

Fachinformation Fibrogammin® P 250 E und Fibrogammin® P 1250 E

(Zusammenfassung der Produkteigenschaften)

1 Bezeichnung

Fibrogammin® P 250 E

Fibrogammin® P 1250 E

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

2 Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

Wirkstoff: Blutgerinnungsfaktor XIII vom Menschen

Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E ist ein Pulver zur Herstellung einer Lösung zur intravenösen Anwendung.

1 Durchstechflasche enthält:

	250 E	1250 E
Lyophilisiertes Pulver	68 – 135 mg	340 – 673 mg
Humanplasmafraktion mit einer Faktor XIII Aktivität von	250 E*	1250 E*
Gesamtprotein	24 – 64 mg	120 – 320 mg
Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke	4 ml	20 ml

*...1 Einheit (E) entspricht der Faktor-XIII-Aktivität von 1 ml frischem Citratplasma (Mischplasma) gesunder Spender

Sonstige Bestandteile siehe Kapitel 6.1

3 Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

4 Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Kongenitaler Mangel an Faktor XIII und daraus resultierende hämorrhagische Diathese, Blutungen und Wundheilungsstörungen.

- Hämorrhagische Diathese, bedingt oder mitbedingt durch erworbenen Faktor-XIII-Mangel, z.B. bei akuten Leukosen und Lebererkrankungen (Schub bei Zirrhose und Leberdystrophien) sowie bei Verbrauchskoagulopathie.
Zur supportiven Therapie bei Wundheilungsstörungen, insbesondere bei Ulcus cruris, nach ausgedehnten Operationen und Verletzungen.
- Zur Förderung der Knochenbruchheilung.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

1 ml entspricht 62,5 Einheiten bzw. 100 Einheiten entsprechen 1,6 ml.

Ein in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen erfahrener Arzt sollte beigezogen werden.

Dosierung und Dauer der Therapie sollten sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren.

Die folgende Tabelle kann als ein Leitfaden für die Dosierung bei Blutungen und Operationen verwendet werden:

	Dosierung Einheiten [E] pro kg Körpergewicht [KG]	Dauer der Aufrechterhaltung des Wirkspiegels
Kongenitaler Faktor-XIII-Mangel	10	<i>Prophylaxe von Blutungen:</i> ca. einmal im Monat. Das Intervall ist zu verkürzen, falls Spontanblutungen auftreten.
	bis zu 35, bei Bedarf Injektion wiederholen bis ein ausreichender Wirk- spiegel erreicht ist	Unmittelbar vor der Operation, erforderlichen Wirkspiegel durch wiederholte Injektionen aufrechterhalten bis zum Abschluss der Wundheilung.
	10-20	<i>Therapie:</i> bei schweren Blutungen und ausgedehnten Hämatomen täglich bis zur Blutstillung.
Erworbener Faktor-XIII-Mangel	Zur Therapie hämorrhagischer Diathesen mindestens 15-20	Täglich, bis zur Besserung der Symptome bzw. bis zur spontanen Normalisierung des F-XIII-Spiegels.
Supportive Therapie bei Wundheilungsstörungen	10*	Am Operationstag sowie am 1. bis 3. postoperativen Tag.
Förderung der Knochenbruchheilung	15-20	Täglich, für die Dauer von 10-14 Tagen

* Bei Risikopatienten kann die individuelle Dosis auf bis zu 15-20 E/kg KG erhöht werden.

Akute Blutungen (inklusive erworbenem Mangel) erfordern gewöhnlich deutlich höhere Dosierungen als bei der Routineprophylaxe im Rahmen kongenitaler Erkrankungen. Aufgrund unterschiedlicher Pathogenese des F-XIII-Mangels werden stark unterschiedliche Halbwertszeiten gemessen. Daher empfiehlt es sich, den Anstieg der F-XIII-Aktivität mit einer F-XIII-Bestimmung zu überwachen. Bei größeren Eingriffen und schweren Blutungen sind Normalwerte anzustreben.

Art der Anwendung

Das Präparat ist wie unter "Hinweise für die Handhabung" (siehe Kapitel 6.6) beschrieben zu lösen. Die gebrauchsfertige Lösung soll vor der Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur angewärmt werden und langsam intravenös mit einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit injiziert oder infundiert werden. Die Injektions- oder Infusionsgeschwindigkeit soll ca. 4 ml pro Minute nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Inhaltsstoffe

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ein in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen erfahrener Spezialist sollte beigezogen werden.

Bei Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf das Präparat (mit Symptomen wie generalisierter Nesselsucht, Hautrötung, Blutdruckabfall, Atembeschwerden) können Antihistaminika und Kortikosteroide prophylaktisch verabreicht werden.

Bei Auftreten einer Überempfindlichkeitsreaktion von allergischem oder anaphylaktischem Typ, ist die Injektion/Infusion sofort abzubrechen. Bei Schock ist den Regeln der modernen Schocktherapie zu folgen.

Bei frischen Thrombosen ist wegen der fibrinstabilisierenden Wirkung Vorsicht geboten.

Hinweis für Diabetiker

Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E enthält Glucose (96 mg pro 1000 E). Bei einer Dosierung von 10 E/kg KG werden dem Körper eines 75 kg schweren Patienten 72 mg Glukose zugeführt, bei der Tagesmaximaldosis von 35 E/kg KG und gleichem Körpergewicht sind es 252 mg Glukose.

Hinweis für Patienten mit salzarter Diät

Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E enthält auch Natriumchlorid und kann deshalb bei Patienten ungünstig sein, die eine salzarme Diät einhalten sollen.

Virussicherheit

Standardmaßnahmen zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung individueller Spenden und der Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie die Einbeziehung effektiver

Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Abtrennung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden für umhüllte Viren, wie z.B. HIV, HBV und HCV, sowie für nicht-umhüllte Viren wie HAV als wirksam angesehen.

Für andere nicht-umhüllte Viren, wie z.B. Parvovirus B19, können die getroffenen Maßnahmen eingeschränkt wirksam sein.

Parvovirus B19 Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immunmangelkrankheiten oder gesteigerter Erythropoese (z.B. hämolytische Anämie) haben.

Für Patienten, die regelmäßig/wiederholt Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten, wird eine Impfung gegen Hepatitis A und Hepatitis B empfohlen.

Jede Verabreichung des Präparates ist mit Produktnamen und Chargennummer in der Krankengeschichte zu dokumentieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen von Blutgerinnungsfaktor-XIII-Konzentrat vom Menschen mit anderen Arzneimitteln sind bisher nicht bekannt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Unbedenklichkeit von Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E in der Schwangerschaft oder Stillzeit wurde bisher nicht in kontrollierten klinischen Studien geprüft. Untersuchungen am Tier sind für die Beurteilung der Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit, die Entwicklung des Embryos oder Fötus, den Schwangerschaftsverlauf und die vor-/nachgeburtliche Entwicklung nicht geeignet.

Die klinische Erfahrung mit Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E in der Schwangerschaft zeigte keine negativen Auswirkungen auf den Schwangerschaftsverlauf und die vor-/nachgeburtliche Entwicklung. Die Wirksamkeit von Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E bei schwangeren Frauen mit kongenitalem Faktor-XIII-Mangel ist beschrieben.

Dennoch soll Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E in der Schwangerschaft und Stillzeit nur bei klarer Indikation und nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es gibt keine Anzeichen dafür, dass Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Wie bei jeder Therapie mit Plasmaderivaten besteht die Möglichkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Fieber, Blutdruckabfall, Urtikaria, Übelkeit, Atemnot, Blutdruckabfall, bis hin zum Schock).

Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen vom allergischen oder anaphylaktischen Typ ist Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E sofort abzusetzen und eine situationsgerechte Behandlung einzuleiten. Bei Schock ist den Regeln der modernen Schocktherapie zu folgen.

In sehr seltenen Fällen ist während der Behandlung mit Blut- oder Plasmaderivaten die Entwicklung zirkulierender Antikörper mit nachfolgender Inaktivierung der Blutgerinnungsfaktoren möglich. Das Auftreten solcher Inhibitoren manifestiert sich als unzureichende klinische Antwort.

Informationen zum Infektionsrisiko siehe Kapitel 4.4

4.9 Überdosierung

Folgen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

5 Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Hämostyptika/Antihämorrhagika: Blutgerinnungsfaktor XIII
ATC-Code: B02B D07

Da Faktor XIII enzymatisch Aminogruppen des Lysin mit Glutamin verbindet, ist er in der Lage, Fibrinmoleküle miteinander zu vernetzen (Transamidase-Wirkung). Dies hat zur Folge, dass Gerinnsel stabilisiert werden und Fibroblasten beschleunigt in die Gerinnsel einsprossen, so dass die Wundheilung gefördert wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die biologische Halbwertszeit wurde bei kongenitalem Faktor-XIII-Mangel im Median mit 9,2 Tagen bestimmt.
Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E wird wie der körpereigene Gerinnungsfaktor XIII abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E enthaltenen humanen Plasmaproteine sind normale Bestandteile des menschlichen Plasmas und verhalten sich wie körpereigene Komponenten.

Da höhere Dosen zu einer Volumenüberlastung führen, ist die Testung der Toxizität nach einmaliger Verabreichung nicht aussagekräftig.

Toxizitätsstudien an Tieren mit mehrfacher Dosisgabe sind wegen immunologischer Reaktionen auf heterologe Proteine undurchführbar.

6 Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe:

Fibrogammin P	250 E	1250 E
Human-Albumin	24 - 40 mg	120 – 200 mg
Glukose**	16 - 24 mg	80 – 120 mg
Natriumchlorid**	28 - 44 mg	140 – 220 mg
Beigepacktes Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke	4 ml	20 ml

HCl bzw. NaOH (in geringen Mengen zur Einstellung des pH-Wertes)

** siehe auch Kap. 4.4

6.2 Inkompatibilitäten

Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E darf nicht mit anderen Arzneimitteln, Lösungs- oder Verdünnungsmitteln, außer dem beigepackten Wasser für Injektionszwecke vermischt werden und soll über einen separaten Zugang verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E darf nach Ablauf des auf Packung und Behältnis angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 8 Stunden bei +2 bis +8°C belegt. Aus mikrobiologischer Sicht und da Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E kein Konservierungsmittel enthält, sollte das gelöste Produkt sofort verbraucht werden. Sollte es nicht unverzüglich verwendet werden, liegen Lagerbedingungen und -zeit in der Verantwortung des Anwenders..

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Bei +2 bis +8 °C lagern..

Nicht einfrieren. Vor Licht schützen (in der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren)!

Für Kinder unerreichbar aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 250 E

1 Durchstichflasche (Glasart II, Ph.Eur.) mit lyophilisiertem Pulver

1 Ampulle (Glasart I, Ph.Eur.) mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke

Packung mit 1250 E

1 Durchstichflasche (Glasart II, Ph.Eur.) mit lyophilisiertem Pulver

1 Durchstichflasche (Glasart I, Ph.Eur.) mit 20 ml Wasser für Injektionszwecke

1 Transferset

6.6 Hinweise für die Handhabung

Allgemeine Hinweise

Zubereitung und Verabreichung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.

Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E soll erst unmittelbar vor der Verabreichung aufgelöst werden. Danach soll die Lösung unverzüglich verwendet werden. (s. Kapitel 6.3)

Die Lösung ist farblos, klar bis leicht opaleszent.

Die rekonstituierte Lösung sollte vor Verabreichung immer visuell auf Schwebeteilchen oder Verfärbungen überprüft werden. Trübe Lösungen oder Lösungen mit Rückständen (Niederschlägen/Partikeln) sind nicht zu verwenden.

Zubereitung von Fibrogammin P 250 E

- Lösungsmittel und Pulver in ungeöffneten Behältnissen auf Raum- oder Körpertemperatur erwärmen (nicht über 37° C).
- Lösungsmittelampulle aufrecht in die Hand nehmen und die Flüssigkeit aus der Spitze herausschütteln.
- Die Ampullenspitze mit Daumen und Zeigefinger nach außen abknicken. Das Lösungsmittel mit einer Spritze aufziehen.
- Die Kappe der Substanzflasche entfernen. Die Oberfläche des Gummistopfens mit antiseptischer Lösung desinfizieren und trocknen lassen.
- Kanüle der mit Lösungsmittel gefüllten Spritze durch den Gummistopfen in die Substanzflasche hineinstecken.
- Das Lösungsmittel nicht direkt auf die Substanz spritzen, sondern langsam an der Wand des Glasfläschchens herablaufen lassen.
- Nach vollständiger Überführung des Lösungsmittels in die Flasche mit dem Pulver, die Flasche mit kreisenden Bewegungen schwenken, bis das Pulver gelöst und die Lösung gebrauchsfertig ist. Kräftiges Schütteln mit Schaumbildung ist zu vermeiden.
-

Zubereitung von Fibrogammin P 1250 E

- Lösungsmittel und Pulver in ungeöffneten Behältnissen auf Raum- oder Körpertemperatur erwärmen (nicht über 37° C).

- Kappen von beiden Flaschen entfernen, um den Mittelpunkt des Infusionsstopfens freizulegen.
- Oberfläche der Infusionsstopfen mit antiseptischer Lösung desinfizieren und trocknen lassen.
- Schutzhülle vom einen Ende der Transfernadel entfernen.
- Unter aseptischen Bedingungen Transfernadel in den Infusionsstopfen der Lösungsmittelflasche einstechen. Sicherstellen, dass das rote Ventil an der Transfernadel offen ist. Schutzhülle vom anderen Ende des Überleitungsgeräts entfernen. Sicherstellen, dass das rote Ventil an der Transfernadel offen bleibt. Lösungsmittelflasche umdrehen und die andere Nadel, ohne diese zu berühren, in den Infusionsstopfen der Substanzflasche einstechen. Das Lösungsmittel nicht direkt auf die Substanz richten, sondern langsam an der Wand des Glasfläschchens herablaufen lassen.
- Das rote Ventil an der Transfernadel schließen.
- Überleitungsgerät mit Lösungsmittelflasche von der Substanzflasche entfernen.
- Die Flasche mit kreisenden Bewegungen schwenken, bis das Pulver gelöst und die Lösung gebrauchsfertig ist. Kräftiges Schütteln mit Schaumbildung ist zu vermeiden.

Nach der Anwendung alle Kanülen unverschlossen zusammen mit der Spritze bzw. dem Infusionsset in der Produktschachtel verwerfen, um eine Gefährdung anderer Personen zu vermeiden.

Nicht verbrauchte Lösungen oder Abfallmaterial müssen gemäß den nationalen Bestimmungen entsorgt werden.

7 Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Zulassungsinhaber:

Hersteller:

CSL Behring GmbH
Altmannsdorfer Strasse 104
A-1120 Wien

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

8 Zulassungsnummer

2-00163 Fibrogammin P 250 E
2-00164 Fibrogammin P 1250 E

9 Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Fibrogammin P 250 E und Fibrogammin P 1250 E
07.09.2000 / 07.09. 2005

10 Stand der Information

Februar 2007

11 Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten