

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Riastap 1 g
Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Riastap on injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten, joka sisältää 1 g:n ihmisen fibrinogeeniä injektiopulloa kohden.

50 ml:aan injektioneiteisiin käytettävää vettä käyttövalmiiksi saatettu valmiste sisältää noin 20 mg/ml ihmisen fibrinogeeniä.

Hyytymiskykyisen fibrinogeenin sisältö määräytyy ihmisen fibrinogeeniä koskevan Euroopan farmakopean monografian mukaan.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Natriumia enintään 164 mg (7,1 mmol) per injektiopullo.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine, liuosta varten.
Valkoinen jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Verenvuodon hoito potilailla, joilla on synnynnäiseen hypo- tai afibrinogenemiaan liittyvä vuototaipumus.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava hyytymishäiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Korvaushoidon annostus ja kesto riippuvat sairauden vaikeusasteesta, verenvuodon sijainnista ja laajuudesta sekä potilaan kliinisestä tilasta.

(Toiminnallisen) fibrinogeenin pitoisuus on määritettävä, jotta yksilöllinen annostus voidaan laskea, ja annettava määrä ja antotiheys on määritettävä potilaalle yksilöllisesti plasman fibrinogeenipitoisuuden mittauksen ja potilaan kliinisen tilan jatkuvan seurannan perusteella sekä potilaan käyttämien muiden korvaushoitojen perusteella.

Plasman normaali fibrinogeenipitoisuus on 1,5–4,5 g/l. Kriittinen plasman fibrinogeenipitoisuus on noin 0,5–1,0 g/l, jota pienempien pitoisuuksien yhteydessä saattaa esiintyä verenvuotoja. Jos potilaalle tehdään suuri leikkaus, korvaushoidon tarkka seuranta veren hyytymistestien avulla on välttämätöntä.

Aloitusannos

Jos potilaan fibrinogeenipitoisuutta ei tiedetä, suositeltu annos on 70 mg painokiloa kohden (mg/kg) laskimoon.

Seuraavat annokset

Vähäisten verenvuotojen (esim. nenäverenvuoto, lihaksensisäinen verenvuoto tai menorragia) yhteydessä tavoitepitoisuus (1 g/l) on ylläpidettävä vähintään kolmen päivän ajan. Suurten verenvuotojen (esim. pään vamma tai kallonsisäinen verenvuoto) yhteydessä tavoitepitoisuus (1,5 g/l) on ylläpidettävä vähintään seitsemän päivän ajan.

$$\text{Fibrinogeeniannos (mg painokiloa kohden [mg/kg])} = \frac{[\text{tavoitepitoisuus (g/l)} - \text{mitattu pitoisuus (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l per mg/kg ruumiinpainoa kohden)}}$$

Vastasyntyneiden, imeväisikäisten ja lasten annostus

Kliinisistä tutkimuksista on saatu vähän tietoja Riastap-annostuksesta lapsille. Näiden tutkimusten sekä fibrinogeenivalmisteista saadun pitkän kliinisen käyttökokemuksen perusteella annostussuositukset lapsille ovat samat kuin aikuisille.

Antotapa

Infusiona tai injektiona laskimoon.

Riastap on saatettava käyttövalmiiksi kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti. Käyttövalmiiksi saatettu liuos on lämmitettävä huoneen- tai ruumiinlämpöiseksi ennen antoa, minkä jälkeen se annetaan hitaana injektiona tai infuusiona nopeudella, jonka potilas kokee miellyttäväksi. Injektio- tai infuusionopeus saa olla enintään noin 5 ml minuutissa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun ihmisen fibrinogeenikonsentraatilla hoidetaan potilaita, joilla on synnynnäinen puutos, hoitoon liittyy tromboosiriski, etenkin jos valmistetta annetaan suurina annoksina tai toistuvasti. Kun potilaalle on annettu ihmisen fibrinogeenikonsentraattia, hänen tilaansa on seurattava tarkoin tromboosiin viittaavien oireiden tai löydösten havaitsemiseksi.

Jos potilaalla on aiemmin ollut sepelvaltimotauti tai sydäninfarkti tai potilaalla on maksasairaus samoin kuin peri- ja postoperatiivisilla potilailla, vastasyntyneillä tai jos potilaalla on tromboembolisten tapahtumien tai yleistyneen suonensisäisen hyytymisen vaara (disseminated intravascular coagulation, DIC), ihmisen plasman fibrinogeenikonsentraattihoidosta saatavaa mahdollista hyötyä on punnittava tromboembolisten komplikaatioiden riskiin nähden. Hoidossa on oltava varovainen ja potilasta on seurattava tarkoin.

Jos potilaalle ilmaantuu allergisia tai anafylaksian kaltaisia reaktioita, injektion/infuusion antaminen on lopetettava heti. Anafylaktisen sokin yhteydessä on annettava tähän vakiintunutta hoitoa.

Vasta-ainereaktioita on havaittu, kun potilas on saanut hyytymistekijöitä sisältävää korvaushoitoa muiden synnynnäisten puutosten hoitoon, mutta fibrinogeenia koskevia tietoja ei tällä hetkellä ole.

Riastap sisältää natriumia enintään 164 mg (7,1 mmol) per injektiopullo. Tämä vastaa 11,5 mg:aa (0,5 mmol) natriumia painokiloa kohden (mg/kg), jos potilaalle annetaan suositeltu aloitusannos 70 mg painokiloa kohden (mg/kg). Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Virusturvallisuus

Vakiintuneita toimenpiteitä ihmisen verestä tai plasmasta valmistetuista lääkevalmisteista aiheutuvien infektioiden estämiseksi ovat verenluovuttajien valinta, erityisten infektiomerkkiaineiden seulominen luovutetusta verestä ja plasmapooleista sekä valmistuksenaikaiset tehokkaat toimenpiteet virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Näistä toimenpiteistä huolimatta ei ihmisverestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden antoon liittyvää infektion mahdollisuutta voida sulkea kokonaan pois. Tämä koskee myös kaikkia tuntemattomia tai nykyisin tuntemattomia uusia viruksia ja muita patogeenejä.

Käytössä olevien toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten HI-virukseen, hepatiitti B- ja C-viruksiin sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen.

Käytössä olevat toimenpiteet tehoavat heikosti muihin vaipattomiin viruksiin, kuten parvovirus B19:ään.

Parvovirus B19 -infektio voi olla vakava raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja sellaisille henkilöille, joilla on immuunivajavuus tila tai joiden veren punasolutuotanto on kiihtynyt (esim. hemolyyttinen anemia).

Ihmisen plasmasta valmistettuja valmisteita säännöllisesti/toistuvasti saavien potilaiden on tavallisesti harkittava asianmukaisten rokotusten (hepatiitti A:tä ja hepatiitti B:tä vastaan) ottamista.

Valmisteen nimi ja eränumero kehoitetaan kirjaamaan Riastap-valmisteen jokaisen antokerran yhteydessä, jotta potilas ja valmiste-erä voidaan yhdistää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen plasman fibrinogeenikonsentraatin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä yhteisvaikutuksia ei tunneta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Riastap-valmisteella ei ole tehty lisääntymistä koskevia eläinkokeita (ks. kohta 5.3). Koska vaikuttava aine on ihmisperäinen, se kataboloituu samalla tavoin kuin potilaan oma proteiini. Näiden ihmisen veren fysiologisten aineosien ei odoteta aiheuttavan lisääntymiseen tai sikiöön kohdistuvia haittavaikutuksia.

Riastap-valmisteen turvallisuutta ihmisen raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

Obstetristen komplikaatioiden hoitoon käytetystä fibrinogeenikonsentraatista saatu kliininen kokemus viittaa siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun tai sikiön tai vastasyntyneen terveyteen ole odotettavissa.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö Riastap ihmisen rintamaitoon. Riastap-valmisteen käyttöä imettäville naisille ei ole tutkittu kliinisissä tutkimuksissa.

Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Riastap-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko

Taulukkoon on yhdistetty kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeen tunnistetut haittavaikutukset. Taulukossa esitetyt esiintymistiheydet perustuvat poolattuihin analyyseihin kahdesta yhtiön toimeksiantamasta lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, jotka toteutettiin aorttaleikkauksen ja siihen mahdollisesti liittyvien muiden kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä [BI3023-2002 (N = 61) ja BI3023_3002 (N = 152)]. Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$). Jos haittavaikutus on raportoitu spontaanisti markkinoilletulon jälkeen, ilmoitetuksi esiintymistiheydeksi on merkitty ”tuntematon”. Kun otetaan huomioon, että tutkimukset toteutettiin vain suppeassa populaatiossa aorttaleikkauksen yhteydessä, tutkimuksissa havaitut haittavaikutusprosentit eivät välttämättä vastaa kliinisessä käytännössä havaittavia prosentteja, eikä niitä tunneta muussa kuin tutkittuun käyttöaiheeseen liittyvässä kliinisessä käytössä.

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutus	Esiintymistiheys (aorttaleikkauksessa, johon saattoi liittyä muita kirurgisia toimenpiteitä)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleiset
Immuunijärjestelmä	Anafylaktiset reaktiot (mm. anafylaktinen sokki)	Melko harvinaiset
	Allergiset reaktiot (mm. yleistynyt nokkosihottuma, ihottuma, hengenahdistus, takykardia, pahoinvointi, oksentelu, vilunväristykset, kuume, rintakipu, yskä, verenpaineen lasku)	Tuntematon
Verisuonisto	Tromboemboliset tapahtumat* (ks. kohta 4.4)	Yleiset**

* Yksittäistapauksissa tapahtuma on johtanut kuolemaan.

** Kahden kliinisen tutkimuksen tulosten perusteella (aorttaleikkauksen ja siihen mahdollisesti liittyvien muiden kirurgisten toimenpiteiden yhteydessä) tromboembolisten tapahtumien poolattu ilmaantuvuusprosentti oli pienempi fibrinogeenihoitoa saaneilla tutkittavilla (N = 8, 7,4 %) lumehoitoon verrattuna (N = 11, 10,4 %).

Turvallisuus tarttuvien taudinaiheuttajien suhteen, ks. kohta 4.4.

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 kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Plasman fibrinogeenipitoisuutta on seurattava säännöllisesti hoidon aikana, jotta yliannostus voidaan välttää (ks. 4.2).

Yliannostustapauksessa tromboembolisten komplikaatioiden kehittymisen vaara on lisääntynyt.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hemostaatit, fibrinogeeni, ihmisen,
ATC-koodi: B02BB01

Ihmisen fibrinogeeni (hyytymistekijä I) aktivoi trombiinin läsnäollessa hyytymistekijä XIII:n (F XIIIa), jolloin kalsiumionit muuntuvat stabiileiksi ja muodostuu joustava kolmiulotteinen hemostaattinen fibrinihytytymä.

Ihmisen fibrinogeenikonsentraatin antaminen suurentaa plasman fibrinogeenipitoisuutta ja saattaa korjata tilapäisesti potilaan fibrinogeenipuutoksesta johtuvaa hyytymishäiriötä.

Vaiheen II pivotaalitutkimuksessa arvioitiin kerta-annoksen farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2) ja saatiin tietoa tehosta käyttäen korvattua päätetapahtumaa maksimaalinen hyytymän lujuus (MCF; maximum clot firmness) sekä tietoa turvallisuudesta.

MCF määritettiin kaikilta potilailta ennen Riastap-valmisteen kerta-annoksen (70 mg/kg) antoa (lähtötaso) ja tunti sen jälkeen. Riastap-valmisteen todettiin parantavan hyytymän lujuutta potilailla, joilla oli synnynnäinen fibrinogeenipuutos (afibrinogenemia) tromboelastometrialla mitattuna. Hemostaattinen teho akuutissa vuodossa ja sen yhteys maksimaaliseen hyytymän lujuuteen (MCF) varmistetaan markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa.

5.2 Farmakokineetiikka

Ihmisen fibrinogeeni on ihmisen plasman normaali osa ja toimii kuten endogeeninen fibrinogeeni. Fibrinogeenin biologinen puoliintumisaika plasmassa on 3–4 päivää. Riastap käyttäytyy hajoamisen suhteen samoin kuin endogeeninen fibrinogeeni.

Valmiste annetaan laskimoon, joten plasmassa on heti annettua annosta vastaava pitoisuus.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa arvioitiin kerta-annoksen farmakokinetiikkaa ennen ihmisen fibrinogeenikonsentraatin antamista potilaille, joilla on afibrinogenemia, sekä sen jälkeen. Tässä prospektiivisessä, avoimessa, kontrolloimattomassa monikeskustutkimuksessa oli mukana 5 naispotilasta

ja 10 miespotilasta, joiden ikä vaihteli 8–61 vuoteen (2 lasta, 3 nuorta ja 10 aikuista). Annoksen mediaani oli 77,0 mg painokiloa kohden (mg/kg) (vaihteluväli 76,6–77,4 mg/kg).

15 potilaalta otettiin verikoe (joista 14 oli analysoitavissa) fibrinogeeniaktiivisuuden määrittämiseksi lähtötilanteessa ja enintään 14 päivän kuluttua infuusion antamisesta. Tämän lisäksi määritettiin 4 tuntiin saakka infuusion jälkeen lisäsaanto (*in vivo* recovery, IVR), joka määriteltiin plasman fibrinogeenipitoisuuden maksimilisäykseksi painokiloa kohden. Lisäsaannon mediaani oli 1,7 (vaihteluväli 1,30–2,73) mg/dl painokiloa kohden. Seuraavassa taulukossa esitetään farmakokineettiset tulokset.

Fibrinogeeniaktiivisuuden farmakokineettiset tulokset

Parametri (n=14)	Keskiarvo ± keskihajonta	Mediaani (vaihteluväli)
$t_{1/2}$ [h]	78,7 ± 18,13	77,1 (55,73–117,26)
C_{max} [g/l]	1,4 ± 0,27	1,3 (1,00–2,10)
Annoksen 70 mg/kg AUC-arvo [h•mg/ml]	124,3 ± 24,16	126,8 (81,73–156,40)
AUC-arvon ekstrapoloitu osuus [%]	8,4 ± 1,72	7,8 (6,13–12,14)
Cl [ml/h/kg]	0,59 ± 0,13	0,55 (0,45–0,86)
MRT [h]	92,8 ± 20,11	85,9 (66,14–126,44)
V_{ss} [ml/kg]	52,7 ± 7,48	52,7 (36,22–67,67)
IVR [mg/dl per mg/kg]	1,8 ± 0,35	1,7 (1,30–2,73)

$t_{1/2}$ = eliminaation terminaalinen puoliintumisaika

h = tuntia

C_{max} = suurin pitoisuus 4 tunnin kuluessa

AUC = pitoisuus-pinta-alakäyrän alle jäävä alue

Cl = puhdistuma

MRT = keskiviipymä

V_{ss} = jakautumistilavuus vakaassa tilassa

SD = keskihajonta

IVR = saanto (*in vivo* recovery)

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kerta-altistuksen farmakologista turvallisuutta ja toksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Toistetuilla annoksilla tehtäviä prekliinisiä tutkimuksia (krooninen toksisuus, karsinogeenisuus ja mutageenisuus) ei voi toteuttaa järkevästi tavanomaisilla eläinmalleilla heterologisten ihmisen proteiinien annon jälkeen kehittyvien vasta-aineiden vuoksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini

L-arginiinihydrokloridi

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Natriumkloridi

Natriumsitraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden, liuottimien ja laimentimien kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen antoon laskimoon huoneenlämmössä suositellaan normaalia infuusiovälineistöä.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatetun valmisteen fysikaalisen ja kemiallisen säilyvyyden on osoitettu olevan 8 tuntia huoneenlämmössä (enintään +25 °C). Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää heti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Jos käyttövalmiiksi saatettua valmistetta ei käytetä heti, sitä saa säilyttää enintään 8 tuntia huoneenlämpötilassa (enintään +25 °C). Käyttövalmiiksi saatettua valmistetta ei saa säilyttää jääkaapissa.

6.4 Säilytys

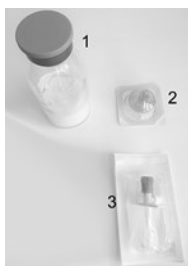
Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäättyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskokoot

Väritön tyypin II (Ph. Eur.) lasinen injektiopullo, joka on suljettu lateksittomalla tulpalla (bromobutyylimukia), alumiinikorkilla ja muovilevyllä.

1 g:n pakkaus (kuva 1)

1. Yksi injektiopullo, jossa 1 g ihmisen fibrinogeeniä
2. Suodatin: Pall®-ruiskusuodatin
3. Lääkkeenottokanyyli: Mini-Spike®-lääkkeenottokanyyli



Kuva 1

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset ohjeet

- Valmisteen käyttövalmiiksi saattaminen ja vetäminen ruiskuun on tehtävä aseptisissä olosuhteissa.
- Käyttövalmiiksi saatettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia eikä värimuutoksia.
- Liuoksen on oltava väritöntä tai kellertävää, kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja pH-arvoltaan neutraali. Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.

Käyttövalmiiksi saattaminen

- Lämmitä liuotin ja kuiva-aine avaamattomissa injektiopulloissa huoneen- tai kehonlämpöiseksi (ei yli 37 °C).

- Riastap on saatettava käyttövalmiiksi sekoittamalla se injektioneisteisiin käytettävään veteen (50 ml, ei mukana pakkauksessa).
- Pese kädet ennen valmisteen käyttövalmiiksi sekoittamista tai käytä suojakäsineitä.
- Poista korkki Riastap-injektiopullosta, jolloin infuusiokorkin keskiosa tulee näkyviin.
- Pyyhi infuusiotulpan pinta antiseptisellä liuksella ja anna kuivua.
- Siirrä liuotin injektiopulloon asianmukaisen siirtolaitteen avulla. Varmista, että kuiva-aine kostuu kauttaaltaan.
- Pyörittele injektiopulloa varovasti, kunnes kuiva-aine on saatettu käyttövalmiiksi ja liuos on valmis käytettäväksi. Vältä ravistamista, koska se aiheuttaa vaahdon muodostumista. Kuiva-aine liukenee yleensä noin 5 minuutissa, ja sen täydelliseen liukenemiseen ei pitäisi kulua pidempään kuin 15 minuuttia.
- Avaa Riastap-pakkauksen sisältämän lääkkeenottokanyylin (Mini-Spike®-lääkkeenottokanyyli) muovinen läpipainopakkaus (kuva 2).



Kuva 2

- Ota pakkauksen sisältämä lääkkeenottokanyyli, ja työnnä se käyttövalmiiksi sekoitetun valmisteen sisältävän injektiopullon tulppaan (kuva 3).



Kuva 3

- Kun lääkkeenottokanyyli on työnnetty tulppaan, poista korkki. Kun korkki on poistettu, älä kosketa esillä olevaan pintaan.
- Avaa Riastap-pakkauksen sisältämän suodattimen (Pall®-ruiskusuodatin) läpipainopakkaus (kuva 4).



Kuva 4

- Kierrä ruisku kiinni suodattimeen (kuva 5).



Kuva 5

- Kierrä ruisku ja siihen kiinnitetty suodatin kiinni lääkkeenottokanyyliin (kuva 6).



Kuva 6

- Vedä käyttövalmiiksi saatettu valmiste ruiskuun (kuva 7).



Kuva 7

- Kun tämä on tehty, **irrota ruiskusta suodatin, lääkkeenottokanyyli ja tyhjä injektio- ja infuusiopullo**, ja hävitä nämä asianmukaisesti. Jatka lääkkeenantoa tavanomaiseen tapaan.
- Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on annettava heti erillisen injektio-/infuusioantolaitteen avulla.
- Varmista, ettei valmisteeseen sisältyvään ruiskuun pääse verta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28623

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.9.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.03.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Riastap 1 g, pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Riastap tillhandahålls som pulver till injektions- eller infusionsvätska och innehåller 1 g humant fibrinogen per injektionsflaska.

Produkten innehåller ca 20 mg/ml humant fibrinogen efter beredning med 50 ml vatten för injektionsvätskor.

Mängden koagulerbart fibrinogen bestäms i enlighet med europafarmakopéns monografi för humant fibrinogen.

Hjälpämnen med känd effekt:

Natrium, upp till 164 mg (7,1 mmol) per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/ infusionsvätska, lösning.
Vitt pulver

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av blödning hos patienter med medfödd hypo- eller afibrinogenemi med blödningstendens.

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska inledas under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av koagulationssjukdomar.

Dosering

Dosering och behandlingsduration beror på sjukdomens allvarlighetsgrad, på blödningens läge och storlek samt på patientens tillstånd.

För att kunna beräkna den individuella dosen bör man fastställa den funktionella fibrinogennivån, medan mängden och administreringsfrekvensen bör bestämmas utifrån den individuella patienten genom regelbundna mätningar av fibrinogennivåerna i plasma och kontinuerlig övervakning av patientens kliniska status, samt utifrån andra ersättningsbehandlingar som använts.

Den normala fibrinogennivån i plasma är 1,5 – 4,5 g/l. Den kritiska fibrinogennivån i plasma, under vilken blödningar kan uppstå är 0,5 – 1,0 g/l. Vid behov av ett större kirurgiskt ingrepp är det av yttersta vikt att göra en exakt övervakning av ersättningsbehandlingen genom koagulationsanalyser.

Initial dos

Om patientens fibrinogennivå är okänd rekommenderas en intravenös dos om 70 mg per kg kroppsvikt.

Påföljande dos

Målnivån (1 g/l) för mindre händelser (t.ex. näsblod, intramuskulär blödning eller riklig menstruation) ska upprätthållas i åtminstone tre dagar. Målnivån (1,5 g/l) för större händelser (t.ex. huvudskador eller blödningar i hjärnan) ska upprätthållas i sju dagar.

$$\text{Dos fibrinogen (mg/kg kroppsvikt)} = \frac{[\text{målnivå (g/l)} - \text{uppmätt nivå (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l per mg/kg kroppsvikt)}}$$

Dos för nyfödda, spädbarn och barn

Begränsade data från kliniska studier för dosering av Riastap hos barn finns. Baserat på dessa studier, såväl som på långvarig klinisk erfarenhet med fibrinogenprodukter, är dosrekommendationerna för behandling av barn desamma som för vuxna.

Administreringssätt

Intravenös infusion eller injektion.

Riastap ska beredas i enlighet med instruktionerna i avsnitt 6.6. Den färdigberedda lösningen ska värmas till rums- eller kroppstemperatur innan administrering och sedan ges genom långsam injektion eller infusion med en hastighet som patienten upplever som behaglig. Injektions- eller infusionshastigheten bör inte överskrida cirka 5 ml per minut.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Trombosrisk föreligger hos patienter med medfödd brist när de behandlas med humant fibrinogenkoncentrat, speciellt vid hög dos eller upprepad dosering. Patienter som får humant fibrinogenkoncentrat bör övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på trombos.

För patienter med kranskärlssjukdom eller hjärtinfarkt i anamnesen, patienter med leversjukdom, peri- och postoperativa patienter, nyfödda och patienter med risk för tromboemboli eller disseminerad intravaskulär koagulation ska nyttan av behandling med humant fibrinogenkoncentrat vägas mot risken för tromboemboliska komplikationer. Försiktighet och noggrann övervakning ska också observeras.

Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner uppkommer ska injektionen/infusionen genast stoppas. Vid anafylaktisk chock ska standardbehandling vid chock användas.

Vid ersättningsbehandling med koagulationsfaktorer för andra medfödda brister har antikroppsreaktioner observerats, det finns dock för närvarande inga data för fibrinogen.

Riastap innehåller upp till 164 mg (7,1 mmol) natrium per injektionsflaska. Detta motsvarar 11,5 mg (0,5 mmol) natrium per kg kroppsvikt om den rekommenderade initialdosen på 70 mg/kg kroppsvikt används. Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

Virussäkerhet

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel som är tillverkade av humant blod eller plasma inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt

uteslutas när läkemedel som tillverkats av humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

Åtgärderna bedöms vara effektiva för höljeförsedda virus såsom HIV, HCV och HBV och det icke höljeförsedda viruset HAV.

Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke höljeförsedda virus såsom parvovirus B19.

Parvovirus B19 infektioner kan vara allvarliga för gravida kvinnor (fetal infektion) och för personer med immunbrist eller förhöjd produktion av röda blodkroppar (t ex vid hemolytisk anemi).

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

Det rekommenderas bestämt att varje gång Riastap ges till en patient ska produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det finns inga kända interaktioner mellan humant plasmafibrinogenkoncentrat och andra läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Reproduktionsstudier i djur har inte utförts för Riastap (se avsnitt 5.3). Eftersom den aktiva substansen är av humant ursprung bryts den ned på samma sätt som patientens egna protein. Dessa fysiologiska humana blodkomponenter förväntas inte påverka reproduktion eller foster.

Säkerheten vid användning av Riastap under graviditet har inte undersökts i kontrollerade kliniska studier.

Klinisk erfarenhet av behandling med fibrinogenkoncentrat vid förlossningskomplikationer tyder inte på någon skadlig påverkan på graviditetsförloppet eller fostrets eller det nyfödda barnets hälsa.

Amning

Det är inte känt om Riastap utsöndras i modersmjölk. Användning av Riastap till ammande kvinnor har inte undersökts i kliniska studier.

Risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Riastap efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga fertilitetsdata.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Lista över biverkningar i tabellformat

Tabellen kombinerar de biverkningar som identifierats från kliniska studier och efter marknadsintroduktionen. Frekvenserna som presenteras i tabellen baseras på poolade analyser från två företagssponsrade, placebokontrollerade kliniska studier som utförts vid aortakirurgi med eller utan andra kirurgiska ingrepp [BI3023-2002 (N=61) och BI3023_3002 (N=152)] enligt följande standard: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10000$). Rapporteringsfrekvensen för spontanrapporterade biverkningar efter marknadsföring är kategoriserat som ingen känd frekvens. Med hänsyn till att dessa studier utfördes endast i den begränsade populationen som genomgick aortakirurgi, är det möjligt att de biverkningsfrekvenser som observerades i dessa studier inte motsvarar de frekvenser som observeras i klinisk praxis, och är okända för kliniska omständigheter utanför den studerade indikationen.

Organsystem enligt MedDRA	Biverkning	Frekvens (Vid aortakirurgi, med eller utan andra kirurgiska ingrepp)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Mycket vanliga
Immunsystemet	Anafylaktiska reaktioner (inklusive anafylaktisk chock)	Mindre vanliga
	Allergiska reaktioner (inklusive generaliserad urtikaria, hudutslag, dyspné, takykardi, illamående, kräkningar, frossa, feber, bröstsmärtor, hosta, sänkt blodtryck)	Ingen känd frekvens
Blodkärl	Tromboemboliska händelser* (se avsnitt 4.4)	Vanliga**

* Fatal i isolerade händelser.

** Baserat på resultat från två kliniska studier (aortakirurgi med eller utan andra kirurgiska ingrepp), den poolade biverkningsfrekvensen av tromboemboliska händelser var lägre hos patienter som behandlades med fibrinogen (N=8, 7,4 %) än med placebo (N=11, 10,4 %).

Beträffande virussäkerhet, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

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 för 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 (F XIIIa) och kalciumjoner till ett stabilt och elastiskt, tredimensionellt fibrinkoagel.

Administrering av humant fibrinogenkoncentrat ger en ökad fibrinogennivå i plasma och kan tillfälligt korrigera koagulationsdefekten hos patienter med fibrinogenbrist.

Den pivotala fas II-studien utvärderade farmakokinetiken efter enkeldos (se 5.2 Farmakokinetiska egenskaper) och gav även effektdata från maximal fasthet hos koaglet (MCF) som surrogatendpoint, och säkerhetsdata.

För varje försöksperson bestämdes MCF före (baseline) och en timme efter en enkeldos Riastap på 70 mg/kg kroppsvikt. Riastap visade sig vara effektivt i att öka koaglets fasthet hos patienter med medfödd fibrinogendefekt (afibrinogenemi) uppmätt med tromboelastometri. Hemostatisk verkan under akuta blödningsperioder, och dess samband med MCF, kontrolleras i en studie efter marknadsföring.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Humant fibrinogen är en normal human plasmakomponent och verkar på samma sätt som endogent fibrinogen. I plasma är den biologiska halveringstiden för fibrinogen 3 till 4 dagar. Vad gäller nedbrytning betar sig Riastap som endogent fibrinogen.

Produkten ges intravenöst och ger omedelbart en plasmakoncentration som motsvarar den givna dosen.

En farmakokinetisk studie utvärderade farmakokinetiken efter en enkeldos före och efter administrering av humant fibrinogenkoncentrat till försökspersoner med afibrinogenemi. I denna prospektiva, okontrollerade, multicenter- open labelstudie deltog 5 kvinnor och 10 män i åldern 8 till 61 år (2 barn, 3 ungdomar, 10 vuxna). Mediandosen var 77,0 mg/kg kroppsvikt (spann 76,6 till 77,4 mg/kg).

Blodprov togs på 15 försökspersoner (14 mätbara) för att bestämma fibrinogenaktiviteten vid baseline och upp till 14 dagar efter avslutad infusion. Dessutom bestämdes den stegvisa återhämtningen *in vivo* (IVR), definierad som den maximala ökningen av fibrinogennivå i plasma per givet mg/kg kroppsvikt, från nivåer som mättes upp till 4 timmar efter infusion. Medianvärdet för IVR var 1,7 (spann 1,30 till 2,73) mg/dl per mg/kg kroppsvikt. Följande tabell visar de farmakokinetiska resultaten.

Farmakokinetiska resultat för fibrinogenaktivitet

Parameter (n=14)	Medelvärde ± standardavvikelse	Medianvärde (spann)
t _{1/2} [h]	78,7 ± 18,13	77,1 (55,73 – 117,26)
C _{max} [g/l]	1,4 ± 0,27	1,3 (1,00 – 2,10)
AUC för en dos på 70 mg/kg [h*mg/ml]	124,3 ± 24,16	126,8 (81,73 – 156,40)
Extrapolerad del av AUC [%]	8,4 ± 1,72	7,8 (6,13 – 12,14)
Cl [ml/h/kg]	0,59 ± 0,13	0,55 (0,45 – 0,86)
MRT [h]	92,8 ± 20,11	85,9 (66,14 – 126,44)

V _{ss} [ml/kg]	52,7 ± 7,48	52,7 (36,22 – 67,67)
IVR [mg/dl per mg/kg kroppsvikt]	1,8 ± 0,35	1,7 (1,30 – 2,73)

t_{1/2} = terminal halveringstid

h = timme

C_{max} = maximal koncentration inom 4 timmar

AUC = arean under kurvan

Cl = clearance

MRT = retentionstiden i medeltal

V_{ss} = distributionsvolymen vid steady state

IVR = återhämtningen *in vivo*

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data påvisar inga speciella risker för människor baserat på konventionella studier av enkeldostoxicitet och säkerhetsfarmakologi.

Prekliniska studier med upprepad dosering (kronisk toxicitet, carcinogenicitet och mutagenicitet) kan inte genomföras på rimligt sätt i konventionella djurmodeller på grund av den antikroppsproduktion som sker när heterologa humana protein administreras.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Humant albumin

L-argininhydroklorid

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Natriumklorid

Natriumcitrat

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, spädningsvätskor eller lösningsmedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6. Ett standardset för infusion bör användas för intravenös administrering av den färdigberedda, rumstempererade lösningen.

6.3 Hållbarhet

5 år

Fysikalisk-kemisk stabilitet för den färdigberedda lösningen har visats för upp till 8 timmar vid rumstemperatur (max 25°C). Ur mikrobiologisk synpunkt ska den färdigberedda produkten användas omedelbart efter beredning. Om produkten inte ges omedelbart ska den förvaras maximalt 8 timmar i rumstemperatur (max 25°C). Den färdigberedda lösningen ska inte förvaras i kylskåp.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas. Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska i ofärgat glas, Ph.Eur typ II, förseglad med en latexfri propp (brombutylgummi), ett aluminiumlock och en plastkapsyl.

1 g förpackning (figur 1)

1. En injektionsflaska innehåller 1 g humant fibrinogen.
2. Filter: Pall® sprutfilter
3. Uppdragningsspike: Mini-Spike® uppdragningsspike



Figur 1

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Allmänna instruktioner

- Beredning och uppdragning från injektionsflaskan måste utföras under aseptiska förhållanden.
- Den färdigberedda lösningen ska granskas visuellt med avseende på synliga partiklar och missfärgning före administrering.
- Lösningen ska vara nästan färglös till gulaktig, klar eller lätt opalescent med neutralt pH. Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller fällningar.

Beredning

- Utan att öppna injektionsflaskorna, värm både pulver och spädningsvätska till rums- eller kroppstemperatur (ej över 37°C).
- Riastap ska beredas med vatten för injektionsvätskor (50 ml, ej inkluderad i förpackningen).
- Tvätta händerna eller använd handskar vid beredning av produkten.
- Ta bort kapsylen från Riastap-flaskan för att frigöra den centrala delen av injektionsproppen.
- Rengör ytan på gummiproppen med en antiseptisk lösning och låt torka.
- För över spädningsvätskan till injektionsflaskan med hjälp av ett lämpligt överföringsset. Se till att pulvret blir genomfuktat.
- Snurra försiktigt flaskan till dess att pulvret löst upp sig och lösningen är färdig för administrering. Undvik kraftiga skakningar eftersom det kan orsaka skumbildning. Vanligtvis löses pulvret upp inom cirka 5 minuter. Det bör inte ta längre än 15 minuter för pulvret att helt lösas upp.
- Öppna plastblistret innehållande uppdragningsspiken (Mini-Spike® uppdragningsspike), som tillhandahålls med Riastap (figur 2).



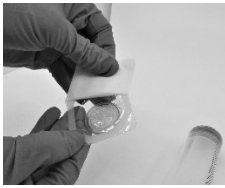
Figur 2

- Ta den medföljande uppdragningsspiken och för in den i proppen på injektionsflaskan, med den färdigberedda produkten (figur 3).



Figur 3

- När uppdragningsspiken har förts in i proppen, tas locket bort. Efter att locket är borttaget får inte den exponerade ytan vidröras.
- Öppna blistret med filtret (Pall® sprutfilter) som tillhandahålls med Riastap (figur 4).



Figur 4

- Skruva fast sprutan på filtret (figur 5).



Figur 5

- Skruva fast sprutan med monterat filter på uppdragningsspiken (figur 6).



Figur 6

- Dra upp den färdigberedda produkten i sprutan (figur 7).



Figur 7

- När detta genomförts **tas filtret, uppdragningsspiken och den tomma injektionsflaskan bort från sprutan**, och kasseras enligt gällande anvisningar. Administreringen fortsätter därefter som vanligt.

- Färdigberedd lösning bör administreras omedelbart genom en separat injektions-/infusionsslång.
- Se till att inget blod kommer in i de fyllda injektionssprutorna.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt lokala riktlinjer.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28623

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10.9.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.03.2023