

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

FIBRYGA 1 g injektio- / infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ihmisen fibrinogeeni

Yksi FIBRYGA-pullo sisältää 1 g ihmisen fibrinogeeniä. Kun FIBRYGA on saatettu käyttökuntoon 50 ml:lla vettä injektiota varten, se sisältää noin 20 mg/ml ihmisen fibrinogeeniä.

Hyytyvän proteiinin pitoisuus on määritetty Euroopan farmakopean ihmisen fibrinogeeniä koskevan ohjeen mukaisesti.

Tuotettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natriumia enintään 132 mg (5,8 mmol) pulloa kohti.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- / infuusiokuiva-aine ja liuotin liuosta varten.

Jauhe on valkoinen tai vaaleankeltainen ja hygroskooppinen, se voi myös näyttää hauraalta kiinteältä aineelta.

Liuos on kirkas ja väritön neste.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Synnynnäistä hypofibrinogenemiaa tai afibrinogenemiaa sairastavien potilaiden verenvuodon hoito ja perioperatiivinen profylaksia, kun sairauteen liittyy verenvuototaipumus.

Täydentävänä hoitona hankitusta hypofibrinogenemiasta kärsivien potilaiden hallitsemattoman vakavan verenvuodon hoitamiseksi leikkaustoimenpiteiden aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava hyytymishäiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Korvaushoidon annostus ja kesto riippuvat häiriön vakavuudesta, verenvuodon sijainnista ja määrästä ja potilaan kliinisestä tilasta.

(Toiminnallinen) fibrinogeenipitoisuus on määritettävä yksilöllisen annoksen laskemiseksi, ja annosmäärä ja -väli on määritettävä potilaskohtaisesti mittaamalla säännöllisesti fibrinogeenin pitoisuutta plasmassa ja seuraamalla jatkuvasti potilaan kliinistä tilaa ja muuta käytettyä korvaushoitoa.

Suuren leikkaustoimenpiteen yhteydessä korvaushoidon täsmällinen seuranta hyyttymiskokeilla on oleellista.

1. Synnynnäistä hypofibrinogenemiaa tai afibrinogenemiaa sairastavien ja vuoto-oireisten potilaiden verenvuodon profylaksia.

Profylaktinen hoito liiallisen verenvuodon estämiseksi kirurgisten toimenpiteiden aikana on suositeltavaa, jotta fibrinogeenin pitoisuus saadaan nostettua 1 g:aan/l ja pidettyä tällä tasolla, kunnes hemostaasi on turvattu, ja yli 0,5 g/l, kunnes haavan paraneminen on täydellistä.

Leikkaustoimenpiteen tai verenvuototilanteen hoidon yhteydessä annos on laskettava seuraavalla tavalla:

$$\text{Annos (mg/kg kehon painoa)} = \frac{[\text{kohdepitoisuus (g/l)} - \text{mitattu pitoisuus (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l mg/kg kehon painoa kohti)}}$$

Tätä seuraava annostus (annokset ja injektioväli) on sovittava potilaan kliinisen tilan ja laboratoriotulosten perusteella.

Fibrinogeenin biologinen puoliintumisaika on 3-4 päivää. Näin ollen jos kulutusta ei ole, toistuva hoito ihmisen fibrinogeenillä ei yleensä ole tarpeen. Ehkäisevässä käytössä toistuvassa annostelussa tapahtuva kertyminen huomioon ottaen annos ja annosväli on määritettävä lääkärin tietylle potilaalle asettamien hoitotavoitteiden mukaisesti.

Annostus erityisryhmissä

Pediatriset potilaat

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 4.8 ja 5.1, ei suosituksia annostuksesta lapsille voida antaa.

Iäkkäät potilaat

FIBRYGA:n kliinisissä tutkimuksissa ei ollut mukana 65-vuotiaita ja tätä vanhempia potilaita. Näin ollen varmaa näyttöä siitä, onko heillä erilainen vaste kuin nuoremmilla potilailla ei ole.

2. Verenvuodon hoito

Verenvuoto synnynnäistä hypofibrinogenemiaa tai afibrinogenemiaa sairastaville potilaille

Verenvuotoa on hoidettava, jotta saavutetaan suositeltu 1 g/l fibrinogeenipitoisuus plasmassa. Tämä pitoisuus on säilytettävä, kunnes hemostaasi on turvattu.

Hankittua fibrinogeenipuutosta sairastavien potilaiden verenvuoto

Aikuiset

Yleensä aluksi annetaan 1-2 g infuusio ja sen jälkeen tarvittaessa lisäinfusioita. Vakavan verenvuodon yhteydessä, -esim. suuri leikkaustoimenpide, saatetaan tarvita suurempia annoksia (4-8 g) fibrinogeeniä.

Lapset

Annostus määritetään kehon painon ja kliinisen tarpeen perusteella, mutta on tavallisesti 20-30 mg/kg.

Antotapa

Infuusio tai injektio laskimoon.

FIBRYGA on annettava laskimoon hitaasti suositellulla enimmäisnopeudella 5 ml/min potilaille, joilla on synnynnäinen hypo- tai afibrinogenemia ja suositellulla enimmäisnopeudella 10 ml/min potilaille, joilla on hankittu fibrinogeenipuutos.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tromboembolia

Tromboosin riski on olemassa, kun joko synnynnäisestä tai hankitusta puutoksesta kärsiviä potilaita hoidetaan ihmisen fibrinogeenillä erityisesti suurella annoksella tai toistuvalla annostelulla. Potilaita, joille on annettu ihmisen fibrinogeeniä, on seurattava tarkasti tromboosin merkkien ja oireiden varalta.

Potilailla, joilla on aiemmin ollut sepelvaltimotauti tai sydäninfarkti, potilailla, joilla on maksasairaus, peri- ja post-operatiivisilla potilailla, vastasyntyneillä tai potilailla, joilla on tromboemboliatapahtumien tai DIC-oireyhtymän riski, ihmisen plasman fibrinogeenillä toteutettavan hoidon mahdollista hyötyä on punnittava tromboembolisten komplikaatioiden riskiä vasten. Varovaisuutta ja tarkkaa seuranta on noudatettava.

Hankittuun hypofibrinogenemiaan liittyvät kaikkien hyytymistekijöiden (ei ainoastaan fibrinogeenin) ja inhibiittorien matalat plasmapitoisuudet, ja sen vuoksi tulisi harkita hoitoa hyytymistekijöitä sisältävillä verivalmisteilla. Hyytymisjärjestelmän huolellinen seuranta on tarpeen.

Allergiset tai anafylaksin kaltaiset reaktiot

Jos allergisia tai anafylaktian kaltaisia reaktioita esiintyy, injektio/infuusio on keskeytettävä välittömästi. Anafylaktisessa sokkitilanteessa noudatetaan tavanomaisia sokin hoito-ohjeita.

Natriumpitoisuus

FIBRYGA sisältää enintään 132 mg (5,8 mmol) natriumia pulloa kohti, mikä vastaa 6,6 prosenttia WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä 2 g:n enimmäissaannista aikuisella. Potilaiden, joiden natriuminsaantia on rajoitettu, on otettava tämä huomioon.

Virusturvallisuus

Tavanomaisia keinoja ehkäistä ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkkeiden aiheuttamia infektioita ovat luovuttajien valinta, yksittäisten luovutuserien ja plasmapoolien seulonta spesifisiä infektio-markkereita silmällä pitäen ja tehokkaiden tuotantovaiheiden käyttöönotto virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Tästä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä annettaessa ei tartuntavaarallisten tekijöiden siirtymisen mahdollisuutta voida kokonaan sulkea pois. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytössä olevia varotoimenpiteitä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia, kuten HIV, HBV ja HCV vastaan, sekä vaipatonta virusta HAV vastaan. Käytössä olevien varotoimenpiteiden hyöty vaipattomia viruksia, kuten parvovirus B19:ää, vastaan voi olla rajallista. Parvovirus B19 -infektio voi olla raskaana olevilla naisilla (sikiön infektio) ja immuunipuutteesta tai lisääntyneestä erytropoiesista kärsivillä henkilöillä (esim. hemolyyttinen anemia) vakava.

Asiainmukaista rokotusta (A- ja B-hepatiitti) on harkittava potilailla, jotka saavat säännöllisesti/toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevia tuotteita.

On erityisen suositeltavaa, että aina kun FIBRYGA-valmistetta annetaan potilaalle, valmisteen nimi ja eränumero kirjataan, jotta potilaan ja tuote-erän välillä säilyy yhteys.

Immunogeenisuus

Kun hyytymistekijöiden korvaushoitoa on annettu muissa synnynnäisissä puutoksissa, on havaittu vasta-ainereaktioita, mutta tietoja fibrinogeenikonsentraatin immunogeenisyydestä ei tällä hetkellä ole.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen fibrinogeenituotteilla ei tiedetä olevan yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

FIBRYGA-valmisteella ei ole tehty eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Koska vaikuttava aine on peräisin ihmisestä, se kataboloituu samalla tavalla kuin potilaan oma proteiini. Näiden ihmisveren fysiologisten rakenneosien ei odoteta aiheuttavan lisääntymiseen tai sikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia.

FIBRYGA-valmisteen turvallisuutta ihmisillä raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

Fibrinogeenituotteilla synnytyskomplikaatioiden hoidossa saadun kliinisen kokemuksen perusteella haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun tai sikiön tai vastasyntyneen terveyteen ei ole odotettavissa.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö FIBRYGA ihmisen rintamaitoon. FIBRYGA-valmisteen käyttöä imettävillä naisilla ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

FIBRYGA-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Haittavaikutusten esiintymistiheydestä ei ole vankkaa tietoa tämän valmisteen kliinisistä tutkimuksista.

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitiin seuraavista haittavaikutuksista: lievä kuume, raportoitu yhdellä potilaalla, ja läakeihottuma, kutinaa ja punoitusta käsittävän lievän ihoreaktion muodossa tuotteen annon jälkeen, raportoitu myös yhdellä potilaalla.

FIBRYGA-valmisteella ja muilla fibrinogeenitiivisteillä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia:

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys
Immuunijärjestelmä:	Allergiset tai anafylaksian kaltaiset reaktiot Ihoreaktiot	Tuntematon
Verisuonisto:	Tromboemboliatilanteet (mukaan lukien sydäninfarkti ja keuhkoembolia) (ks. kohta 4.4) Tromboflebiitti	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	Ruumiinlämmön nousu (kuume)	Tuntematon

Tartuntavaarallisia tekijöitä koskeva turvallisuus, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Kahdeksan 12- 18-vuotiasta potilasta otettiin mukaan synnynnäistä fibrinogeenin puutosta koskevaan turvallisuusanalyysiin.

Turvallisuusprofiilissa ei kaiken kaikkiaan ole eroa aikuisten ja nuorten välillä.

Tietoa FIBRYGA-valmisteen käytöstä pediatrisille potilaille, joilla on hankittu fibrinogeenipuutos, ei ole.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen välttämiseksi on aiheellista seurata säännöllisesti fibrinogeenin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.2).

Yliannostustapauksessa tromboembolisten komplikaatioiden kehittymisen riski on kohonnut.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: verenvuotoa estävät lääkkeet, ihmisen fibrinogeeni, ATC-koodi: B02BB01

Ihmisen fibrinogeeni (hyytymistekijä I) muuttuu trombiinin, aktivoituneen hyytymistekijän XIII (FXIIIa) ja kalsiumionien läsnä ollessa vakaaksi ja elastiseksi, kolmiulotteiseksi verenvuotoa tyrehtyttäväksi fibrinihyytymäksi.

Ihmisen fibrinogeenin antaminen nostaa fibrinogeenin pitoisuutta plasmassa ja voi ohimenevästi

korjata fibrinogeenin puutoksesta kärsivien potilaiden hyytymisvajetta.

Avoim, prospektiivinen, satunnaistettu, kontrolloitu kahden tutkimusryhmän kerta-annoksen vaihtovuoroinen vaiheen II farmakokineettinen tutkimus kahdellakymmenellä potilaalla, jotka kärsivät synnynnäisestä fibrinogeenin puutoksesta (afibrinogenemia) (ks. kohta 5.2), arvioi myös hyytymän enimmäislujuutta (maximum clot firmness, MCF) biologisena merkinä verenvuodon tyrehtyttämisen tehokkuudesta (FORMA-01). MCF määritettiin tromboelastometrisellä testillä (ROTEM). MCF määritettiin jokaiselle potilaalle ennen FIBRYGA-valmisteen kerta-annoksen antoa (lähtötaso) ja tunti sen jälkeen. MCF-arvot olivat merkitsevästi korkeampia FIBRYGA-valmisteen annon jälkeen kuin lähtötasolla (ks. alla oleva taulukko).

Taulukko 1: Hyytymän enimmäislujuus MCF [mm] (ITT-populaatio) n=22

Aikapiste	Keskiarvo ± keskihajonta	Mediaani (alue)
Ennen infuusiota	0 ± 0	0 (0-0)
1 tunti infuusion jälkeen	9,7± 3,0	10,0 (4,0-16,0)
Keskimääräinen muutos (ensisijainen analyysi)*	9,7± 3,0	10,0 (4,0-16,0)

MCF = hyytymän enimmäislujuus; ITT = kaikki satunnaistetut potilaat.

*p < 0,0001 (95 % luottamusväli 8,37; 10,99)

Käynnissä olevan prospektiivisen, avoimen, kontrolloimattoman, vaiheen III monikeskustutkimuksen (FORMA-02) välianalyysi tehtiin kolmellatoista potilaalla, jotka olivat 13-53-vuotiaita (2 nuorta, 11 aikuista) ja jotka kärsivät synnynnäisestä fibrinogeenin puutoksesta (afibrinogenemia ja hypofibrinogenemia). Tähän sisältyi kahdenkymmenenkolmen verenvuototilanteen hoito ja neljä kirurgista toimenpidettä. Hyytymän enimmäislujuudessa oli ROTEM:lla ja fibrinogeenin plasmapitoisuudella mitattuna merkitsevä ero lähtötasoon nähden. Tutkija ja riippumaton arviointikomitea arvioivat objektiivista pisteytysjärjestelmää käyttäen kaikki hoidetut verenvuototilanteet ja tutkitut kirurgiset toimenpiteet onnistuneiksi (teho arvioitiin hyväksi tai erinomaiseksi).

Prospektiivisessa, satunnaistetussa, kontrolloidussa FORMA-05-tutkimuksessa tutkittiin FIBRYGA-valmisteen hemostaattista tehoa ja turvallisuutta vertaamalla kryopresipitaattiin fibrinogeenin täydennyslähteinä potilailla, joille kehittyi hankittu fibrinogeenipuutos sytoreduktiivisessa leikkauksessa levinneen vatsan alueen pahalaatuksen pseudomyxoma peritonein hoitamiseksi. Tutkimukseen sisältyi 43 aikuista potilasta koko hoidon läpikäyneiden (PP-) analyysisarjassa, 21 potilasta sai FIBRYGA-valmistetta ja 22 potilasta kryopresipitaattia. Intraoperatiivinen fibrinogeenin lisäys suoritettiin ennaltaehkäisevästi (ts. kun leikkausta oli jatkunut 60-90 minuuttia, kun havaittiin runsasta verenhukkaa, mutta ennen kuin 2 litraa verta oli menetetty) 4 g FIBRYGA-annoksin tai kahtena kryopresipitaatin viiden yksikön annoksena, toistettuna tarvittaessa. Leikkauksen 7,8 ± 1,7 tunnin aikana käytettiin 6,5 ± 3 grammaa FIBRYGA-valmistetta (89 ± 39 mg/painokilo) tai vastaavasti 4,1 ± 2,2 kappaletta kryopresipitaatin viiden yksikön annosta. Mediaaniarvoltaan 1 yksikkö ja 0,5 yksikköä RBC:tä annettiin intraoperatiivisesti potilaille, joita hoidettiin vastaavasti FIBRYGA-valmisteella ja kryopresipitaatilla, ja mediaaniarvoltaan 0 yksikköä RBC:tä leikkauksen jälkeisten ensimmäisten 24 tunnin aikana molemmissa ryhmissä (ks. alla oleva taulukko). Tuoretta jäädytettyä plasmatai verihutalekonsentraatteja ei siirretty tutkimuksen aikana. Riippumaton arviointikomitea arvioi objektiivista pisteytysjärjestelmää käyttäen fibrinogeenin täydennykseen perustuvan hemostaattisen hoidon onnistuneeksi 100 %:ssa leikkauksista molemmissa ryhmissä.

Taulukko 2: RBC*-transfuusio [yksiköitä] intraoperatiivisesti ja ensimmäisten 24 tunnin aikana postoperatiivisesti (PP-populaatio)

Aikajakso	FIBRYGA-ryhmä (n=21) Mediaani (vaihteluväli)	Kryopresipitaattiryhmä (n=22) Mediaani (vaihteluväli)
Intraoperatiivisesti	1 (0-4)	0,5 (0-5)
Ensimmäiset 24 tuntia postoperatiivisesti	0 (0-2)	0 (0-2)

RBC = punasolukonsentraatit; PP = koko hoidon läpikäyneet.

*muiden allogeenisten verituotteiden, kuten tuoreen jäädytetyn plasman tai verihiutalekonsentraattien transfuusiota ei tapahtunut

Pediatriset potilaat

FIBRYGA-valmistetta annettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa kahdeksalle 12-18-vuotiaalle potilaalle. Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset FIBRYGA-valmisteen käytöstä synnyntäisen fibrinogeenin puutoksen hoidossa alle 12-vuotiailla potilailla (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokineetiikka

Ihmisen fibrinogeeni on ihmisen plasman normaali rakenneos ja toimii endogeenisen fibrinogeenin tavoin. Fibrinogeenin biologinen puoliintumisaika plasmassa on 3-4 päivää. FIBRYGA-valmiste annetaan laskimoon, ja se on välittömästi saatavilla annosta vastaavassa pitoisuudessa plasmassa.

Avoin, prospektiivinen, satunnaistettu, kontrolloitu kahden tutkimusryhmän vaihtovuoroinen vaiheen II tutkimus kahdellakymmenellä kahdella potilaalla, jotka kärsivät synnyntäisestä fibrinogeenin puutoksesta (afibrinogenemia) ja olivat 12-53-vuotiaita (6 nuorta, 16 aikuista), vertasi FIBRYGA-valmisteen kerta-annoksen farmakokineettisiä ominaisuuksia toisen kaupallisesti saatavilla olevan fibrinogeenitiivisten vastaaviin samoilla potilailla (FORMA-01). Jokainen potilas sai laskimoonkerta-annoksen 70 mg/kg FIBRYGA-valmistetta ja vertailutuotetta. Fibrinogeenin aktiivisuuden määrittämiseksi otettiin verinäytteitä lähtötasolla ja aina 14. päivään infuusiosta. FIBRYGA-valmisteen farmakokineettiset parametrit koko hoidon läpikäyneiden (PP-) analyysissä (n=21) on esitetty yhteenvetona alla olevassa taulukossa.

Taulukko 3: Fibrinogeenin aktiivisuuden farmakokineettiset parametrit (n=21) (PP-populaatio*)

Parametri	Keskiarvo ± keskihajonta	Alue
Puoliintumisaika [h]	75,9 ± 23,8	40,0–157,0
C _{max} [mg/dl]	139,0 ± 36,9	83,0–216,0
AUC _{norm} annoksella 70 mg/kg [mg*h/ml]	113,7 ± 31,5	59,7–175,5
Puhdistuma [ml/h/kg]	0,67 ± 0,2	0,4–1,2
Keskimääräinen jäämäaika [h]	106,3 ± 30,9	58,7–205,5
Jakautumistilavuus tasapainotilassa [ml/kg]	70,2 ± 29,9	36,9–149,1

*Yksi potilas suljettiin pois PP-populaatiosta, koska tämä sai <90 % suunnitellusta FIBRYGA- ja vertailutuotteen annoksesta.

C_{max} = suurin plasmapitoisuus; AUC_{norm} = annetun annoksen suhteen normalisoitu kuvaajan alle jäävä pinta-ala; SD = keskihajonta

Saanto (ns. in vivo recovery, IVR) määritettiin neljä tuntia infuusion jälkeen saakka saaduista pitoisuuksista. Saannon mediaani oli 1,8 mg/dl (alue 1,08-2,62 mg/dl) nousua mg/kg kohti. Saannon mediaani viittaa siihen, että 70 mg/kg annos nostaa potilaan plasman fibrinogeenipitoisuutta noin 125 mg/dl.

Farmakokineetiikka erityisryhmissä

Tutkimukseen osallistuneiden miesten ja naisten välillä ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa fibrinogeenin aktiivisuudessa. PP-analyysissä havaittiin alle 18-vuotiailla potilailla (n=5) pieni ero puoliintumisajassa, joka oli 72,8 ± 16,5 tuntia verrattuna 76,9 ± 26,1 tuntiin aikuisten ryhmässä (n=16). Puhdistuma oli kummassakin ikäryhmässä lähes identtinen, ts. 0,68 ± 0,18 ml/h/kg ja 0,66 ± 0,21 ml/h/kg, vastaavasti.

Pediatriset potilaat

Alle 12-vuotiaista pediatriasta potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

FIBRYGA-valmisteen turvallisuus on osoitettu useissa nonkliinisissä turvallisuusfarmakologisissa (sydämeen ja verisuoniin liittyvät vaikutukset, trombogeeninen potentiaali) ja toksisuustutkimuksissa (akuutti toksisuus, paikallinen siedettävyyden). Näiden tutkimusten perusteella nonkliiniset tiedot eivät paljasta erityistä vaaraa ihmisille. Laskimostaasitestissä (Wesslerin testi) FIBRYGA osoittautui ei-trombogeeniseksi aina 400 mg/kg kehon painoa annokseen asti.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Jauhe

L-arginiinihydrokloridi

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumsitraattidihydraatti

Liuotin

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen käyttöstabiilisuus on osoitetusti 24 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25°C). Mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna tuote on käytettävä välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytön aikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla. Käyttökuntoon saatettua liuosta ei saa pakastaa tai säilyttää jääkaapissa. Osittain käytetyt pullot on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Ei saa jäätyä. Säilytä pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Jokainen pakkaus sisältää:

- 1 g ihmisen fibrinogeeniä 100 ml:n värittömässä tyyppin II Ph. Eur. lasipullossa, joka on suljettu bromobutylikumitulpalla ja alumiinikorkilla.
- 50 ml liuotinta (injektionesteisiin käytettävää vettä) 50 ml:n värittömässä tyyppin II Ph. Eur. lasipullossa, joka on suljettu halobutylikumitulpalla ja alumiinikorkilla.
- 1 Octajet-siirtolaite.
- 1 hiukkassuodatin.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset ohjeet

- Käyttökuntoon saatetun liuoksen on oltava lähes väritöntä tai hieman opalisoivaa. Älä käytä sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on sakkaa.

Käyttökuntoon saattaminen

1. Lämmitä sekä jauhe (FIBRYGA) että liuotin (injektionesteisiin käytettävä vesi) huoneenlämpöiseksi avaamattomissa pulloissa. Ylläpidä tämä lämpötila käyttökuntoon saattamisen ajan. Jos lämmittämiseen käytetään vesihaudetta, on oltava varuillaan, jotta vältetään veden pääseminen kosketuksiin pullojen kumitulppien tai korkkien kanssa. Veden lämpötila ei saa ylittää 37 °C (98 °F).
2. Poista korkki jauhepullosta (FIBRYGA) ja liuotinpullosta niin, että tulpan keskiosa tulee näkyviin. Puhdista molempien pullojen kumitulpat alkoholiin kastetulla vanutupolla ja anna pullojen kumitulppien kuivua.
3. Repäise Octajet-siirtolaitteen ulkopakkauksen kansi irti. Jätä Octajet-siirtolaite puhtaaseen ulkopakkaukseen pitääksesi sen steriilinä.
4. Ota Octajet-siirtolaite ulkopakkauksessaan ja käännä se jauhepullon (FIBRYGA) päälle. Aseta laite yhä ulkopakkauksessaan FIBRYGA-jauhepullon keskelle, kunnes tuotteen kärjessä olevat (värittömät) kiinnikkeet lukittuvat. Poista varovasti jauhepullosta kiinni pitäen Octajetin ulkopakkaus, varo koskemasta (sinistä) vesikärkeä ja jätä Octajet tukevasti kiinni tiivistepulloon. (Kuva 1).



Kuva 1

5. Samalla kun jauhepulloa (FIBRYGA) pidetään tukevasti tasopinnalla, käännä liuotinpullo ja aseta se vesikärjen keskelle. Työnnä Octajetin sininen muovikärki tukevasti liuotinpullon kumitulpan läpi. (Kuva 2).



Kuva 2

6. Poista välirengas (Kuva 3) ja paina liuotinpulloa alaspäin (Kuva 4). Liuotin virtaa jauhepulloon (FIBRYGA).



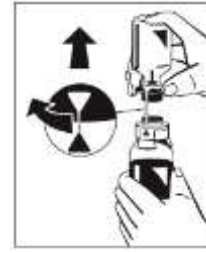
Kuva 3



Kuva 4

7. Kun liuotin on kokonaan siirretty, pyöritä tuotepulloa varovasti, kunnes jauhe on kokonaan liennut. Älä ravista pulloa, jotta pulloon ei muodostu vaahtoa. Jauheen pitäisi lieta kokonaan noin 5 minuutin kuluessa. Jauheen liottamiseen ei pitäisi kulua enempää kuin 30 minuuttia. Jos jauhe ei ole 30 minuutin kuluessa liennut, tuote on hävitettävä.

8. Kierrä sinistä liuotinpullon liitintä (molemmat suunnat mahdollisia) siirtääksesi sijaintimerkit yhteen ja poista liuotinpullo yhdessä vesikärjen kanssa. (Kuva 5).



Kuva 5

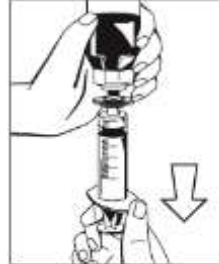
9. Kiinnitä ruisku mukana tulevaan suodattimeen (Kuva 6) ja liitä suodatin jauhepullon Octajet Luer Lock -kantaan (Kuva 7). Vedä liuos suodattimen läpi ruiskuun. (Kuva 8).



Kuva 6



Kuva 7



Kuva 8

10. Irrota täytetty ruisku suodattimesta ja hävitä tyhjä pullo.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen laskimoon antoon huoneenlämmössä suositellaan vakimuotoista infuusiovälineistöä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Octapharma AB
112 75 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34446

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.06.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.11.2019

PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

FIBRYGA 1 g, pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Humant fibrinogen

Varje flaska med FIBRYGA innehåller 1 g humant fibrinogen. Efter beredning med 50 ml vatten för injektionsvätskor innehåller FIBRYGA cirka 20 mg/ml humant fibrinogen.

Innehållet koagulerbart protein fastställs enligt europeiska farmakopéns riktlinjer för humant fibrinogen.

Framställt från plasma från humana givare.

Hjälpämnen med känd effekt

Natrium upp till 132 mg (5,8 mmol) per flaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Pulvret är vitt eller blekgult och fuktabsorberande (hygroskopiskt), som även framstår som en söndersmulad torrsubstans.

Vätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av blödningar samt perioperativ profylax hos patienter med medfödd hypo- eller afibrinogenemi med känd blödningsbenägenhet.

Som kompletterande behandling vid hantering av okontrollerad svår blödning hos patienter med förvärvad hypofibrinogenemi under pågående kirurgiska ingrepp.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras under överinseende av en läkare med erfarenhet av att behandla koagulationssjukdomar.

Dosering

Dosering och behandlingens duration beror på sjukdomens svårighetsgrad, blödningens lokalisering och

omfattning, samt patientens kliniska tillstånd.

För att kunna beräkna individuell dos bör funktionell fibrinogennivå fastställas. Mängd och administreringsfrekvens anpassas till varje enskild patient utifrån regelbundna mätningar av fibrinogennivåerna i plasma och kontinuerlig övervakning av patientens kliniska tillstånd, samt med hänsyn till andra substitutionsbehandlingar som använts.

Vid större kirurgiska ingrepp är det mycket viktigt att man noggrant övervakar ersättningsbehandlingen via koagulationsanalyser.

1. Profylax hos patienter med medfödd hypo- eller afibrinogenemi och känd blödningsbenägenhet.

För att förebygga kraftiga blödningar under kirurgiska ingrepp rekommenderas profylaktisk behandling som höjer fibrinogenvärdet till 1 g/l, upprätthåller detta fibrinogenvärde tills hemostas är under kontroll samt håller fibrinogenvärdet över 0,5 g/l tills såret är helt läkt.

Vid kirurgiskt ingrepp eller vid behandling av en blödning ska dosen beräknas enligt följande:

$$\text{Dos (mg/kg kroppsvikt)} = \frac{[\text{Målvärde (g/l)} - \text{uppmätt värde (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l per mg/kg kroppsvikt)}}$$

Efterföljande dosering (doser och injektionsfrekvens) ska anpassas efter patientens kliniska tillstånd samt laboratorieresultat.

Den biologiska halveringstiden för fibrinogen är 3–4 dagar. Om fibrinogen inte förbrukas krävs därför oftast inte någon upprepad behandling med humant fibrinogen. Med hänsyn till den ackumulering som sker vid upprepad, profylaktisk administrering, ska dosen och frekvensen fastställas enligt läkarens behandlingsmål för en specifik patient.

Särskilda patientgrupper

Pediatriska patienter

Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8 och 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas för barn.

Äldre patienter

Kliniska studier av FIBRYGA inkluderade inte patienter i åldern 65 år och äldre. Det är därför oklart om denna patientgrupp uppvisar annorlunda respons än yngre patienter.

2. Behandling av blödningar

Blödning hos patienter med medfödd hypo- eller afibrinogenemi

Blödning ska behandlas för att uppnå ett rekommenderat målvärde för fibrinogen i plasma på 1 g/l. Detta värde ska upprätthållas tills hemostasen är under kontroll.

Blödning hos patienter med fibrinogenbrist

Vuxna

Generellt administreras till en början 1–2 g med påföljande infusioner vid behov. I fall av svår blödning, t.ex. vid omfattande kirurgi, kan en större mängd (4–8 g) fibrinogen krävas.

Barn

Doseringen bör fastställas på grund av kroppsvikt och kliniska behov men är vanligen 20–30 mg/kg.

Administreringssätt

Intravenös infusion eller injektion.

FIBRYGA ska administreras genom långsam intravenös infusion med en rekommenderad maximal hastighet på 5 ml per minut för patienter med medfödd hypo- eller afibrinogenemi och med en rekommenderad maxhastighet på 10 ml per minut för patienter med förvärvad fibrinogenbrist.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Tromboembolism

Det finns risk för trombos när patienter med antingen medfödd eller förvärvad brist behandlas med humant fibrinogen, i synnerhet vid hög dos eller upprepad dosering. Patienter som får humant fibrinogen ska övervakas noga med avseende på tecken eller symptom på trombos.

Hos patienter med kranskärslsjukdom eller hjärtinfarkt i anamnesen, patienter med leversjukdom, peri- eller postoperativa patienter, nyfödda eller patienter som löper risk för tromboemboliska händelser eller disseminerad intravaskulär koagulation, ska nyttan av behandling med humant plasmafibrinogen vägas mot risken för tromboemboliska komplikationer. Försiktighet ska iaktas och noggrann övervakning upprätthållas.

Förvärvad hypofibrinogenemi är förknippad med låga plasmakoncentrationer av alla koagulationsfaktorer (inte enbart fibrinogen) och inhibitorer, så behandling med blodprodukter innehållande koagulationsfaktorer bör övervägas. Det krävs noggrann monitorering av koagulationssystemet.

Allergiska reaktioner eller reaktioner av anafylaktisk typ

Om allergiska reaktioner eller reaktioner av anafylaktisk typ förekommer ska injektionen/infusionen avbrytas omedelbart. Vid anafylaktisk chock ska standardbehandling för chock sättas in.

Natriumvärde

FIBRYGA innehåller upp till 132 mg (5,8 mmol) natrium per flaska, motsvarande 6,6 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Detta ska beaktas för patienter som ordinerats natriumreducerad kost.

Virussäkerhet

Standardåtgärder för att förhindra infektioner till följd av användning av läkemedel som är framställda av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt effektiv inaktivering/eliminering av virus under tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel som framställts från humant blod eller plasma administreras. Detta gäller även nya, hittills okända virus och andra patogener.

Vidtagna åtgärder anses vara effektiva mot höljeförsedda virus, såsom HIV, HBV och HCV samt mot det icke-höljeförsedda viruset HAV. Vidtagna åtgärder kan vara av begränsat värde mot icke-höljeförsedda virus såsom parvovirus B19. Infektion av parvovirus B19 kan vara allvarligt för gravida kvinnor (infektion av foster) och för personer med immunbrist eller ökad erytropoes (t.ex. hemolytisk anemi).

Lämplig vaccinering (hepatit A och B) bör övervägas för patienter som regelbundet/upprepat får humana plasmaderiverade produkter.

Det rekommenderas bestämt att varje gång FIBRYGA administreras till en patient ska produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktbatchen.

Immunogenicitet

Vid substitutionsterapi med koagulationsfaktorer vid andra medfödda brister har antikroppsreaktioner observerats, men det finns för närvarande inga data för fibrinogenkoncentrat.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga kända interaktioner mellan humana fibrinogenprodukter och andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Reproduktionsstudier hos djur har inte genomförts med FIBRYGA (se avsnitt 5.3). Eftersom den aktiva substansen är av humant ursprung kataboliseras den på samma sätt som patientens egna protein. Dessa fysiologiska humana blodkomponenter förväntas inte påverka reproduktion eller foster.

Säkerheten vid användning av FIBRYGA under graviditet har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier.

Klinisk erfarenhet av fibrinogenprodukter för behandling av obstetriska komplikationer tyder inte på någon skadlig inverkan på graviditetsförloppet eller på fostrets eller det nyfödda barnets hälsa.

Amning

Det är okänt om FIBRYGA utsöndras i bröstmjölken. Användning av FIBRYGA till ammande kvinnor har inte undersökts i kliniska prövningar.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data angående fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

FIBRYGA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Det finns inga tillförlitliga data om frekvensen av biverkningar från kliniska studier med denna produkt.

I kliniska studier har följande biverkningar rapporterats: mild pyrexia (har rapporterats från en patient) och läkemedelsutslag i form av mild hudreaktion med klåda och rodnad efter administrering av produkten (har också rapporterats från en patient).

Följande biverkningar har rapporterats för FIBRYGA och andra fibrinogenkoncentrat:

Organsystem enligt MedDRA	Biverkningar	Frekvens
Immunsystemet:	Allergiska reaktioner eller reaktioner av anafylaktisk typ Hudreaktioner	Okänt
Blodkärl:	Tromboemboliska händelser (inklusive hjärtinfarkt och lungemboli) (se avsnitt 4.4) Tromboflebit	Okänt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:	Ökad kroppstemperatur (pyrexia)	Okänt

Beträffande säkerhet avseende överförbara agens, se avsnitt 4.4.

Pediatrik population:

Åtta patienter, 12–18 år gamla, ingick i säkerhetsanalysen av medfödd fibrinogenbrist.

Den övergripande säkerhetsprofilen skiljer sig inte åt mellan vuxna patienter och ungdomar.

Det finns inga data om användning av FIBRYGA hos pediatrika patienter med förvärvad fibrinogenbrist.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

För att undvika överdosering är regelbunden övervakning av fibrinogennivån i plasma indicerad (se avsnitt 4.2).

Vid överdosering är risken att utveckla tromboemboliska komplikationer förhöjd.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, humant fibrinogen, ATC-kod: B02BB01

Humant fibrinogen (koagulationsfaktor I) konverteras, i närvaro av trombin, aktiverad koagulationsfaktor XIII (FXIIIa) och kalciumjoner, till ett stabilt och elastiskt tredimensionellt hemostatiskt fibrinkoagel.

Administrering av humant fibrinogen ökar fibrinogenvärdet i plasma och kan tillfälligt korrigera koagulationsdefekten hos patienter med fibrinogenbrist.

En öppen, prospektiv, randomiserad, kontrollerad, tvåarmad cross-over enkeldos farmakokinetisk fas II-studie med 22 patienter med medfödd fibrinogenbrist (afibrinogenemi) (se avsnitt 5.2) utvärderade även den maximala koagelfastheten (MCF - Maximal Clot Firmness) som en surrogatmarkör för hemostatisk effekt (FORMA-01). MCF bestämdes med tromboelastometri (ROTEM). För varje patient bestämdes MCF före (baslinjen) och en timme efter administrering av en enkeldos FIBRYGA. MCF-värdena var signifikant högre efter administrering av FIBRYGA än vid baslinjen (se tabellen nedan).

Tabell 1: Maximal koagelfasthet MCF [mm] (ITT population) n=22

Tidpunkt	Medelvärde ± SD	Median (intervall)
Före infusion	0 ± 0	0 (0-0)
1 timme efter infusion	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0-16,0)
Genomsnittlig förändring (primäranalys)*	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0-16,0)

MCF = maximum clot firmness (maximal koagelfasthet); ITT = intention-to-treat (avsikt att behandla).

*p < 0,0001 (95 % konfidensintervall 8,37; 10,99)

En interimanalys av en pågående prospektiv, öppen, okontrollerad, multicenter, fas III-studie (FORMA-02) utfördes på 13 patienter med medfödd fibrinogenbrist (afibrinogenemi och hypofibrinogenemi), i ett åldersintervall från 13 till 53 år (2 ungdomar, 11 vuxna). Detta inkluderade behandling av 23 blödningar och 4 kirurgiska ingrepp. Det var en signifikant förändring av MCF från baslinjen vilket uppmättes med ROTEM och fibrinogenvärde i plasma. Alla behandlade blödningar och kirurgiska ingrepp som studerades ansågs vara lyckade (graderade som bra eller utmärkt effekt) av prövaren och av en oberoende bedömningskommitté som använde ett objektiva poängsystem.

Vid den prospektiva randomiserade kontrollerade studien FORMA-05 undersöktes den hemostatiska effekten och säkerheten hos FIBRYGA i jämförelse med kryoprecipitat som källa till fibrinogensupplementering hos patienter som utvecklar förvärvad fibrinogenbrist under cytoreduktiv kirurgi för den extensiva bukmalignteten pseudomyxoma peritonei. I studien ingick 43 vuxna patienter i analysgruppen Per protokoll (PP), varav 21 patienter behandlades med FIBRYGA och 22 patienter behandlades med kryoprecipitat. Intraoperativ fibrinogensupplementering utfördes i förebyggande syfte (dvs. efter 60–90 minuters kirurgi, när excessiv blodförlust hade observerats, men innan 2 liter blod hade förlorats) med doser på 4 g FIBRYGA eller 2 pooler med 5 enheter av kryoprecipitat, med upprepning efter behov. Under kirurgin på $7,8 \pm 1,7$ timmar användes $6,5 \pm 3$ g FIBRYGA (89 ± 39 mg/kg kroppsvikt) respektive $4,1 \pm 2,2$ pooler med 5 enheter av kryoprecipitat. I medianvärde administrerades 1 enhet respektive 0,5 enheter RBC intraoperativt till patienter som behandlades med FIBRYGA och kryoprecipitat, med i medianvärde 0 enheter RBC under det första dygnet postoperativt i båda grupperna (se tabellen nedan). Varken färskfrusen plasma eller trombocyt koncentrat transfunderades under studien. Hemostatisk terapi baserad på fibrinogensupplementering bedömdes som framgångsrik vid 100 % av de kirurgiska ingreppen i båda grupperna enligt en oberoende bedömningskommitté som använde ett objektiva poängsystem.

Tabell 2: Transfusion av RBC* [enheter] intraoperativt och under första dygnet postoperativt (PP-population)

Tidsram	FIBRYGA-grupp (n=21) Medianvärde (intervall)	Kryoprecipitat-grupp (n=22) Medianvärde (intervall)
Intraoperativt	1 (0–4)	0,5 (0–5)
Första dygnet postoperativt	0 (0–2)	0 (0–2)

RBC = koncentrat av röda blodkroppar; PP = per protokoll.

*ingen transfusion skedde av andra allogena blodprodukter, såsom färskfrusen plasma eller trombocyt koncentrat

Pediatrik population

FIBRYGA administrerades i två kliniska studier till 8 patienter i åldern 12 till 18 år. Europeiska läkemedelsmyndigheten har senare lagt kravet att skicka in studieresultat för FIBRYGA för patienter med medfödd fibrinogenbrist under 12 år (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Humant fibrinogen är en normal beståndsdel i humanplasma och fungerar som endogen fibrinogen. Den biologiska halveringstiden för fibrinogen i plasma är 3–4 dagar. FIBRYGA administreras intravenöst och är omedelbart tillgänglig i en plasmakoncentration som motsvarar den administrerade dosen.

En öppen, prospektiv, randomiserad, kontrollerad, tvåarmad cross-over fas II-studie med 22 patienter med medfödd fibrinogenbrist (afibrinogenemi) i åldersintervallet 12 till 53 år (6 ungdomar, 16 vuxna), jämförde de farmakokinetiska egenskaperna av en enkeldos FIBRYGA med egenskaperna hos ett annat kommersiellt tillgängligt fibrinogenkoncentrat hos samma patienter (FORMA-01). Varje patient fick en enkel intravenös dos FIBRYGA 70 mg/kg och av jämförelseprodukten. Blodprover togs för att bestämma fibrinogenaktiviteten vid baslinjen och upp till 14 dagar efter infusionen. FIBRYGA:s farmakokinetiska parametrar i per protokoll-analysen (PP) (n = 21) sammanfattas i tabellen nedan.

Tabell 3: Farmakokinetiska parametrar (n=21) för fibrinogenaktivitet (PP-population*)

Parametrar	Medelvärde ± SD	Intervall
Halveringstid [tim]	75,9 ± 23,8	40,0 - 157,0
C _{max} [mg/dl]	139,0 ± 36,9	83,0 - 216,0
AUC _{norm} för en dos på 70 mg/kg [mg*h/ml]	113,7 ± 31,5	59,7 - 175,5
Clearance [ml/h/kg]	0,67 ± 0,2	0,4 - 1,2
Genomsnittlig residenstid [tim]	106,3 ± 30,9	58,7 - 205,5
Distributionsvolym vid steady state [ml/kg]	70,2 ± 29,9	36,9 - 149,1

* En patient uteslöts från PP-populationen på grund av att han/hon fick <90 % av den planerade dosen FIBRYGA och jämförelseprodukt

C_{max} = maximal plasmakoncentration; AUC_{norm} = area under kurvan normaliserad till administrerad dos; SD = standardavvikelse

Den inkrementella *in vivo*-återhämtningen (IVR - *in vitro* recovery) fastställdes från värden som erhöles upp till 4 timmar efter infusion. Median inkrementell IVR var 1,8 mg/dl (intervall 1,08 - 2,62 mg/dl) ökning per mg/kg. Median IVR indikerar att en dos på 70 mg/kg ökar patientens fibrinogenkoncentration i plasma med cirka 125 mg/dl.

Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

Ingen statistiskt relevant skillnad i fibrinogenaktivitet observerades mellan manliga och kvinnliga studiedeltagare. I PP-analysen observerades en liten skillnad i halveringstid för patienter under 18 år (n = 5), som var 72,8 ± 16,5 timmar jämfört med 76,9 ± 26,1 timmar för den vuxna gruppen (n = 16). Clearance var nästan identisk i de båda åldersgrupperna, dvs. 0,68 ± 0,18 ml/timme/kg respektive 0,66 ± 0,21 ml/timme/kg.

Pediatrisk population

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för pediatrika patienter <12 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhet för FIBRYGA har visats i flera prekliniska säkerhetsfarmakologiska studier (kardiovaskulära effekter, trombogen potential) och toxikologiska studier (akut toxicitet, lokal tolerans). Prekliniska data visar ingen speciell risk för människa baserat på dessa studier. I ett venöst stastest (Wessler-test) visades FIBRYGA vara icke-trombogent vid doser upp till 400 mg/kg kroppsvikt.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver

L-argininhydroklorid

Glycin

Natriumklorid

Natriumcitrat (dihydrat)

Vätska

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Kemisk och fysikalisk stabilitet för den färdigberedda lösningen har visats i 24 timmar vid rumstemperatur (max 25 °C). Ur mikrobiologisk synvinkel bör produkten användas omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förhållanden vid användning användarens ansvar. Den färdigberedda lösningen får inte frysas eller förvaras i kylskåp. Delvis använda flaskor ska kasseras.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas. Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt. Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje förpackning innehåller:

- 1 g humant fibrinogen i en 100 ml färglös glasflaska av typ II-glas, förseglad med en infusionspropp (brombutylgummi) och ett flip-off-lock av aluminium.
- 50 ml vätska (vatten för injektionsvätskor) i en 50 ml färglös glasflaska av typ II-glas, förseglad med en infusionspropp (halobutylgummi) och ett och ett flip-off-lock av aluminium.
- 1 Octajet överföringsset.
- 1 partikelfilter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna instruktioner

- Den färdigberedda lösningen ska vara nästan färglös och lätt opaliserande. Använd inte lösningar som är grumliga eller som innehåller partiklar.

Beredning

1. Värm upp både pulvret (FIBRYGA) och vätskan (vatten för injektionsvätskor) i öppnade flaskor till rumstemperatur. Denna temperatur ska bibehållas vid beredning. Om ett vattenbad används för uppvärmning måste man se till att vatten inte kommer i kontakt med flaskornas gummiproppar eller lock. Vattenbadets temperatur bör inte överstiga + 37 °C (98 °F).
2. Ta av locket från flaskan med pulvret (FIBRYGA) och locket från flaskan med vätskan så att infusionsproppens centrala del exponeras. Rengör gummiproppen på båda flaskorna med en alkoholservett och låt flaskornas gummiproppar torka.
3. Avlägsna locket på ytterförpackningen till Octajet överföringsset. Låt Octajet vara kvar i den genomskinliga ytterförpackningen så att sterilitet bibehålls.

4. Ta Octajet i sin yttre förpackning och vänd den upp och ned över pulverflaskan (FIBRYGA). Placera Octajet, när den är i den yttre förpackningen, på pulverflaskans mitt och tryck ned den tills klämmorna är låsta och den färglösa produktspetsen har perforerat gummiproppen. Ta försiktigt bort den yttre förpackningen från Octajet medan du håller pulverflaskan och var försiktig så att du inte vidrör den blå vattenspetsen, och kontrollera att Octajet sitter ordentligt fast i koncentratflaskan. (fig. 1)



Fig. 1

5. Håll pulverflaskan (FIBRYGA) ordentligt på en jämn yta och vänd flaskan med vätskan upp och ned och placera den i mitten av vattenspetsen. Tryck Octajets blå plastspets hårt genom gummiproppen på flaskan med vätska. (fig. 2)

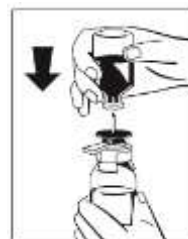


Fig. 2

6. Ta bort distansringen (fig. 3) och tryck ned flaskan med vätska (fig. 4). Vätska kommer att flöda in i pulverflaskan (FIBRYGA).



Fig. 3



Fig. 4

7. När överföringen av vätskan är klar, snurra försiktigt runt produktflaskan tills pulvret är helt upplöst. Undvik att skaka flaskan, eftersom det kan orsaka skumbildning. Pulvret bör vara helt upplöst inom ca 5 minuter. Det ska inte ta mer än 30 minuter att lösa upp pulvret. Om pulvret inte är upplöst inom 30 minuter ska produkten inte användas.
8. Vrid den blå flaskanslutningen till vätska (båda riktningarna är möjliga) för att föra positionsmarkörerna samman och ta bort den tomma flaskan med vätska tillsammans med vattenspetsen. (fig. 5)



Fig. 5

9. Sätt fast en spruta på det medföljande filtret (fig. 6) och anslut filtret till Octajets luer-lock på pulverflaskan (fig. 7). Dra lösningen genom filtret in i sprutan. (fig. 8)

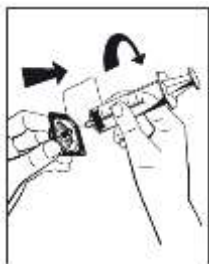


Fig. 6



Fig. 7

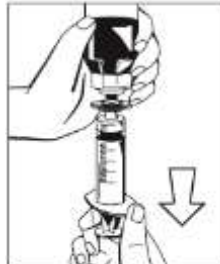


Fig. 8

10. Ta loss den fyllda sprutan från filtret och släng den tomma flaskan.

Ett standardinfusionsset rekommenderas för intravenös användning av den beredda lösningen vid rumstemperatur.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Octapharma AB
112 75 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34446

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 28.06.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.11.2019