

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FibCLOT® 1,5 g. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

humanes Fibrinogen

Jede Durchstechflasche FibCLOT enthält nominal 1,5 g humanes Fibrinogen.

Nach Rekonstitution mit 100 ml Lösungsmittel (Wasser zu Injektionszwecken) enthält FibCLOT 15 mg/ml humanes Fibrinogen.

Die Aktivität wird entsprechend der Monografie des Europäischen Arzneibuchs für humanes Fibrinogen bestimmt.

Hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Das Produkt enthält maximal 69 mg Natrium/Durchstechflasche.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung. Weißes oder hellgelbes Pulver in einer Durchstechflasche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit kongenitaler Hypo- oder Afibrinogenämie mit Blutungsneigung. FibCLOT ist in allen Altersgruppen indiziert.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte unter der Überwachung eines Arztes erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von Blutgerinnungsstörungen verfügt.

Dosierung

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie hängen von der Schwere der Erkrankung, der Lokalisation und dem Umfang der Blutung sowie vom Gesundheitszustand des Patienten ab.

Die individuelle Dosierung sollte auf Grundlage des (funktionalen) Fibrinogenspiegels berechnet werden. Menge und Häufigkeit der Anwendung sollten individuell für den einzelnen Patienten durch regelmäßige Messung des Fibrinogenspiegels im Plasma und durch kontinuierliche Überwachung des klinischen Zustands des Patienten und

anderer verwendeter Substitutionstherapien bestimmt werden.

Der normale Fibrinogenspiegel im Plasma liegt zwischen 1,5–4,5 g/l. Bei kongenitaler Hypo- oder Afibrinogenämie liegt der kritische Fibrinogenspiegel im Plasma, unterhalb dessen es zu Blutungen kommen kann, bei circa 0,5–1,0 g/l.

Bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine präzise Überwachung der Substitutionstherapie durch Gerinnungstests unbedingt erforderlich.

Behandlung von Blutungen und Prophylaxe bei Patienten mit kongenitaler Hypo- oder Afibrinogenämie und bekannter Blutungsneigung.

Zur Behandlung nicht-chirurgischer Blutungsereignisse wird empfohlen, den Fibrinogenspiegel auf 1 g/l anzuheben und das Fibrinogen auf diesem Wert zu halten, bis die Hämostase unter Kontrolle ist, und auf über 0,5 g/l zu halten, bis eine vollständige Heilung erreicht ist.

Um übermäßige Blutungen während chirurgischer Eingriffe zu verhindern, wird eine prophylaktische Behandlung empfohlen. Der Fibrinogenspiegel ist auf 1 g/l anzuheben und auf diesem Wert zu halten, bis die Hämostase unter Kontrolle ist, und auf über 0,5 g/l zu halten, bis die Wundheilung abgeschlossen ist.

Für einen chirurgischen Eingriff oder zur Behandlung einer nicht-chirurgischen Blutung sollte die Dosis wie folgt berechnet werden:

Dosis (g) = [Zielspiegel (g/l) – Basisspiegel (g/l)] × 1/Recovery (g/l)/(g/kg) × Körpergewicht (kg)

Der Quotient „1/Recovery“ ist definiert durch die Recovery des Patienten* (siehe Abschnitt 5.2), oder falls die Recovery unbekannt ist:

- 0,053 (g/kg)/(g/l) für Kinder und Jugendliche < 40 kg Körpergewicht
- 0,043 (g/kg)/(g/l) für Erwachsene und Jugendliche ≥ 40 kg Körpergewicht.

* Beispiel für die Recovery des Patienten und die Dosisberechnung

Für einen Patienten mit 60 kg, nicht nachweisbarem Fibrinogen- Basisspiegel und einem Fibrinogen-Anstieg auf 1,20 g/l 1 Stunde nach Infusion von 0,060 g FibCLOT pro kg:

- Berechnung der Patienten-Recovery: $1,20 \text{ (g/l)} / 0,060 \text{ (g/kg)} = 20,0 \text{ (g/l)/(g/kg)}$
- Dosisberechnung für einen Anstieg auf 1,0 g/l: $1,0 \text{ g/l} \times 1/20,0 \text{ (g/l)/(g/kg)}$
[oder $0,050 \text{ (g/kg)/(g/l)}] \times 60 \text{ kg} = 3 \text{ g}$

In Notfällen, in denen der Fibrinogen-Basispiegel nicht bekannt ist, wird bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg und bei Kindern mit einem Körpergewicht < 40 kg die intravenöse Verabreichung einer initialen Dosis von 0,05 g bzw. 0,06 g pro kg Körpergewicht empfohlen.

Die nachfolgende Dosierung (Injektionsdosen und -häufigkeit) sollte auf Grundlage des klinischen Zustands des Patienten und der Laborergebnisse erfolgen.

Die biologische Halbwertszeit von Fibrinogen beträgt 3–4 Tage. Daher ist bei fehlendem Verbrauch eine wiederholte Behandlung mit humanem Fibrinogen in der Regel nicht erforderlich. Aufgrund der Akkumulation bei wiederholter Verabreichung zur Prophylaxe sollten die Dosis und Häufigkeit auf Grundlage der therapeutischen Ziele des Arztes für den jeweiligen Patienten bestimmt werden.

Kinder und Jugendliche

Daten zeigen, dass die *in-vivo*-Recovery und die Halbwertszeit bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht < 40 kg geringer sind als bei Erwachsenen und Jugendlichen mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg (siehe Abschnitt 5.2). Daher muss für die jeweiligen Gewichtsklassen eine angepasste Recovery zur Berechnung der FibCLOT-Dosis verwendet werden, wenn die Recovery des jeweiligen Patienten unbekannt ist. Es ist zu erwarten, dass ein Körpergewicht von < 40 kg den Altersbereich von 0 bis zu etwa 12 Jahren abdeckt. Das Verabreichungsschema (Dosen und Häufigkeit der Injektionen) muss auf der Basis des individuellen klinischen Ansprechens angepasst werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Infusion oder Injektion. FibCLOT soll als langsame intravenöse Infusion mit einer maximalen Injektionsrate von 4 ml/min verabreicht werden. Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.2 und 6.6.

4.3. Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thromboembolie

Es besteht ein Thromboserisiko, wenn Patienten mit einer besonders hohen Dosis humanen Fibrinogens oder mit wiederholten Dosen behandelt werden. Patienten, die humanes Fibrinogen erhalten, sollten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombose überwacht werden.

Bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Myokardinfarkt in der Anamnese, Patienten mit Lebererkrankung, peri- oder postoperativen Patienten, Neugeborenen oder Patienten mit einem Risiko thromboembolischer Ereignisse oder disseminierter intravasculärer Gerinnung muss der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Fibrinogen aus humanem Blutplasma gegen das Risiko thromboembolischer Komplikationen abgewogen werden. Vorsicht und eine engmaschige Überwachung sind geboten.

Allergische Reaktion oder anaphylaktoide Reaktionen

Wenn allergische oder anaphylaktoide Reaktionen auftreten, muss die Injektion/Infusion sofort gestoppt werden. Im Falle eines anaphylaktischen Schocks muss die standardmäßige medizinische Behandlung durchgeführt werden.

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Vorbeugung von Infektionen, die sich durch den Einsatz von Arzneimitteln ergeben, die aus Blut oder Blutplasma hergestellt sind, schließen die Auswahl der Spender und das Screening der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie effektive Schritte zur Inaktivierung/Entfernung von Viren im Herstellungsverfahren ein. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Möglichkeit der Übertragung von Krankheitserregern nicht völlig ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt auch für bislang unbekannte oder neu aufgetretene Viren oder andere Pathogene.

Die durchgeführten Maßnahmen werden für behüllte Viren wie das Human-Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis B (HBV)- und Hepatitis C (HCV)-Virus und das unbehüllte Hepatitis A (HAV)-Virus als wirksam erachtet. Die durchgeführten Maßnahmen sind bei unbehüllten Viren wie dem Parvovirus B19 möglicherweise von begrenztem Wert. Parvovirus B19-Infektionen können für schwangere Frauen (Infektion des Feten) und für Personen mit Immundefekt oder verstärkter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) schwerwiegend sein.

Bei Patienten, die regelmäßig/wiederholt mit aus humanem Plasma gewonnenem Fibrinogen behandelt werden, sollte eine entsprechende Impfung (Hepatitis A und B) erwogen werden.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von FibCLOT Name und Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen Patient und Produktcharge herzustellen.

Immunogenität

Bei Substitutionstherapien mit Gerinnungsfaktoren bei anderen kongenitalen Mangelerscheinungen wurden Antikörperreaktionen beobachtet, für Fibrinogen liegen aber derzeit keine Daten vor.

Natriumspiegel

Das Produkt enthält maximal 3 mmol (oder 69 mg) Natrium/Durchstechflasche. Dies sollte bei Patienten beachtet werden, die eine strenge salzarme Diät einhalten.

Kinder und Jugendliche

Die gleichen Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen beziehen sich auf Kinder und Jugendliche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es sind keine Wechselwirkungen zwischen Produkten mit humanem Fibrinogen und anderen Arzneimitteln bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von Fibrinogenprodukten aus humanem Blutplasma bei Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit wurden nicht in kontrollierten klinischen Studien untersucht.

Die klinische Erfahrung mit Fibrinogenprodukten bei der Behandlung geburtshilflicher

Tabelle 1: Unerwünschte Arzneimittelreaktionen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen mit kongenitalem Fibrinogenmangel

Standardsystemorganklasse (SOC) gemäß MedDRA	Nebenwirkungen	Häufigkeit pro Infusion
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich anaphylaktischer Schock, Blässe, Erbrechen, Husten, niedriger Blutdruck, Schüttelfrost, Urtikaria)	Gelegentlich*
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz Schwindelgefühl	Häufig Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Thromboembolische Episoden (einschließlich tiefe Beinvenenthrombose, oberflächliche Thrombophlebitis) (siehe Abschnitt 4.4)	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Asthma	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen**	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Erythematöser Hautausschlag	Gelegentlich
	Erythem	Gelegentlich
	Hautreizung	Gelegentlich
	Nachtschweiß	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Wärmegefühl	Gelegentlich

* bei pädiatrischen Patienten „häufig“

** Erbrechen in Verbindung mit Kopfschmerzen

Komplikationen lässt keine schädlichen Wirkungen auf den Verlauf der Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fötus oder Neugeborenen erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

FibCLOT hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8. Nebenwirkungen

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in der nachstehenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen wurden aus den Daten von 47 Patienten mit kongenitalem Fibrinogenmangel ermittelt, die in drei klinischen interventionellen Studien und in einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsstudie eingeschlossen waren. Im Verlauf dieser Studien wurden 39 Nebenwirkungen bei 14/47 (29,8%) Patienten gemeldet, die insgesamt 631 Infusionen FibCLOT erhalten hatten.

Die nach der Verabreichung von FibCLOT am häufigsten beobachtete Reaktion war Kopfschmerz, der bei 1,4% der Infusionen (9/631 Infusionen) auftrat. Er war in allen Fällen von leichter bis mittelschwerer Intensität, trat innerhalb von 48 Stunden nach der Infusion auf und klang ohne Folgen ab.

Die wichtigsten Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA-Systemorganklassifizierung (SOC und bevorzugter Begriff) aufgeführt. Die Häufigkeit wurde pro Infusion entsprechend der folgenden Kriterien angegeben: sehr häufig (≥1/10); häufig

(≥1/100, < 1/10); gelegentlich (≥1/1.000, < 1/100); selten (≥1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000).

Siehe Tabelle 1.

Hinweise zur Sicherheit auf übertragbare Erreger, siehe Abschnitt 4.4.

Das allgemeine Sicherheitsprofil unterscheidet sich nicht bei Patienten, die mit FibCLOT in anderen klinischen Situationen behandelt wurden, die eine Fibrinogentherapie erforderten.

Kinder und Jugendliche

26 der 47 Patienten, die an der Unbedenklichkeitsstudie bei kongenitalem Fibrinogenmangel teilnahmen, waren < 18 Jahre. Davon waren 3 zwischen 13–17 Jahren, 12 zwischen 7–12 Jahren und 11 ≤ 6 Jahre. Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen sind bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten ähnlich, mit Ausnahme von allergischen/anaphylaktoiden Reaktionen, die bei Kindern (bei 2 Kleinkindern im Alter von 1 und 5 Jahren) häufig auftraten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon: +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9. Überdosierung

Um eine Überdosierung zu vermeiden, ist während der Fibrinogentherapie eine regelmäßige Überwachung des Spiegels im Blutplasma indiziert (siehe Abschnitt 4.2). Im Fall einer Überdosierung ist das Risiko thromboembolischer Komplikationen erhöht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, humanes Fibrinogen, ATC-Code: B02BB01

Humanes Fibrinogen (Gerinnungsfaktor I) wird in Anwesenheit von Thrombin, aktiviertem Gerinnungsfaktor XIII (FXIIIa) und Calciumionen in ein stabiles und elastisches dreidimensionales Fibrinnetz umgewandelt.

Die Verabreichung humanen Fibrinogens erhöht den Fibrinogenspiegel im Blutplasma und kann den Blutgerinnungsdefekt bei Patienten mit Fibrinogenmangel vorübergehend korrigieren.

In 3 multizentrischen, offenen, nicht-randomisierten klinischen Studien bei kongenitalem Fibrinogenmangel (eine bei Erwachsenen, eine bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern und eine bei Kindern) wurden die klinische Pharmakologie, die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von FibCLOT untersucht. Darüber hinaus wurden in einer nicht-interventionellen Unbedenklichkeitsstudie Erwachsene und Kinder/Jugendliche aufgenommen.

In die klinischen pharmakologischen Untersuchungen der jeweiligen klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.2) wurden insgesamt 31 Patienten mit Afibrinogenämie eingeschlossen, die eine festgelegte FibCLOT-Einmaldosis von 0,06 g/kg erhielten. Es wurde eine Normalisierung globaler Gerinnungstests (z. B. aktivierte partielle Thromboplastinzeit [aPTT] und Prothrombinzeit [PT]) bei einem Fibrinogenspiegel von oder über 0,5 g/l erreicht. Der Medianwert der Veränderung der maximalen Festigkeit des Gerinnsels (Maximum clot firmness; MCF) zwischen dem Zeitpunkt vor und 1 Stunde nach der Infusion lag für Patienten mit einem Körpergewicht von < 40 kg bzw. ≥ 40 kg bei 6,3 mm bzw. 10,0 mm.

Erwachsene

Bei allen Studien zu kongenitalem Fibrinogenmangel wurden 19 Patienten ≥ 18 Jahre (Medianwert: 30 Jahr; Spanne: 19–78 Jahre) in Wirksamkeitsstudien mit Bedarfsbehandlung oder Operation aufgenommen, davon 18 mit Afibrinogenämie und 1 mit Dysfibrinogenämie. FibCLOT wurde verabreicht für:

- 74 nicht-chirurgische Blutungsepisoden bei 12 Patienten (einschließlich 6 schweren Episoden bei 3 Patienten),
- 24 chirurgische Eingriffe bei 8 Patienten (einschließlich 8 schweren Episoden bei 5 Patienten).

Tabelle 2. Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter von FibCLOT für Aktivitätsdaten nach Infusion von 0,06 g/kg auf der Basis von Schätzwerten von PK-Populationsparametern und inkrementeller Recovery nach Körpergewicht und Altersgruppe: Geometrischer Mittelwert (geometrischer CV (%))

	Patienten < 40 kg	Patienten ≥ 40 kg	Kinder ≤ 6 Jahre	Kinder 7–12 Jahre	Jugendliche 13 bis < 18 Jahre	Erwachsene ≥ 18 Jahre
Patientenzahl	12	19	6	8	3	14
AUC _{0-∞} (g·h/l)	81 (23)	133 (26)	74 (15)	93 (23)	144 (30)	136 (26)
Cl (ml/h/kg)	0,74 (23)	0,45 (25)	0,81 (15)	0,65 (23)	0,43 (27)	0,44 (25)
t _{1/2} (h)	49,0 (12)	66,7 (19)	46,6 (10)	52,1 (10)	64,2 (10)	69,3 (20)
MRT (h)	70,7 (12)	96,2 (13)	67,3 (10)	75,2 (10)	92,6 (10)	100,0 (20)
V _{ss} (ml/kg)	52,2 (16)	43,2 (17)	54,4 (10)	48,6 (19)	39,5 (19)	43,8 (18)
Fibrinogen-Konzentration nach 1 h (g/l)	1,15 (20)	1,40 (22)	1,12 (14)	1,21 (24)	1,56 (27)	1,38 (23)
Inkrementelle Recovery nach 1 h (g/l per g/kg)	19,1 (20)	23,3 (21)	18,7 (14)	20,1 (24)	25,4 (24)	23,1 (22)

AUC_{0-∞}: Fläche unter der Kurve von 0 bis unendlich, Cl: Clearance, t_{1/2}: terminale Eliminations-Halbwertszeit, MRT: Mittlere Verweilzeit (Mean Residence Time), V_{ss}: Verteilungsvolumen im Gleichgewicht

Die Mehrzahl (94,9 %) der Ereignisse (93/98) wurde mit einer einzelnen FibCLOT-Dosis (0,050 g/kg für Blutungsepisoden und 0,055 g/kg für chirurgische Eingriffe) kontrolliert.

Kinder und Jugendliche

Die Auswertung der klinischen Wirksamkeit in interventionellen Studien basierte auf 20 pädiatrischen Patienten < 18 Jahren mit Afibrinogenämie (im Alter von 1–17 Jahren), die FibCLOT in 80 Fällen entweder als Bedarfsbehandlung bei Blutungen oder zur Prävention übermäßiger Blutungen bei Operationen erhielten. Vierzehn Patienten wurden mit FibCLOT im Rahmen von 55 Blutungsepisoden behandelt und 15 Patienten zur chirurgischen Prophylaxe bei 25 Eingriffen. Der Medianwert der Dosis pro Infusion lag bei Blutungsepisoden in einer Population mit einem mittleren Körpergewicht von 30 kg bei 0,064 g/kg und bei chirurgischen Eingriffen in einer Population mit einem mittleren Körpergewicht von 26 kg bei 0,069 g/kg. Die Mehrzahl (90,0 %) der Ereignisse (72/80) wurde mit einer einzelnen FibCLOT-Dosis kontrolliert.

In einer weiteren Studie wurden 9 Patienten (einschließlich 4 Kinder) zur Langzeitprophylaxe mindestens 12 Monate lang einmal pro Woche mit einer Dosis von 0,059 g/kg (Medianwert) behandelt. Davon erhielten 3 jüngere Patienten höhere Dosen (Medianwert: 0,082 g/kg bei Säuglingen und 0,075 g/kg bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren).

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Die biologische Halbwertszeit von Fibrinogen im Blutplasma beträgt 3–4 Tage.

Das Produkt wird intravenös verabreicht und ist sofort im Blutplasma in der Konzentration der verabreichten Dosis verfügbar, bei einer nahezu vollständigen Recovery im Bereich von 79 bis 110 % (geometrischer

Mittelwert: 93,6 % (geometrischer CV-Wert: 21 %)). Dies wurde in einer klinischen pharmakologischen Studie mit 14 erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Afibrinogenämie festgestellt.

Ein pharmakokinetisches Populationsmodell mit allometrischer Skalierung (Körpergewicht) wurde mit Daten von 31 Patienten im Alter von 1–48 Jahren mit Afibrinogenämie entwickelt: die berechneten Parameter sind in der Tabelle 2 aufgeführt. Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht < 40 kg wiesen eine Stunde nach der Infusion eine höhere Clearance, eine kürzere Halbwertszeit und eine geringere Recovery auf als Jugendliche und Erwachsene ≥ 40 kg. Es ist zu erwarten, dass ein Körpergewicht von < 40 kg den Altersbereich von 0 bis zu etwa 12 Jahren abdeckt.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei einzelnen und wiederholten Dosen sowie zur Thrombogenität, zeigen kein besonderes Risiko für den Menschen.

Aufgrund der Art des Produkts wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt. Reproduktionsstudien bei Tieren wurden nicht durchgeführt, da Fibrinogen ein natürlicher Bestandteil des menschlichen Körpers ist.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

<u>Pulver:</u>	Arginin-Hydrochlorid Isoleucin Lysinhydrochlorid Glycin Natriumcitrat-Dihydrat
<u>Lösungsmittel:</u>	Wasser für Injektionszwecke.

6.2. Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden, sondern muss über eine separate Injektion/Infusionsleitung verabreicht werden.

Für die intravenöse Verabreichung der rekonstituierten Lösung bei Raumtemperatur wird ein herkömmliches Infusionsbesteck empfohlen.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution sollte das Produkt sofort verwendet werden.

Das rekonstituierte Produkt darf nicht gelagert werden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Packung enthält:

- Pulver (1,5 g humanes Fibrinogen) in einer farblosen Durchstechflasche (Typ-I-Glas) versiegelt mit einem silikonisierten Bromobutylstopfen, einer Aluminiumkappe und einer Kunststoffscheibe.
- Lösungsmittel (100 ml Wasser für Injektionszwecke) in einer Durchstechflasche (Typ-II-Glas) versiegelt mit einem Bromobutylstopfen, einer Aluminiumkappe und einer Kunststoffscheibe.
- Transfersystem mit einem sterilen Entlüfter.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution:

Beachten Sie die aktuellen Richtlinien für eine aseptische Vorgehensweise.

Siehe neben stehende Tabelle

Das rekonstituierte Produkt muss vor Verabreichung visuell geprüft werden, damit sichergestellt ist, dass es keine Schwebeteilchen enthält. Die rekonstituierte Lösung sollte nahezu farblos, leicht opaleszent sein. Verwenden Sie keine trüben oder mit Ablagerungen versetzte Lösungen.

Anwendung:

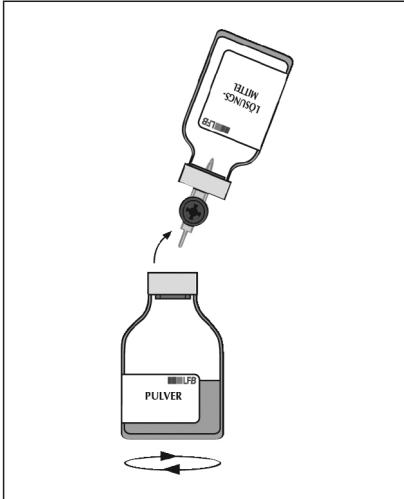
FibCLOT darf nur intravenös verabreicht werden, als einzelne Dosis, unmittelbar nach Rekonstitution und mit einer Geschwindigkeit von höchstens 4 ml/min.

Es wird empfohlen, ein Infusionsbesteck mit einem 15-µm-Filter zu verwenden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen.

	<p>Bei Bedarf erhöhen Sie die Temperatur der beiden Durchstechflaschen (Pulver und Lösungsmittel) auf Umgebungstemperatur.</p>
	<p>Entfernen Sie die Schutzkappen von der Durchstechflasche mit Lösungsmittel und der Durchstechflasche mit Pulver. Desinfizieren Sie die Oberfläche beider Stopfen.</p>
	<p>Entfernen Sie die transparente Schutzhülle vom Transfersystem und stechen Sie den Einstechdorn durch die Mitte des Stopfens der Lösungsmittel-Durchstechflasche und drehen dabei gleichzeitig den Dorn hin und her.</p>
	<p>Entfernen Sie die zweite graue Schutzhülle vom anderen Ende des Transfersystems. Drehen Sie die Lösungsmittel-Durchstechflasche auf den Kopf und stechen Sie schnell das freiliegende Ende des Einstechdorns in die Mitte des Stopfens der Pulver-Durchstechflasche, damit das Lösungsmittel in das Pulver fließen kann. Stellen Sie sicher, dass der Dorn immer mit Lösungsmittel bedeckt bleibt, damit das Vakuum nicht vorzeitig entlüftet wird.</p>
	<p>Verteilen Sie das Lösungsmittel während des Transfers durch horizontale Drehbewegungen auf der gesamten Oberfläche des Pulvers und entlang der Wand der Durchstechflasche. Stellen Sie sicher, dass das Lösungsmittel komplett überführt wurde. Am Ende des Transfervorgangs wird das Vakuum automatisch durch sterile Luft über das Entlüftungsteil des Transfersystems entlüftet.</p>

Fortsetzung auf Seite 5



Entfernen Sie die leere Durchstechflasche (Lösungsmittel) mit dem Transfersystem. Schwenken Sie die Lösung einige Minuten vorsichtig durch eine drehende Bewegung (damit sich kein Schaum bildet), bis das Pulver komplett gelöst ist.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 Les Ulis
FRANKREICH
Tel.: + 33 (0)1 69 82 70 10
Fax: + 33 (0)1 69 82 19 03

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

PEI.H.11771.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
05. Februar 2016

10. STAND DER INFORMATION

04/2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PLASMAHERKUNFTSLÄNDER

Deutschland, Österreich, Tschechische Republik und USA

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt