

VALMISTEYHTEENVETO

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 käyttöön 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 massalta.

Liuos on kirkas ja väritön neste.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Synnynnäistä hypofibrinogenemiaa tai afibrinogenemiaa sairastavien potilaiden verenvuototilanteiden 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 hyyrytymiskokeilla 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 sovitettava 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 tietyille potilaalle asettamien hoitotavoitteiden mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Kirurgisen toimenpiteen yhteydessä tai hoidettaessa verenvuototilannetta nuorten annos lasketaan yllä kuvatun aikuisten kaavan mukaan, ja < 12-vuotiaiden lasten annos lasketaan seuraavalla tavalla:

$$\text{Annos (mg/kg kehon painoa)} = \frac{[\text{kohdepitoisuus (g/l)} - \text{mitattu pitoisuus (g/l)}]}{0,014 \text{ (g/l mg/kg kehon painoa kohti)}}$$

Tätä seuraava annostus on sovitettava potilaan kliinisen tilan ja laboratoriotulosten perusteella.

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

Verenvuototilanteita on hoidettava yllä olevien aikuisia/nuoria ja lapsia koskevien kaavojen mukaan, 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.

Pediatriset potilaat

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

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja erännumero dokumentoitava selkeästi.

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 seurantaa 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

Tämä lääkevalmiste sisältää enintään 132 mg 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. hemolyttinen anemia) vakava.

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

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-valmisteen turvallisuutta ihmisillä raskauden aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa. Fibrinogeenivalmisteilla synnytyskomplikaatioiden hoidossa saadun kliinisen kokemuksen perusteella haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun tai sikiön tai vastasyntyneen terveyteen ei ole odotettavissa. 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 hyöty raskauden aikana on arvioitava ottaen huomioon, että kliinistä kokemusta fibrinogeenikonsentraateista on saatavilla, mutta tietoja kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista puuttuu.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö FIBRYGA ihmisen rintamaitoon. Vaikuttavan aineen luonteen vuoksi, ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin.

Näin ollen on päätettävä, käytetäänkö FIBRYGA-hoitoa imetyksen aikana, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt naiselle.

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 seuraavia haittavaikutuksia: kuume, lääkeihottuma, laskimotulehdus ja tromboosi.

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

* Esiintymistiheyttä ei tunneta, koska sitä ei voida laskea käytettävissä olevien tietojen perusteella. Lievä kuume ja ihoreaktiot olivat yksittäisiä tapauksia kliinisissä tutkimuksissa. Allergiset tai anafylaksian kaltaiset reaktiot, tromboemboliatilanteet (mukaan lukien sydäninfarkti ja keuhkoembolia) ja tromboflebiitti ovat luokkavaikutuksia.

Tartuntavaarallisia tekijöitä koskeva turvallisuus, ks. kohta 4.4.

Pediatriset potilaat

Kaksikymmentäkuusi 1–<18-vuotiasta potilasta otettiin mukaan synnynnäistä fibrinogeenin puutosta koskevaan turvallisuusanalyysiin, ja heistä 12 nuorta oli 12–<18-vuotiaita, 8 lasta 6–<12-vuotiaita ja 6 lasta 1–<6-vuotiaita.

Turvallisuusprofiilissa ei kaiken kaikkiaan ole eroa aikuisten, nuorten ja lasten 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 kehittämiskeskus 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, fibrinogeeni, ATC-koodi: B02BB01

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

fibriinihytymäksi.

Ihmisen fibrinogeenin antaminen nostaa fibrinogeenin pitoisuutta plasmassa ja voi ohimenevästi korjata fibrinogeenin puutoksesta kärsivien potilaiden hytyimisvajetta.

Avoin, prospektiivinen, satunnaistettu, kontrolloitu kahden tutkimusryhmän kerta-annoksen vaihtovuoroinen vaiheen 2 farmakokineettinen tutkimus kahdellakymmenelläkädellä potilaalla, jotka kärsivät synnynnäisestä fibrinogeenin puutoksesta (afibrinogenemia) (ks. kohta 5.2), arvioi myös hytyimän 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: Hytyimän 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 = hytyimän enimmäislujuus; ITT = kaikki satunnaistetut potilaat.

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

Prospektiivinen, avoin, kontrolloimaton, vaiheen 3 monikeskustutkimus (FORMA-02) tehtiin 25 potilaalla, jotka olivat 12–54-vuotiaita (6 nuorta, 19 aikuista) ja jotka kärsivät synnynnäisestä fibrinogeenin puutoksesta (afibrinogenemia ja hypofibrinogenemia). Tähän sisältyi 89 verenvuototilanteen hoito ja 12 kirurgista toimenpidettä. Hytyimän enimmäislujuudessa oli ROTEM:lla ja fibrinogeenin plasmapitoisuudella mitattuna merkitsevä ero lähtötasoon nähden. Verenvuototilanteiden hoidossa käytetty FIBRYGA-mediaaniannos infuusiota kohden oli 57,5 mg/kg ja kokonaisannoksen mediaani oli 59,4 mg/kg. FIBRYGA-kokonaisannoksen mediaani kirurgista toimenpidettä kohden oli 85,8 mg/kg. Riippumaton arviointikomitea arvioi objektiivista pisteytysjärjestelmää käyttäen hemostaattisen tehon kokonaisuudessaan onnistuneeksi (teho arvioitiin hyväksi tai erinomaiseksi) 98,9 %:ssa hoidetuista verenvuototapahtumista ja 100 %:ssa kirurgisista toimenpiteistä.

Toisessa prospektiivisessä, avoimessa, kontrolloimattomassa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (FORMA-04) tutkittiin 14 lasta, joilla oli synnynnäinen fibrinogeenin puutos (afibrinogenemia ja hypofibrinogenemia) ja jotka olivat iältään 1–10-vuotiaita (kuusi < 6-vuotiaista ja kahdeksan 6–< 12-vuotiaista). Tähän sisältyi 10 verenvuototilanteen hoito ja 3 kirurgista toimenpidettä sekä kerta-annoksen farmakokineetiikan tarkastelu. Hytyimän enimmäislujuudessa oli ROTEM:lla ja fibrinogeenin pitoisuudella plasmassa mitattuna merkitsevä ero lähtötasoon nähden. Verenvuototilanteiden hoidossa käytetty FIBRYGA-mediaaniannos infuusiota kohden oli 70,2 mg/kg ja kokonaisannoksen mediaani oli 73,9 mg/kg. FIBRYGA-kokonaisannoksen mediaani kirurgista toimenpidettä kohden oli 108 mg/kg. Riippumaton arviointikomitea arvioi objektiivista pisteytysjärjestelmää käyttäen hemostaattisen tehon kokonaisuudessaan onnistuneeksi (teho arvioitiin hyväksi tai erinomaiseksi) 100 %:ssa hoidetuista verenvuototapahtumista ja kirurgisista toimenpiteistä.

Prospektiivisessä, 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 $7,8 \pm 1,7$ tunnin aikana käytettiin $6,5 \pm 3$ g FIBRYGA-valmistetta (89 ± 39 mg/painokilo) tai vastaavasti $4,1 \pm 2,2$ 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 plasmaa tai verihiutalekonsentraatteja 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 allogenisten verituotteiden, kuten tuoreen jäädytetyn plasman tai verihiutalekonsentraattien transfuusiota ei tapahtunut

Pediatriset potilaat

Synnynnäisen fibrinogeenin puutoksen yhteydessä FIBRYGA-valmistetta annettiin kahdessa kliinisessä tutkimuksessa (FORMA-02 ja FORMA-04) kahdellekymmenelle 1- < 18-vuotiaalle potilaalle, joista kuusi oli 12- < 18-vuotiaita nuoria, kahdeksan 6- < 12-vuotiaita lapsia ja kuusi 1- < 6-vuotiaita lapsia. Riippumaton arviointikomitea arvioi hemostaattisen tehon onnistuneeksi kaikissa hoidetuissa verenvuototilanteissa (kymmenen verenvuototilannetta nuorilla, viisi 6- < 12-vuotiailla lapsilla ja viisi 1- < 6-vuotiailla lapsilla); myös profylaksia arvioitiin yhtä onnistuneeksi neljässä näille potilaille tehdyissä kirurgisissa toimenpiteissä (yksi nuorelle ja kolme 1- < 6-vuotiaalle lapsille).

5.2 Farmakokineetiikka

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

Avoin, prospektiivinen, satunnaistettu, kontrolloitu kahden tutkimusryhmän vaihtovuoroinen vaiheen 2 tutkimus kahdellekymmenellä kahdella potilaalla, jotka kärsivät synnynnäisestä fibrinogeenin puutoksesta (afibrinogenemia) ja olivat 12-53-vuotiaita (6 nuorta, 16 aikuista), vertasi FIBRYGA-valmisteen kerta-annoksen farmakokineettisiä ominaisuuksia toisen kaupallisesti saatavilla olevan fibrinogeenitiivistein vastaaviin samoilla potilailla (FORMA-01). Jokainen potilas sai laskimoon kerta-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.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Tutkimukseen osallistuneiden miesten ja naisten välillä ei havaittu tilastollisesti merkittävää eroa fibrinogeenin aktiivisuudessa.

Pediatriset potilaat

FORMA-02-tutkimuksesta saatiin farmakokineettistä tietoa nuorista, jotka olivat iältään 12-vuotiaista alle 18-vuotiaisiin. PP-analysissä havaittiin pieni ero nuorten (n = 5) ja aikuisten (n = 16) puoliintumisajassa, jotka olivat nuorilla 72,8 ± 16,5 tuntia ja aikuisilla 76,9 ± 26,1 tuntia. Puhdistuma oli lähes identtistä kummassakin ikäryhmässä, eli 0,68 ± 0,18 ml/h/kg nuorilla ja 0,66 ± 0,21 ml/h/kg aikuisilla.

FIBRYGA-valmisteen farmakokinetiikkaa tutkittiin edelleen FORMA-04-tutkimuksessa 13 lapsella, jotka olivat iältään alle 12-vuotiaita ja joilla oli synnynnäinen fibrinogeenin puutos (afibrinogenemia). Kaikki potilaat saivat kerta-annoksen 70 mg/kg FIBRYGA-valmistetta laskimoon. FIBRYGA-valmisteen farmakokineettiset parametrit esitetään yhteenvetona alla olevassa taulukossa. Saannon (IVR) mediaani oli 1,4 mg/dl (vaihteluväli 1,3–2,1 mg/dl) nousua mg/kg kohti.

Taulukko 4. Fibrinogeenin aktiivisuuden farmakokineettiset parametrit (n = 13)

Parametri	Keskiarvo + keskihajonta	Vaihteluväli
Puoliintumisaika [h]*	63,3 ± 12,0	45,6–91,6
C _{max} [mg/dl]	107,2 ± 16,8	93,0–154,0
AUC _{norm} annoksella 70 mg/kg [mg*h/ml]*	92,0 ± 20,0	69,7–134,2
Puhdistuma [ml/h/kg]*	0,8 ± 0,2	0,5–1,0
Keskimääräinen jäämäaika [h]*	88,0 ± 16,8	63,6–126,7
Jakautumistilavuus tasapainotilassa [ml/kg]*	67,6 ± 7,1	52,8–76,8

* Laskettu 10 potilaalla 13:sta, koska 3 potilaalla määrällisten arvojen lukumäärä oli riittämätön.

IVR = ns. *in vivo* recovery; C_{max} = huippupitoisuus plasmassa; AUC_{norm} = annetun annoksen suhteen normalisoitu kuvaajan alle jäävä pinta-ala; SD = keskihajonta

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 siedettävyyys). 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 Kestoaika

3 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 (pakkauskoost)

Jokainen pakkaus sisältää:

- 1 g ihmisen fibrinogeeniä 100 ml:n värittömässä tyyppin II Ph. Eur. lasipullossa, joka on suljettu bromobutyylidikumitulpalla ja alumiinikorkilla.
- 50 ml liuotinta (injektionesteisiin käytettävää vettä) 50 ml:n värittömässä tyyppin II Ph. Eur. lasisessa injektio-pullossa, joka on suljettu halobutyylidikumitulpalla ja alumiinikorkilla.
- 1 nextaro-siirtolaite.

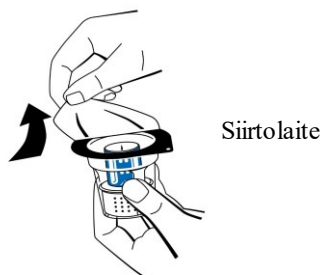
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset ohjeet

- Käyttökuntoon saatetun liuoksen on oltava lähes väritöntä tai hieman opalisoivaa. Älä käytä sameita liuoksia tai liuoksia, joissa on sakkaa.
- FIBRYGA on tarkoitettu vain kertakäyttöön. Älä käytä mitään osaa uudelleen.
- Mikrobiologisen turvallisuuden takia liuos on annettava välittömästi käyttökuntoon saattamisen jälkeen. Käyttökuntoon saatetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on osoitettu 24 tuntiin asti huoneenlämmössä (enintään 25° C) säilytettynä. Älä laita FIBRYGA-liuosta jääkaappiin tai pakasta sitä käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Käyttökuntoon saattaminen

1. Varmista, että jauhetta (FIBRYGA) sisältävä pullo ja liuotinta sisältävä injektiopullo ovat huoneenlämpöisiä. 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:ta.
2. Poista korkki jauhepullosta (FIBRYGA) ja liuotinpullosta niin, että tulpan keskiosa tulee näkyviin. Puhdista kumitulpat alkoholiin kastetulla vanutupolla ja anna kumitulppien kuivua.
3. Avaa siirtolaitteen (nextaro) pakkaus vetämällä kansi pois (Kuva 1). Jätä siirtolaite puhtaaseen ulkopakkaukseen pitääksesi sen steriilinä. Älä koske piikkiin.

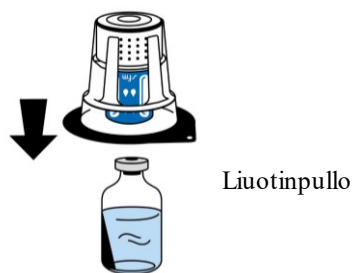


Kuva 1

4. Aseta liuotinpullo tasaiselle, puhtaalle pinnalle ja ota siitä lujasti kiinni. Aseta siirtolaitteen sininen osa liuotinpullon päälle poistamatta siirtolaitteen ulkopakkausta. Paina siirtolaitetta suoraan ja lujasti alaspäin, kunnes se napsahtaa paikalleen (Kuva 2). Älä kierrä laitetta kiinnittämisen aikana.

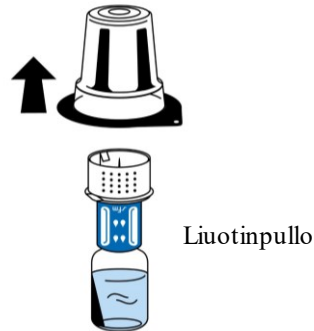
Huomautus:

Siirtolaite on liitettävä ensin liuotinta sisältävään injektiopulloon ja sitten kylmäkuivattua jauhetta sisältävään pulloon. Muuten laitteen tyhjiö häviää eikä liuos siirry.



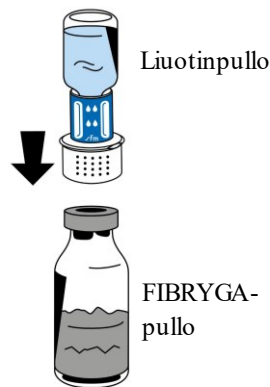
Kuva 2

5. Pidä kiinni liuotinpullostasta ja poista siirtolaitteen (nextaro) ulkopakkaus varovasti vetämällä sitä ylöspäin. Varmista, että siirtolaite jää lujasti kiinni liuotinpulloon (Kuva 3).



Kuva 3

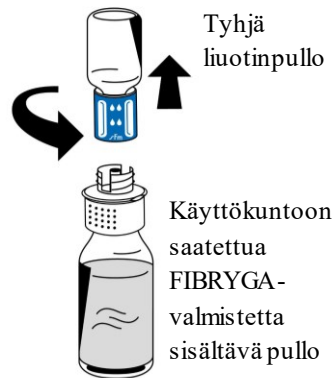
6. Aseta jauhetta (FIBRYGA) sisältävä pullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja pidä siitä tiukasti kiinni. Tartu liuotinpulloon, johon on kiinnitetty siirtolaite, ja käännä se ylösalaisin. Aseta siirtolaitteen liittimen valkoinen osa jauhetta (FIBRYGA) sisältävän pullon päälle ja paina siirtolaitetta lujasti alas, kunnes se napsahtaa paikoilleen (Kuva 4). Älä kierrä osia kiinnittämisen aikana. Liuotin virtaa automaattisesti jauhetta (FIBRYGA) sisältävään pulloon.



Kuva 4

7. Pidä liuotinpullo liitettynä ja sekoita FIBRYGA-pulloa varovasti, kunnes jauhe on liuenut kokonaan. Älä ravista pulloa, jotta vaahtoa ei muodostu. Jauheen pitäisi liueta täysin noin 5 minuutin kuluessa. Liukenemisen ei pitäisi kestää yli 20 minuuttia. Jos jauhe ei liukene 20 minuutin aikana, tuote pitää hävittää.
8. Joskus harvoin liuoksessa voi kellua liukenematonta jauhetta injektioneiteisiin käytettävän veden siirtämisen aikana tai käyttökuntoon saattamiseen kuluva aika voi pitkittyä odottamattomasti. Liukenemista voidaan nopeuttaa liikuttamalla injektio-pulloa voimakkaammin vaakatasossa.

9. Kun käyttökuntoon saattaminen on valmis, kierrä siirtolaitetta (sininen osa) vastapäivään niin, että se irtoaa kahdeksi osaksi (Kuva 5). Älä koske siirtolaitteen Luer lock -liittimen valkoiseen osaan.

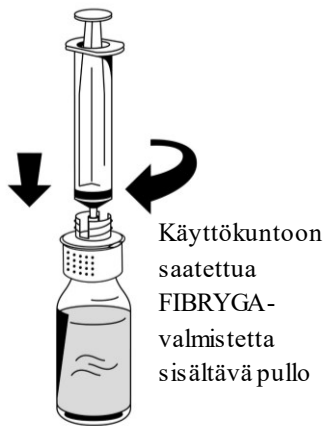


Kuva 5

10. Hävitä tyhjä liuotinpullo ja siirtolaitteen sininen osa yhdessä.

Anto

1. Liitä ruisku varovasti siirtolaitteen valkoisen osan Luer lock -liittimeen (Kuva 6).
2. Käännä FIBRYGA-pullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun (Kuva 7).

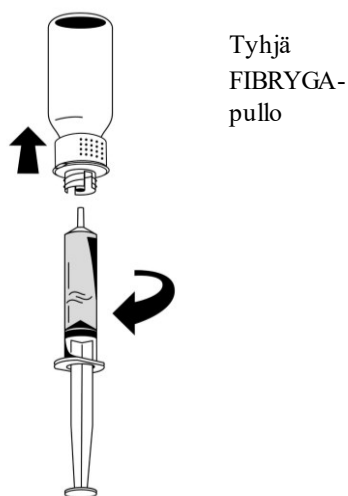


Kuva. 6



Kuva 7

3. Kun liuos on siirretty, pidä lujasti kiinni ruiskun sylinteristä (pidä ruiskun mäntä alaspäin) ja poista ruisku siirtolaitteesta (Kuva 8).



Kuva 8

4. Hävitä siirtolaitteen valkoinen osa ja tyhjä FIBRYGA-pullo yhdessä.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen laskimoon antoon huoneenlämmössä suositellaan vakiomuotoista infuusiövälineistöä.

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: 28.6.2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.5.2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

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 (hygrokopiskt), som även framstår som en söndersmulad massa.

Vätskan är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av blödningsepisoder 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 behandlingsduration 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.

Pediatrisk population

Vid kirurgiskt ingrepp eller vid behandling av en blödningsepisod ska dosen hos ungdomar beräknas enligt formeln som beskrivs ovan för vuxna, medan dosen till barn < 12 år ska beräknas enligt följande:

$$\text{Dos (mg/kg kroppsvikt)} = \frac{[\text{Målvärde (g/l)} - \text{uppmätt värde (g/l)}]}{0,014 \text{ (g/l per mg/kg kroppsvikt)}}$$

Efterföljande dosering ska anpassas efter patientens kliniska status och laboratorieresultat.

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

Blödningsepisoder ska behandlas enligt ovanstående formeln för vuxna/ungdomar och barn, 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.

Pediatrisk population

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

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

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 iakttas 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.

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller upp till 132 mg 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.

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

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. 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.

Fördelen med FIBRYGA under graviditet måste utvärderas med beaktande av att klinisk erfarenhet av fibrinogenkoncentrat finns tillgänglig men data från kontrollerade kliniska studier saknas.

Amning

Det är okänt om FIBRYGA utsöndras i bröstmjölk. Men på grund av aktiv substans natur, förväntas inga effekter på ammade nyfödda/spädbarn.

Således måste ett beslut fattas om FIBRYGA-behandling är indicerad under amning med beaktande av nyttan med amning för barnet och fördelen med terapi för kvinnan.

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: pyrexia, läkemedelsutslag, flebit och trombos.

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 (pyrexí)	Okänt

*Frekvens okänd eftersom den kan inte beräknas från tillgängliga data. Mild feber och hudreaktion var enstaka händelser i kliniska studier. Allergiska reaktioner eller anafylaktisk typ reaktioner, tromboemboliska händelser (inklusive hjärtinfarkt och lungemboli) och tromboflebit är klasseffekter.

Beträffande säkerhet avseende överförbara agens, se avsnitt 4.4.

Pediatrik population:

Tjugosex patienter, i åldern 1–< 18 år, ingick i säkerhetsanalysen av medfödd fibrinogenbrist, av vilka 12 ungdomar var i åldern 12–< 18 år, 8 barn i åldern 6–< 12 år och 6 barn i åldern 1–< 6 år gamla.

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

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, 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 2-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 prospektiv, öppen, okontrollerad, multicenter, fas 3-studie (FORMA-02) utfördes på 25 patienter med medfödd fibrinogenbrist (afibrinogenemi och hypofibrinogenemi), i ett åldersintervall från 12 till 54 år (6 ungdomar, 19 vuxna). Detta inkluderade behandling av 89 blödningar och 12 kirurgiska ingrepp. Det var en signifikant förändring av MCF från baslinjen vilket uppmättes med ROTEM och fibrinogenvärde i plasma. Mediandosen FIBRYGA per infusion för behandling av blödningsepisoder var 57,5 mg/kg och den median totala dosen var 59,4 mg/kg. Den genomsnittliga totala dosen FIBRYGA per operation var 85,8 mg/kg. Övergripande hemostatisk effekt bedömdes som lyckade (graderade som bra eller utmärkt effekt) för 98,9 % av de behandlade blödningsepisoderna och för 100 % av operationerna av en oberoende bedömningskommitté som använde ett objektiva poängsystem.

En annan potentiell, öppen, okontrollerad, multicenter, fas 3-studie (FORMA-04) utfördes på 14 barn med medfödd fibrinogenbrist (afibrinogenemi och hypofibrinogenemi), i ett åldersintervall från 1 till 10 år (6 < 6 år gamla och 8 mellan 6 och < 12 år gamla). Detta inkluderade behandling av 10 blödningsepisoder och tre kirurgiska ingrepp, samt farmakokinetik för en dos. Det fanns en signifikant förändring från baslinjen i maximal koagelfasthet (MCF), mätt med ROTEM- och fibrinogenvärde i plasma. Mediandosen FIBRYGA per infusion för behandling av blödningsepisoder var 70,2 mg/kg och den median totala dosen var 73,9 mg/kg. Den genomsnittliga totala dosen FIBRYGA per operation var 108 mg/kg. Övergripande hemostatisk effekt bedömdes som lyckade (graderad som bra eller utmärkt effekt) för 100 % av de behandlade blödningsepisoderna och av operationerna 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 ± 1,7 timmar användes 6,5 ± 3 g FIBRYGA (89 ± 39 mg/kg kroppsvikt) respektive 4,1 ± 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

Pediatrisk population

Vid medfödd fibrinogenbrist, FIBRYGA administrerades i två kliniska studier (FORMA-02 och FORMA-04) till 20 patienter i åldern 1-< 18 år, varav 6 ungdomar 12-<18 år, 8 barn 6-< 12 år och 6 barn 1-< 6 år gamla. Hemostatisk effekt bedömdes som lyckade av en oberoende bedömningskommitté för alla behandlade blödningsepisoder (10 blödningsepisoder hos ungdomar, 5 hos barn 6-< 12 år och 5 hos barn 1-< 6 år) och profylax bedömdes också lyckade för de fyra operationerna som utförts hos dessa patienter (1 hos ungdomar och 3 hos barn 1-< 6 år).

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 2-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 residens-tid [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 koncentration i plasma; AUC_{norm} = area underkurvan normaliserad till administrerad dos; SD = standardavvikelse

Den inkrementella *in vivo*-återhämtningen (IVR - *in vivo* 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.

Pediatrik population

Farmakokinetiska data från ungdomar från 12 till 18 år erhöles i FORMA-02-studien. I PP-analysen observerades en liten skillnad mellan halveringstiden för ungdomar (n = 5) och för vuxna (n = 16), med $72,8 \pm 16,5$ timmar jämfört med $76,9 \pm 26,1$ timmar. Clearance var nästan identisk i de två åldersgrupperna, dvs. $0,68 \pm 0,18$ ml/h/kg respektive $0,66 \pm 0,21$ ml/h/kg.

De farmakokinetiska egenskaperna hos FIBRYGA undersöktes ytterligare i FORMA-04-studien på 13 barn under 12 år med medfödd fibrinogenbrist (afibrinogenemi). Varje patient fick en engångsdos på 70 mg/kg FIBRYGA intravenöst. De farmakokinetiska parametrarna för FIBRYGA sammanfattas i tabellen nedan. Median inkrementell IVR var 1,4 mg/dl (intervall, 1,3-2,1 mg/dl) ökning per mg/kg.

Tabell 4: Farmakokinetiska parametrar (n=13) för fibrinogenaktivitet

Parametrar	Medelvärde \pm SD	Intervall
Halveringstid [tim]	$63,3 \pm 12,0$	45,6–91,6
Cmax [mg/dl]	$107,2 \pm 16,8$	93,0–154,0
AUC _{norm} för en dos på 70 mg/kg [mg*h/ml]	$92,0 \pm 20,0$	69,7–134,2
Clearance [ml/h/kg]	$0,8 \pm 0,2$	0,5–1,0
Genomsnittlig residenstid [tim]	$88,0 \pm 16,8$	63,6–126,7
Distributionsvolym vid steady state [ml/kg]	$67,6 \pm 7,1$	52,8–76,8

* Beräknat hos 10 av 13 patienter på grund av otillräckligt antal kvantifierbara värden hos 3 patienter. IVR = *in vivo*-återhämtning; Cmax = maximal koncentration i plasma; AUC_{norm} = arean under kurvan normaliserad till administrerad dos; SD = standardavvikelse

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

3 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 glas injektionsflaska av typ II-glas, förseglad med en infusionspropp (halobutylgummi) och ett och ett flip-off-lock av aluminium.
- 1 nextaro överföringsset.

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.
- FIBRYGA är endast avsett för engångsbruk. Återanvänd inte någon av komponenterna.
- Med tanke på den mikrobiologiska säkerheten ska lösningen administreras omedelbart efter beredning. Kemisk och fysikalisk stabilitet av den färdigberedda lösningen har visats i 24 timmar vid rumstemperatur (max. 25° C). Färdigberedd FIBRYGA-lösning ska inte kylas eller frysas.

Beredning

1. Kontrollera att flaskan med pulver (FIBRYGA) och injektionsflaskan med spädningsvätska håller rumstemperatur. Samma temperatur ska bibehållas under beredningen. Om ett vattenbad används för att värma läkemedlet, är det viktigt att se till att vatten inte kommer i kontakt med behållarnas gummiproppar eller lock. Vattenbadets temperatur ska inte överstiga 37 °C.
2. Ta av locket från flaskan med pulver (FIBRYGA) och locket från flaskan med spädningsvätska så att infusionsproppens centrala del exponeras. Rengör gummipropparna med en alkoholservett och låt gummipropparna torka.
3. Öppna förpackningen med överföringssetet (nextaro) genom att dra av locket (fig. 1). Bevara steriliteten genom att låta den genomskinliga blisterförpackningen sitta kvar över överföringssetet. Vidrör inte spetsen.

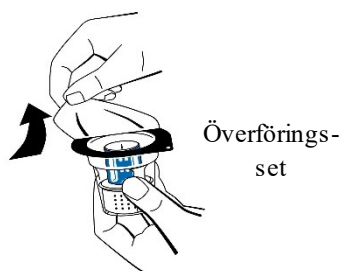


Fig. 1

4. Placera injektionsflaskan med spädningsvätska på en slät, ren yta och håll den i ett stadigt grepp. Låt blisterförpackningen sitta kvar över överföringssetet och placera överföringssetets blå del ovanpå injektionsflaskan med spädningsvätska. Tryck stadigt rakt ned tills överföringssetet snäpper på plats (fig. 2). Vrid inte när du fäster.

Obs!

Överföringssetet måste först anslutas till injektionsflaskan med spädningsvätska och sedan till flaskan med frystorkat pulver. I annat fall går vakuomet förlorat och ingen överföring av spädningsvätskan sker.

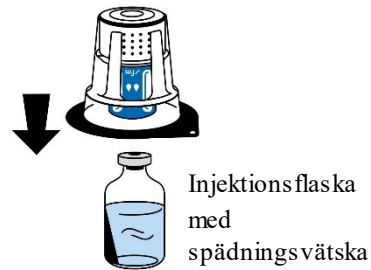


Fig. 2

5. Håll kvar greppet om injektionsflaskan med spädningsvätska och ta varsamt bort blisterförpackningen från överföringssetet (nextaro) genom att dra det rakt upp. Låt överföringssetet sitta kvar stadigt anslutet till injektionsflaskan med spädningsvätska (fig. 3).

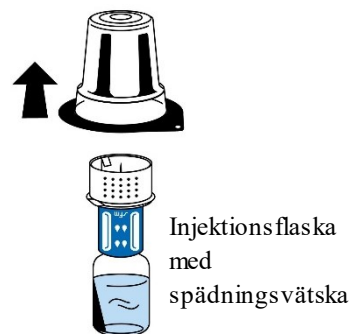


Fig. 3

- Placera flaskan med pulver (FIBRYGA) på en slät, ren yta och håll den i ett stadigt grepp. Fatta injektionsflaskan med spädningsvätska med överföringssetet anslutet och vänd upp och ned. Placera kopplingen på överföringssetets vita del ovanpå flaskan med pulver (FIBRYGA). Tryck, utan att vrida, stadigt ned tills överföringssetet snäpper på plats (fig. 4). Spädningsvätskan rinner nu automatiskt ner i flaskan med pulver (FIBRYGA).

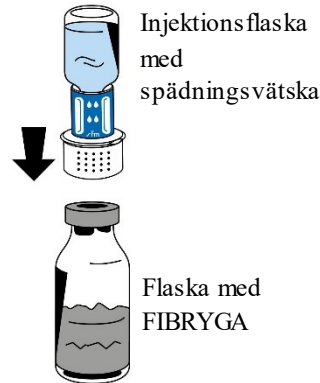


Fig. 4

- Låt injektionsflaskan med spädningsvätska sitta kvar och snurra varsamt flaskan med FIBRYGA tills pulvret har lösts upp helt. Skaka inte flaskan eftersom detta kan orsaka skumbildning. Pulvret bör lösas upp helt inom cirka 5 minuter. Det ska inte ta längre än 20 minuter att lösa upp pulvret. Om pulvret inte har lösts upp inom 20 minuter ska produkten inte användas.
- I det sällsynta fall att ouplöst pulver ses flyta under överföringen av spädningsvätskan, eller om det tar oväntat lång tid att lösa upp pulvret, kan upplösningen påskyndas genom att injektionsflaskan roteras kraftigare horisontellt.
- Efter avslutad beredning ska överföringssetets blå del skruvas av moturs från den vita delen (fig. 5). Vidrör inte luerlock-kopplingen på överföringssetets vita del.

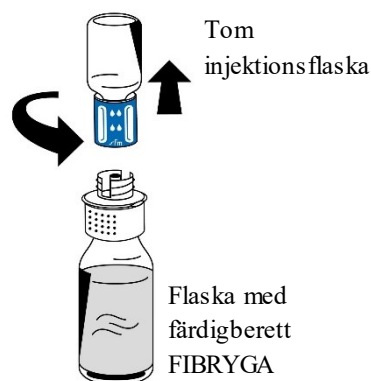


Fig. 5

- Kasta den tomma injektionsflaskan tillsammans med överföringssetets blå del.

Administrering

- Anslut varsamt en spruta till luerlock-kopplingen på överföringssetets vita del (fig. 6).

2. Vänd flaskan med FIBRYGA upp och ned och dra upp lösningen i sprutan (fig. 7).

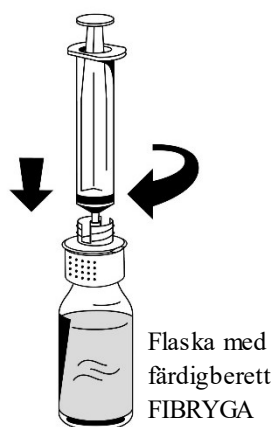


Fig. 6

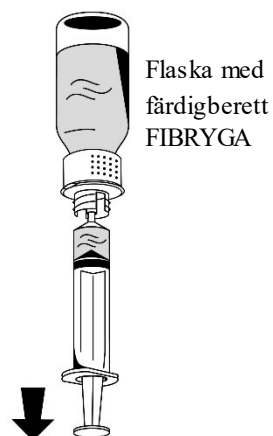


Fig. 7

3. Håll sprutan med ett fast grepp om cylindern (med sprutans kolv pekande nedåt) och dra ut sprutan från överföringssettet när lösningen har överförts (fig. 8).

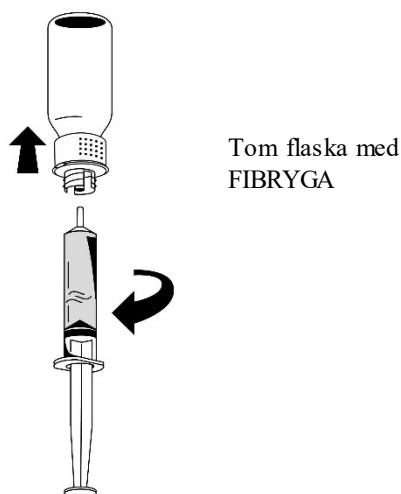


Fig. 8

4. Kasta överföringssettets vita del tillsammans med den tomma FIBRYGA-flaskan.

Ett standardinfusionssett 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: 28.6.2017

Datum för den senaste förnyelsen: 22.5.2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.11.2023