota (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l na mg/kg telesnej hmotnosti)}}$$

Dávkovanie u novorodencov, dojčiat a detí

Údaje z klinických štúdií na dávkovanie Riastapu u detí sú obmedzené. Z týchto štúdií ako aj z dlhodobej klinickej skúsenosti s fibrinogénovými prípravkami vyplýva, že odporúčané dávkovanie pri liečbe detí je rovnaké ako u dospelých.

Spôsob podávania

Intravenózna infúzia alebo injekcia.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6. Pred podaním sa rekonštituovaný roztok musí zohriať na izbovú teplotu alebo telesnú teplotu a podáva sa injekciou alebo infúziou pomaly intravenózne s rýchlosťou, ktorá pacientovi vyhovuje. Rýchlosť injekčného alebo infúzneho podania nemá byť vyššia ako 5 ml za minútu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U pacientov s vrodeným nedostatkom, ktorí sú liečení ľudským fibrinogénovým koncentrátom, je riziko trombózy a to najmä pri vysokých dávkach alebo pri opakovanom podaní. Pacienti, ktorým bol podaný ľudský fibrinogénový koncentrát, sa majú starostlivo sledovať kvôli príznakom trombózy.

U pacientov s anamnézou koronárneho ochorenia srdca alebo infarktu myokardu, u pacientov s ochorením pečene, pacientov pred alebo po operácii, u novorodencov alebo u pacientov s rizikom tromboembolických príhod alebo diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, možný prínos liečby s ľudským plazmatickým fibrinogénovým koncentrátom musí prevážiť riziko tromboembolických komplikácií. Je potrebné postupovať opatrne a vykonávať dôkladné monitorovanie.

Ak sa objavia reakcie alergického alebo anafylaktického typu, je nutné injekčné podanie alebo infúziu okamžite zastaviť. V prípade anafylaktického šoku, sa majú dodržať zvyčajné medicínske postupy pri liečbe šoku.

Pri substitučnej terapii koagulačnými faktormi iných vrodených deficitov, boli pozorované reakcie na protilátky, ale v súčasnosti nie sú dostupné údaje týkajúce sa fibrinogénu..

Tento liek obsahuje až 328 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 16,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu..

Vírusová bezpečnosť

Medzi štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, ktoré sú následkom podávaných liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy, zahŕňajú výber darcov, kontrolu jednotlivých odberov krvi a zmiešanej plazmy zameranú na špecifické markery infekcie a zaradenie účinných výrobných krokov na inaktiváciu alebo odstránenie vírusov. Napriek opatreniam, pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy, nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekcie. Platí to aj pre akékoľvek neznáme alebo nové vírusy a iné patogény.

Vykonané opatrenia sú účinné proti obaleným vírusom ako je HIV, HBV a HCV a pre neobalené vírusy HAV a parvovírus B19.

U pacientov s pravidelným a opakovaným podávaním liekov pochádzajúcich z ľudskej plazmy, sa odporúča vhodná vakcinácia proti hepatitíde (hepatitída A a hepatitída B).

Dôrazne sa odporúča, aby sa pri každom podaní Riastapu pacientovi zaznamenali názov a číslo šarže lieku, aby sa zachovalo prepojenie medzi pacientom a šaržou lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nie sú známe žiadne interakcie koncentráту ľudskeho plazmatického fibrinogénu s inými liekmi.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Reprodukčné štúdie na zvieratách neboli vykonané s Riastapom (pozri časť 5.3). Vzhľadom k tomu, že účinná látka je ľudskeho pôvodu, je katabolizovaná rovnakým spôsobom ako vlastné proteíny pacienta. Neočakáva sa, že tieto fyziologické zložky ľudskej krvi môžu spôsobiť nežiaduce účinky na reprodukciu alebo na plod.

Bezpečnosť lieku Riastap pre použitie v tehotenstve nebola v kontrolovaných klinických štúdiách stanovená.

Klinické skúsenosti s koncentrátom fibrinogénu v liečbe pôrodných komplikácií, naznačujú, že sa neočakávajú žiadne škodlivé účinky na priebeh tehotenstva alebo zdravie plodu alebo novorodenca.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Riastap vylučuje do ľudskeho mlieka. Použitie Riastapu u dojčiacich žien v klinických štúdiách nebolo skúmané.

Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Riastapom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Riastap nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií (*Adverse Drug Reactions*, ADRs)

V tabuľke sú zlúčené nežiaduce reakcie zistené v klinických skúšaníach a po skúsenostiach po uvedení lieku na trh. Frekvencie uvedené v tabuľke sú založené na súhrnnej analýze dvoch spoločností sponzorovaných, placebom kontrolovaných klinických skúšaní vykonaných pri operácii aorty s ďalšími chirurgickými krokmi alebo bez ďalších chirurgických krokov [BI3023-2002(N=61) a

BI3023_3002(N=152)] podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$). Pre spontánne post-marketingové ADR, frekvencia hlásenia je zaradená do kategórie neznáme. Vzhľadom na skutočnosť, že tieto klinické skúšania boli vykonané iba v obmedzenej populácii pacientov podstupujúcich operáciu aorty, výskyt nežiaducich reakcií pozorovaný v týchto skúšaniach neodráža výskyt pozorovaný v klinickej praxi a nie je známy v klinických nastaveniach mimo skúmanej indikácie.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduci účinok	Frekvencia (pri operácii aorty s ďalšími chirurgickými krokmi alebo bez ďalších chirurgických krokov)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia	Veľmi časté
Poruchy imunitného systému	Anafylaktické reakcie (vrátane anafylaktického šoku)	Menej časté
	Alergické reakcie (vrátane generalizovanej urtikárie, vyrážky, dýchavičnosť, tachykardia, nevoľnosť, vracanie, zimnica, pyrexia, bolesť na hrudníku, kašeľ, zníženie krvného tlaku)	Neznáme
Poruchy ciev	Tromboembolické príhody* (pozri časť 4.4)	Časté**

*Ojedinelé prípady boli smrteľné.

**Na základe výsledkov z dvoch klinických skúšaní (operácia aorty s ďalšími chirurgickými krokmi alebo bez ďalších chirurgických krokov) bol celkový výskyt tromboembolických príhod nižší u pacientov liečených fibrinogénom (N=8, 7,4%) v porovnaní s placebom (N=11, 10,4%).

Informácie o vírusovej bezpečnosti sú uvedené v časti 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Aby sa predišlo predávkovaniu, je indikované pravidelné monitorovanie plazmatickej hladiny fibrinogénu v priebehu liečby (pozri časť 4.2).

V prípade predávkovania je zvýšené riziko vzniku tromboembolických komplikácií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká (hemostatiká), ľudský fibrinogén

ATC kód: B02BB01

Ľudský fibrinogén (koagulačný faktor I) sa v prítomnosti trombínu, aktivovaného koagulačného faktora XIII (F XIIIa) a iónov vápnika premieňa na stabilné a pružné trojrozmerné fibrínové hemostatické koagulum.

Podávanie koncentráту ľudského fibrinogénu umožňuje zvýšenie hladín fibrinogénu v plazme a dočasne upraviť poruchu koagulácie u pacientov s nedostatkom fibrinogénu.

Kľúčová štúdia fázy II hodnotila farmakokinetiku (*Pharmacokinetic*, PK) po jednorazovej dávke (pozri časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti) a tiež poskytla údaje o účinnosti pomocou náhradného koncového ukazovateľa maximálnej pevnosti koagula (*Maximum Clot Firmness*, MCF) a dáta o bezpečnosti.

U každého pacienta, bola stanovená MCF pred podaním (východisková hodnota) a jednu hodinu po podaní jednorazovej dávky Riastapu na 70 mg/kg telesnej hmotnosti. Zistilo sa meraním pomocou thromboelastometrie, že Riastap je účinný pri zvyšovaní pevnosti koagula u pacientov s vrodeným nedostatkom fibrinogénu (afibrinogenémia). Hemostatická účinnosť pri akútnych krvácaných epizódach a jej korelácia s MCF sa overuje v postmarketingovej štúdii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ľudský fibrinogén je normálnou zložkou ľudskej plazmy a pôsobí ako endogénny fibrinogén. Biologický polčas fibrinogénu v plazme je 3 až 4 dni. Pri odbúravaní sa Riastap chová ako endogénny fibrinogén.

Liek sa podáva intravenózne a je ihneď dostupný v plazmatickej koncentrácii zodpovedajúcej podanej dávke.

Farmakokinetická štúdia hodnotila farmakokinetiku po jednorazovej dávke pred a po podaní koncentrátu ľudského fibrinogénu u jedincov s afibrinogenémiou. Táto prospektívna, otvorená, nekontrolovaná, multicentrická štúdia zahŕňala 5 žien a 10 mužov, v rozmedzí veku 8 - 61 rokov (2 deti, 3 mladiství, 10 dospelí). Medián dávky bol 77,0 mg / kg telesnej hmotnosti (v rozmedzí 76,6 až 77,4 mg / kg).

Od 15 subjektov bola odobratá krv na stanovenie aktivity fibrinogénu na začiatku a až do 14 dní po ukončení infúzie (namerané hodnoty boli u 14 pacientov). Okrem toho bolo inkrementálne zotavenie *in vivo* (*in vivo recovery*, IVR), definované ako maximálne zvýšenie hladiny fibrinogénu v plazme na mg/kg telesnej hmotnosti, určené z hodnôt získaných do 4 hodín po infúzii. Medián inkrementálnej IVR bol 1,7 (rozmedzie 1,30 do 2,73) mg/dl na mg/kg telesnej hmotnosti. Nasledujúca tabuľka uvádza farmakokinetické výsledky.

Farmakokinetické výsledky pre aktivitu fibrinogénu

Parameter (n=14)	Priemer $\pm$ SD	Medián (rozpätie)
$t_{1/2}$ [h]	78,7 $\pm$ 18,13	77,1 (55,73-117,26)
C_{max} [g/l]	1,4 $\pm$ 0,27	1,3 (1,00-2,10)
AUC pre dávku 70 mg/kg [h•mg/ml]	124,3 $\pm$ 24,16	126,8 (81,73-156,40)
Extrapolovaná časť AUC [%]	8,4 $\pm$ 1,72	7,8 (6,13-12,14)
Cl [ml/h/kg]	0,59 $\pm$ 0,13	0,55 (0,45-0,86)
MRT [h]	92,8 $\pm$ 20,11	85,9 (66,14-126,44)
V_{ss} [ml/kg]	52,7 $\pm$ 7,48	52,7 (36,22-67,67)
IVR [mg/dl na mg/kg telesnej hmotnosti]	1,8 $\pm$ 0,35	1,7 (1,30-2,73)

$t_{1/2}$ = terminálny eliminačný polčas

h = hodina

C_{max} = maximálna koncentracia počas 4 hodín

AUC = plocha pod krivkou

Cl = klírens

MRT = priemerný retenčný čas

V_{ss} = distribučný objem v rovnovážnom stave

SD = smerodajná odchylka

IVR = *in vivo recovery*

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti a toxicity jednorazovej dávky neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Predklinické štúdie s opakovaným podávaním dávok (chronická toxicita, karcinogenita a mutagenita) nie je možné vykonať na konvenčných zvieracích modeloch z dôvodu tvorby protilátok po aplikácii heterológnych ľudských proteínov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľudský albumín,
L-arginínium-chlorid,
hydroxid sodný (na úpravu pH),
chlorid sodný,
citrónan sodný

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi, riedidlami alebo rozpúšťadlami okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Na intravenózne podanie rekonstituovaného roztoku pri izbovej teplote sa odporúča štandardná infúzna súprava.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Fyzikálno-chemická stabilita rekonštituovaného lieku bola preukázaná počas 8 hodín pri izbovej teplote (max. +25 °C). Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite po rekonštitúcii. Ak sa rekonštituovaný liek nepodá okamžite, uchovávanie nesmie presiahnuť 8 hodín pri izbovej teplote (max. +25 °C). Rekonštituovaný liek sa nesmie uchovávať v chladničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajte v mrazničke. Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z bezfarebného skla typu II, podľa Ph Eur., uzavretá zátkou bez latexu (brómbutylová guma), hliníkovým viečkom a plastovým diskom.

Balenie 2 g (Obrázok 1)

1. Jedna injekčná liekovka obsahujúca 2 g ľudského fibrinogénu
2. Filter: Pall® Filter injekčnej striekačky
3. Dávkovacia ihla: Mini-Spike® Dávkovacia ihla



Obrázok 1

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné pokyny

- Rekonštitúcia a odoberanie sa musia vykonávať za aseptických podmienok.
- Rekonštituovaný liek sa musí pred použitím vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmeny farby.
- Roztok musí byť takmer bezfarebný až žltkastý, číry až mierne opalescenčný a s neutrálnym pH. Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú usadeniny.

Rekonštitúcia

- Zohrejte rozpúšťadlo a prášok v neotvorenej injekčnej liekovke na izbovú teplotu alebo telesnú teplotu (nesmie presiahnuť 37 °C).
- Riastap rekonštituujte s vodou na injekcie (100 ml, nie je súčasťou balenia).
- Pred rekonštitúciou lieku si umyte ruky alebo použite rukavice.
- Odstráňte viečko z injekčnej liekovky Riastap, aby sa odkryla stredná časť infúznej zátky.
- Dezinfikujte povrch infúznej zátky antiseptickým roztokom a nechajte ju zaschnúť.
- Preneste rozpúšťadlo do liekovky s použitím vhodného zariadenia. Zabezpečte úplné zmáčanie prášku.
- Jemne krúžte injekčnou liekovkou, kým sa prášok nerozpustí a roztok nebude pripravený na podávanie. Vyvarujte sa silnému pretrepávaniu, ktoré spôsobuje tvorbu peny. Zvyčajne sa prášok rozpustí približne do 5 minút. Úplné rozpustenie nemá trvať dlhšie ako 15 minút.
 - Otvorte plastový blister obsahujúci dávkovaciu ihlu (Mini-Spike® Dávkovacia ihla) dodávanú s liekom Riastap (Obrázok 2).



Obrázok 2

- Vezmite dávkovaciu ihlu a vložte ju do zátky injekčnej liekovky s rekonštituovaným liekom (Obrázok 3).



Obrázok 3

- Po vložení dávkovacej ihly, odstráňte viečko. Nedotýkajte sa odkrytého povrchu po odstránení viečka.
- Otvorte blister s filtrom (Pall® Filter injekčnej striekačky) dodávaným s liekom Riastap (Obrázok 4).



Obrázok 4

- Naskrutkujte injekčnú striekačku na filter (Obrázok 5).



Obrázok 5

- Zaskrutkujte injekčnú striekačku s namontovaným filtrom na dávkovaciu ihlu (Obrázok 6).



Obrázok 6

- Odoberte rekonštituovaný liek do injekčnej striekačky (Obrázok 7).



Obrázok 7

- Po dokončení, **vyberte z injekčnej striekačky filter, dávkovaciu ihlu a prázdnu injekčnú liekovku**, riadne zlikvidujte a pokračujte v podávaní obvyklým spôsobom.
- Rekonštituovaný liek sa musí podať ihneď samostatnou injekčnou/infúznou linkou.
- Dbajte na to, aby žiadna krv nevnikla do liekom naplnenej injekčnej striekačky.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

16/0091/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2026