

Productinformatie



FITRIX®

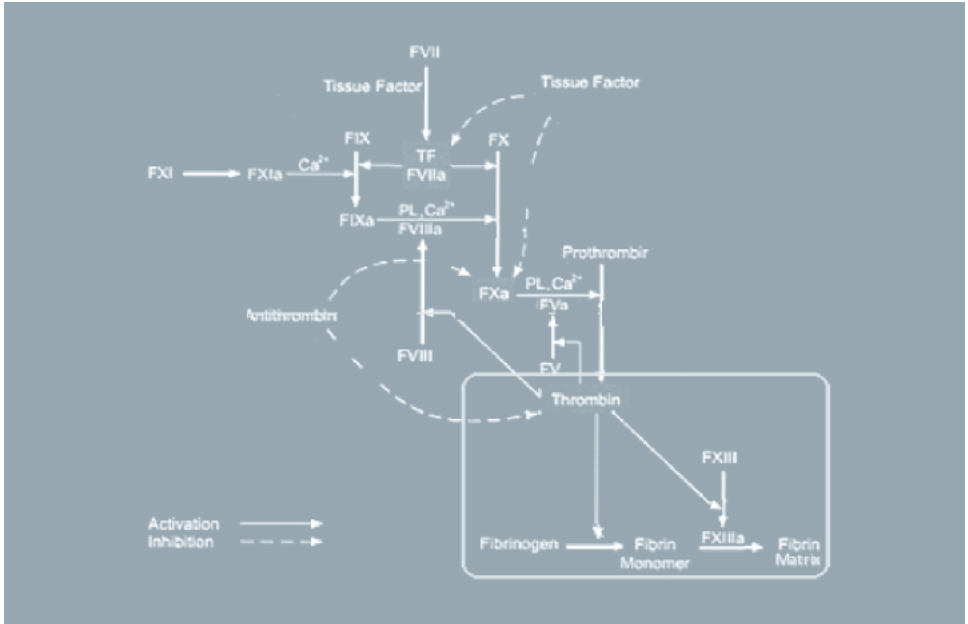
Fitrix® bestaat uit twee componenten die tezamen een fibrine matrix vormen: cryoprecipitaat en trombine.

Cryoprecipitaat is de fractie van humaan plasma, dat geconcentreerde stollingsfactoren bevat, zoals fibrinogeen, fibronectine, plasminogeen, factor VII, factor VIII, factor XIII en von Willebrand Factor. Trombine is een protease dat de omzetting van fibrinogeen in fibrine katalyseert, zodat een fibrine stolsel gevormd wordt (zie figuur 1). De benodigde trombine voor Fitrix® wordt gevormd in het Thrombin Producing Device (TPD), een onderdeel van de voor de productie benodigde disposable. Een klein deel van de unit plasma voor het maken van cryoprecipitaat wordt in de TPD gebruikt om de aanwezige protrombine om te zetten in trombine, na activatie met calciumchloride (zie figuur 1).

Om stolling te initiëren wordt het ontdoode cryoprecipitaat via een speciale

toedieningsapplicator onmiddellijk voor toediening gemengd met de ontdoode trombine oplossing, waarbij fibrine wordt gevormd. In aanwezigheid van geactiveerd factor XIII wordt dit fibrinestolsel gestabiliseerd tot een fibrine matrix (zie figuur 1). Fitrix® wordt via een spray- of druppeltip op het te behandelen wondgebied aangebracht waar het de wondgenezing kan ondersteunen en lokale hemostase kan bevorderen.

Het door Sanquin geproduceerde Fitrix® bevat voldoende fibrinogeen (>10 mg/l) en trombine (>10 IU/ml) om binnen 10 seconden te stollen en voldoende FXIII (>0,3 IU/ml) om dit stolsel te stabiliseren en trekkracht te geven.



*Figuur 1. Factoren die van belang zijn bij de omzetting van fibrinogeen in een fibrinematrix
In vitro en pre-klinisch onderzoek.*

Fitrix® wordt gemaakt uit enkelvoudige eenheden quarantaine plasma van vrijwillige, onbetaalde, Nederlandse donoren, met behulp van het CE-gecertificeerde CS-1 systeem, een combinatie van het plasma processing apparaat en de CPA-D disposable set. Het systeem wordt geproduceerd door Recuperate Medical BV. (RM), een in Nederland gevestigde fabrikant. RM is ook verantwoordelijk voor de ondersteuning bij het toepassen van door Sanquin geleverd Fitrix® in de ziekenhuizen.

In Nederland hoeft Fitrix® niet te worden geregistreerd als farmaceutisch product, omdat het geproduceerd wordt uit een enkelvoudige plasmadonatie en als zodanig valt onder de Wet inzake Bloedvoorziening. Door Sanquin geproduceerd Fitrix® is als standaard product beschikbaar voor klinisch gebruik.

IN VITRO EN PRE-KLINISCH ONDERZOEK

De combinatie van het CS-1 systeem en de productie disposable is in het verleden al uitgebreid gebruikt voor de productie van CryoSeal™ en is door Thermogenesis gevalideerd met autoloog Amerikaans plasma. Op basis van deze validatiestudies is CryoSeal™ destijds goedgekeurd door de FDA (zie *Werkzaamheid Fitrix®*).

Het productieproces van Fitrix® met behulp van het CS-1 systeem is opnieuw gevalideerd, waarbij ook de robuustheid van de productie met verschillende soorten plasma (verkregen via afereze en via een bewerkte volbloedafname) werd bepaald. Hiervoor werd plasma afkomstig van gezonde bloeddonors gebruikt, al dan niet na pooling en splitsing om meerdere identieke uitgangseenheden te verkrijgen.

Ook is door Sanquin in vitro onderzoek gedaan om de introductie van Fitrix® te ondersteunen. Allereerst is een studie uitgevoerd op reproduceerbaarheid van opbrengst, samenstelling en kwaliteit van het product uit enkelvoudige eenheden plasma van Nederlandse donors, in vergelijking tot het product zoals elders geproduceerd. Tabel 2 (zie Bijlagen) geeft een samenvatting van de resultaten, die goed vergelijkbaar zijn met de resultaten die door ThermoGenesis behaald werden met het product CryoSeal™ uit autoloog plasma en met de resultaten die door Buchta et al. (ref 1) met allogeen quarantaine plasma werden behaald. De conclusie was dat het door Sanquin geproduceerde Fitrix® goed te vergelijken is met beide andere producten. Daarna is onder productieomstandigheden opnieuw aangetoond dat op consistente wijze een kwantitatief en kwalitatief goed product kan worden verkregen.

Er zijn geen pre-klinische testen uitgevoerd met het door Sanquin geproduceerde Fitrix®, omdat geen specifieke verschillen verwacht kunnen worden tussen uit Nederlands of Amerikaans plasma geproduceerd Fitrix® (autoloog of allogeen). Op basis van data, uit onderzoek van ThermoGenesis (autoloog product) en Sanquin (allogeen product), wordt een houdbaarheid van 2 jaar aangehouden.

EFFECTEN BIJ DE MENS

Farmacokinetiek en humaan metabolisme

De stoltijd van Fitrix® hangt af van de farmacologische dosering van de twee componenten: cryoprecipitaat (hoofdzakelijk de fibrinogeen concentratie) en trombine. Om direct na menging een snelle vorming van fibrine te garanderen (stollingstijd < 10 seconden; 100 % kwaliteitscontrole) is minimaal 10 mg/ml fibrinogeen en minimaal 5 IU/ml trombine noodzakelijk.

Het door Sanquin geproduceerde Fitrix® bevat ruim voldoende fibrinogeen ($14,6 \pm 4,8$ mg/ml) en trombine ($30,1 \pm 10,1$ IU/ml). De daaropvolgende vorming van een stabiele fibrinematrix hangt af van de hoeveelheid geactiveerd factor XIII (via activering van factor XIII door trombine), hiervoor is minimaal 0,3 IU/ml nodig. Er is in Fitrix® voldoende factor XIII aanwezig om de gevormde fibrinematrix te stabiliseren ($2,7 \pm 0,7$ IU/ml). Fitrix® bevat tevens vWF, FVIII en fibronectine (zie tabel 1).

Vanwege het lage niveau van plasminogeen (een eiwit binnen het fibrinolyse-systeem) in Fitrix® is extra toevoeging van een fibrinolyse-remmer, zoals aprotinine of tranexaminezuur, niet nodig. Op basis van de natuurlijke componenten, het proces van de fibrinevorming en de toegepaste doses, is het aannemelijk dat de afbraak van fibrinematrix door fibrinolyse en verdere metabolisering een proces volgt van natuurlijke aard.

Toxicologie

De materialen die worden gebruikt voor de productie en toediening van Fitrix® (productie wegwerpset, de onderdelen van de applicatietips en de calcium chloride oplossing) zijn getest op biocompatibiliteit in overeenstemming met ANSI/AAMI/ISO 10993.

Gezien de voor Fitrix® gebruikte bron, autoloog of donor plasma, en de afwezigheid van toegevoegde fibrinolyseremmers is er geen noodzaak om aanvullende toxiciteitstudies uit te voeren voor het door Sanquin geproduceerde Fitrix®.

Veiligheid en werkzaamheid

Veiligheid Fitrix®

Het CS-1 systeem is sinds 1998 op de markt en wereldwijd in een groot aantal landen te koop, waarbij sinds 2001 ook CE-certificering in Europa werd verkregen. Sinds de introductie zijn er meer dan 20.000 CP-3 wegwerpssets verkocht en gedurende de periode dat het op de markt was (tot 2012) zijn er geen recalls wegens veiligheids- of effectiviteitsissues geweest. Ook zijn er na toepassing van CryoSeal™ (voornamelijk auto-loog) geen nadelige bijwerkingen gemeld die specifiek gerelateerd waren aan het gebruik van het CS-1 systeem. Sinds februari 2016 wordt een nieuwe wegwerpsset (CPA-D) voor de productie van Fitrix® gebruikt, die voldoet aan dezelfde eisen als de CP-3 en die ook CE-gecertificeerd is (CE 0535). Gezien de overeenkomsten in gebruikte materialen tussen de oude en de nieuwe wegwerpsset is de verwachting dat ook met de nieuwe set de veiligheid hetzelfde zal blijven. Er zijn diverse rapportages over nadelige bijwerkingen na het gebruik van aprotinine, een fibrinolyticum dat in sommige fibrinelijmen wordt toegepast. Dit heeft aanleiding gegeven tot serieuze heroverweging van het gebruik van aprotinine bevattende producten (ref 2-4). Een voordeel van met het CS-1 systeem geproduceerd Fitrix® is dat er geen fibrinolyseremmer nodig is.

Het plasma van vrijwillige, onbetaalde Nederlandse donors dat gebruikt wordt voor de productie van Fitrix® wordt getest op infecties met humaan immunodeficiëntie virus (HIV-1 en HIV-2), hepatitis C virus (HCV), hepatitis B virus (HBV), humaan T-cel leukemie virus (HTLV-1 en HTLV-2) en de bacterie verantwoordelijk voor syfilis. Bovendien worden de plasma-eenheden in quarantaine geplaatst, waarbij het product pas vrijgegeven wordt als de donor tenminste 4 maanden na de donatie een tweede keer

negatief getest wordt op de genoemde infectieziekten. Deze methode beveiligd het product tegen de besmettingskans door een donatie in de 'window' periode van de testen op bekende infectieziekten. Het plasma kan daarom beschouwd worden als veilig met betrekking tot overdracht van bekende infectieziekten op ontvangers. Het gebruikte plasma is ook humaan Parvovirus B19 getest, omdat in het verleden overdracht van Parvovirus B19 via fibrinelijm is beschreven (ref 5). Een bloedproduct krijgt het kenmerk "Parvovirus B19-getest" als bij de donor in twee afzonderlijke bloedmonsters, die minimaal 6 maanden uit elkaar liggen, IgG-antistoffen tegen Parvovirus B19 zijn aangetoond.

Werkzaamheid fibrinelijm algemeen

Sinds 1998 zijn er in de VS licenties voor uit plasmapools geproduceerd fibrinelijm uitgegeven voor gebruik bij CABG chirurgie en abdominale traumata. Vervolgens zijn verschillende fibrinelijm producten, bereid uit plasmapools, ook toegelaten tot de Europese en andere markten. Deze producten worden inmiddels gedurende vele jaren veilig toegepast. Van het gebruik van fibrinelijm in de chirurgie is gerapporteerd, dat het lokaal de hemostase bevordert en daardoor het bloedingrisico vermindert bij hartchirurgie bij volwassen en pediatrische patiënten, knie- of heup vervangingen, plastische chirurgie of gedeeltelijke leverresecties. Fibrinelijm wordt ook toegepast bij procedures zoals anastomose van de dikke darm en voor seroma preventie na "soft tissue" chirurgie. De meest recente toevoegingen aan de huidige indicaties, omvatten het gebruik van fibrinelijm als "slow release device" bij lokale toediening van medicijnen en/of als substraat voor weefselgroei. Fibrinelijm heeft een vaste plaats gekregen binnen vele peroperatieve chirurgische behandelprotocollen. Echter, door te kleine cohorten was een valide kosten-batenanalyse analyse van het gebruik van fibrinelijm niet mogelijk.

Een Cochrane analyse in 2003 (*ref 6*) analyseerde 7 trials (388 patiënten) waarbij fibrineliem in verschillende types chirurgie werd gebruikt. Fibrineliem reduceerde de blootstelling aan allogene erythrocyten transfusies met 54% (RR 0,46; 95% CI 0,32-0,68). De Cochrane analyse concludeerde dat gesuggereerd kan worden dat fibrineliem effectief is in het terugdringen van blootstelling aan allogene transfusies. Maar door gebrekkig design van de studies, zoals ontbreken van blinding en verschillen in transfusie praktijk, zijn de uitkomsten niet conclusief. Daar zijn grotere studies met een betere methodologie voor nodig.

Werkzaamheid Fitrix®

Fitrix® is qua samenstelling volledig vergelijkbaar met autoloog CryoSeal™ dat is toegelaten in de VS na een klinische studie in patiënten met een gedeeltelijke leverresectie (*zie FDA PMA #BP06001*). Deze fase III studie werd voorafgegaan door een fase II studie (safety pilot trial) met 8 patiënten die succesvol werd afgerond. De klinische studie omvatte 100 patiënten in de studiegroep (autoloog CryoSeal™) en 53 patiënten in de controle groep (collageen-spons). Geen van de in de studie gemelde bijwerkingen kon worden toegeschreven aan het gebruik van CryoSeal™ (*zie PMA #BP06001*). Het product werd ook effectief bevonden: de mediaan van de tijd tot hemostase voor de CryoSeal™ groep was 3,5 min, vergeleken met 6,7 min voor de controle groep. Dit verschil is statistisch significant ($p < 0,001$).

Ook uit diverse andere studies met autoloog CryoSeal™ is gebleken dat het product veilig en effectief is bij diverse chirurgische procedures. Zo werd in een Japanse studie autoloog CryoSeal™ toegepast bij maag- en darm-, CABG-, orthopedische en neurologische chirurgie

(*ref 7*) en in een Italiaanse studie bij urologische chirurgie (*Zurichelli, ref 8*).

De veiligheid en werkzaamheid van Fitrix®, zoals geproduceerd door Sanquin, is gedemonstreerd in een kleine haalbaarheidsstudie in CABG-patiënten (*van Hilten, ref 9*), gevolgd door twee grotere Nederlandse gerandomiseerde klinische studies. Dit waren de FIBER studie (*NTR1386; ref 10*) in cardiochirurgie (CABG) en de FIRST studie (NTR2500; nog niet gepubliceerd) in orthopedie (knie vervanging). In de haalbaarheidsstudie werden 40 patiënten geïncludeerd. Er werden geen bijwerkingen of postoperatieve complicaties gemeld en de gevonden reductie in verbruik van bloedproducten en verblijf op de intensive care werd gebruikt om de FIBER studie naar de kosteneffectiviteit van behandeling met CryoSeal™ te poweren. De FIBER studie werd uitgevoerd met 1445 patiënten, waarvan er ruim 700 CryoSeal™ ontvingen. Er werden geen met het product geassocieerde bijwerkingen gemeld. De FIBER studie concludeerde dat behandeling met CryoSeal™ niet kosteneffectief was in CABG (*ref 10*). De resultaten van de FIRST studie met 550 patiënten zijn nog niet gepubliceerd.

Leveringsinformatie

Fitrix® wordt in bevroren toestand geleverd en moet tot gebruik in die toestand bewaard worden. Voor het toedienen van Fitrix® kunnen diverse standaard applicatietips (zowel druppel- als spraytips) zoals gebruikt voor andere weefsellijmen worden toegepast.

De bijsluiter bij de verpakking bevat specifieke instructies voor opslag- en transportcondities, het openen van de verpakking, het ontdooien en het toedienen via de applicatietip. In tabel 2 (*zie Bijlagen*) worden de diverse beschikbare volumes Fitrix® vermeld.



REFERENTIES

1. Buchta C, Dettke M, Funovics PT, Höcker P, Knöbl P, Macher M, Quehenberger P, Treitl C, Worel N. Fibrin sealant produced by the CryoSeal™ FS System: product chemistry, material properties and possible preparation in the autologous preoperative setting. *Vox Sanguinis* 2004; 86:257–262.
2. FDA: Requests Marketing Suspension of Trasylo1. For immediate release. Nov. 5, 2007. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01738.html>.
3. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124 hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg*. 2005;79:741-748.
4. rishnan LK, et al; Fibrinolysis inhibitors adversely affect remodelling of tissues sealed with fibrin glue. *Biomaterials*. 2003;24:321-327.
5. Kawamura M, Sawafuji M, Watanabe M, Horinouchi H, Kobayashi K: Frequency of transmission of human parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1098–1100.
6. Carless PA, Henry DA, Anthony DM. Fibrin sealant use for minimising peri-operative allogeneic blood transfusion. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD004171. DOI: 10.1002/14651858.CD004171.
7. Shimizu M et al. Multicenter, Open trial in Japan of the novel completely autologous fibrin sealant CryoSeal™ FS system: Excellent performance, Efficacy and Safety demonstrated for use during surgical procedures. *Transfusion* 2005;45S:48A SP54.
8. Zucchelli P, Silvestri AR. Production and use of fibrin glue at blood transfusion service of Bellaria-Maggiore Hospital Bologna. *Transfusion and Apheresis Science* 2004;30:157–161.
9. van Hilten JA, Weijerse A, Brand A, Tavilla G. Feasibility of fibrin sealant use in Coronary Arterial Bypass Graft Surgery. *Vox Sang* 2008;95S1:100 P073.
10. Tavilla G, Bruggemans EF, Gielen CL, Brand A, van den Hout WB, Klautz RJ, van Hilten JA. Multi-centre randomized clinical trial to investigate the cost-effectiveness of an allogeneic single-donor fibrin sealant after coronary artery bypass grafting (FIBER Study). *Br J Surg*. 2015;102:1338-47.

Algemene referenties

11. Spotnitz W.D. et al. Fibrin Sealant Tissue Adhesive- Review and Update. J Long-Term Effects Medical Implants 2005;15:245-270.
12. Wang GJ et al. Experience improves successful use of fibrin sealant in total knee arthroplasty: implications for surgical education. J Long-Term Effects Medical Implants 2003;13:385-397.
13. Wang GJ et al. Fibrin sealant reduces perioperative blood loss in total hip replacement. J Long-Term Effects Medical Implants 2003;13:399-411.
14. Mawatari M et al. Effectiveness of autologous fibrin tissue adhesive in reducing postoperative blood loss during total hip arthroplasty: a prospective randomized study of 100 cases. J Orthop Surg (Hong Kong). 2006;14:117-21.
15. Pursifull NF, Morey AF, Tissue glues and nonsuturing techniques. Current Opinion Urology. 2007;17:396-401.
16. Berrevoet F, de Hemptinne B. Use of topical hemostatic agents during liver resection. Dig Surg. 2007;24:288-93.
17. Beduschi R et al. Antifibrinolytic additives to fibrin glue for laparoscopic wound closure in urinary tract. J Endourol. 1999;13:283-7.
18. Marx G et al. Characterizing fibrin glue performance as modulated by heparin, aprotinin and factor XIII. J Lab Clin Med. 2002;140:152-60.
19. Semple E et al. Fibrin Sealant prepared from methylene blue treated plasma using the CryoSeal™ FS system: A comparative study of treated and untreated plasma. ISBT 27th Congress 2002 Vancouver Canada.
20. Kuhn DFM et al. Fibrin glue to reduce perioperative blood loss in total knee arthroplasty. Results of a controlled study. NATA 6th Annual Symposium April 2005 Prague.
21. Basad E et al. The use of Autologous fibrin glue in total knee arthroplasty. European Musculoskeletal Review 2006.
22. Franceschi D et al. Multicenter randomized clinical trial using fibrin sealant produced by the CryoSeal™ FS system in patients undergoing Liver resection. Presented at the network for Advancement of transfusion alternatives Annual Meeting, Malaga Spain April 2006.
23. Codispoti M, Mankad P S. Significant merits of a fibrin sealant in the presence of coagulopathy following paediatric cardiac surgery: randomised controlled trial. European Journal of Cardiothoracic Surgery 2002;22:200–205.
24. Kumar V., Pinkoski L., Chapman R. and Corash L. Comparative Study of Fibrin sealant prepared from conventional and Intercept blood system plasma using the CryoSeal™ FS-System Vox Sang. 2007;93:52.
25. Kumar V., Mele, L., Menichella G. and Chapman R. Preparation of Fibrin sealant using Methylene blue treated plasma using the CryoSeal™ FS-System. Vox Sang. 2007;93:232.
26. Kumar, V., Paglinawan, M., Buytaert-Hoefen, K.A., Bihm, D.J., Hendrix, B.K., Mikluaz, M.M., Goodrich, R.P. and John R. Chapman. Evaluation of fibrin sealant prepared from Mirasol pathogen reduction technology treated plasma using the CryoSeal™ FS-System. Transfusion 2008;48S:143A.

BIJLAGEN

Tabel 1. Fitrix® samenstelling

Parameter	Fitrix® Gem ± SD*	Range
Bereidingsgegevens		
Volume uitgangsmateriaal (Q-plasma), ml	281 ± 15	245-310
Temperatuur plasma voor start bereiding, °C	6,7 ± 0,9	4,8-8,0
Opbrengst fibrineliem, ml	12,4 ± 3,3	5,2-18,8
Stoltime, sec	2,9 ± 0,9	2-6
FXIII kwalitatief	Niet opgelost	
Concentraties in uitgangsmateriaal (Q-plasma)		
Fibronectine, mg/ml	0,49 ± 0,20	0,23-1,00
Totaal eiwit, mg/ml	70,8 ± 4,1	61,7-81,1
FVIII, IU/ml	0,8 ± 0,1	0,53-1,10
FXIII, IU/ml	1,0 ± 0,1	0,77-1,30
vWF, IU/ml	0,8 ± 0,3	0,22-1,30
Plasminogeen, IU/ml	1,1 ± 0,1	0,91-1,50
Fibrinogeen, mg/ml	3,1 ± 0,6	2,3-4,4
Hoeveelheid trombine in de trombine oplossing		
Trombine, IU/ml#	30,1 ± 10,4	9,2-57,2
Concentraties in Cryoprecipitaat		
Fibronectine, mg/ml	8,0 ± 2,9	2,9-15,1
Totaal eiwit, mg/ml	87,6 ± 9,6	73,1-116,0
FVIII, IU/ml	15,6 ± 5,4	6,8-26,5
FXIII, IU/ml	2,7 ± 0,7	1,1-4,1
vWF, IU/ml	24,9 ± 10,0	6,3-42,3
Plasminogeen, IU/ml	1,8 ± 0,2	1,4-2,3
Fibrinogeen, mg/ml#	14,6 ± 4,8	9,2-27,8

*Getallen zijn gemiddelde (gem) ± standaarddeviatie (SD) voor 39 bepalingen;

#Voor trombine en fibrinogeen zijn dit 73 bepalingen.

Tabel 2. Verpakkingen

Volume Fitrix®	Verpakking bevat
1 ml	0,5 ml cryoprecipitaat + 0,5 ml trombine
2 ml	1,0 ml cryoprecipitaat + 1,0 ml trombine
5 ml	2,5 ml cryoprecipitaat + 2,5 ml trombine