

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fibclot 1,5 g. Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

ihmisen fibrinogeeni

Yksi injektio-pullo Fibclot-valmistetta sisältää nimellisesti 1,5 g ihmisen fibrinogeenia.

Kun Fibclot on saatettu käyttövalmiiksi 100 ml:lla liuotinta (injektioneiteisiin käytettävää vettä), se sisältää nimellisesti 15 mg/ml ihmisen fibrinogeenia.

Teho määräytyy ihmisen fibrinogeenia koskevan Euroopan farmakopean monografian mukaisesti.

Valmistettu ihmisluovuttajien plasmasta.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: valmiste sisältää enintään 69 mg natriumia injektio-pulloa kohden.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Valkoinen tai vaaleankeltainen jauhe injektio-pullossa.

4 KLIINISET TIEDOT

4.1. Käyttöaiheet

Synnynnäistä hypofibrinogenemiaa tai afibrinogenemiaa sairastavien potilaiden verenvuodon hoito ja perioperatiivinen profylaksia, kun sairauteen liittyy verenvuototaipumus. Fibclot on tarkoitettu kaikille ikäryhmille.

4.2. Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava hyytymishäiriöiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Korvaushoidon annostukseen ja keston vaikuttavat fibrinogeenipuutoksen vaikeus, verenvuodon sijainti ja laajuus sekä potilaan kliininen tila.

(Toiminnallinen) fibrinogeenipitoisuus on määritettävä, jotta yksilöllinen annos voidaan laskea, ja annettava määrä ja antotiheys on määritettävä yksilöllisesti potilaan mukaan plasman fibrinogeenipitoisuuden säännöllisen mittauksen, potilaan kliinisen tilan jatkuvan seurannan ja muiden käytettyjen korvaushoitojen perusteella.

Plasman normaali fibrinogeenipitoisuus on 1,5–4,5 g/l. Synnynnäisessä hypofibrinogenemiassa tai afibrinogenemiassa kriittinen plasman fibrinogeenipitoisuus, jota matalammalla pitoisuudella verenvuotoa voi esiintyä, on noin 0,5–1,0 g/l.

Suurten kirurgisten toimenpiteiden tapauksessa korvaushoidon tarkka seuranta hyuhtymisanalyysien avulla on välttämätöntä.

Synnynäistä hypofibrinogenemiaa tai afibrinogenemiaa sairastavien ja vuoto-oireisten potilaiden verenvuodon hoito ja profylaksia.

Ei-kirurgisten verenvuotojaksojen hoitamiseen suositellaan fibrinogeenipitoisuuden nostamista tasolle 1 g/l ja sen pitämistä tällä tasolla, kunnes hemostaasi on hallinnassa, ja tason 0,5 g/l yläpuolella, kunnes verenvuoto on täysin loppunut.

Kirurgisten toimenpiteiden aikana esiintyvän liiallisen verenvuodon estämiseen suositellaan ennaltaehkäisevää hoitoa, jolla fibrinogeenipitoisuus nostetaan tasolle 1 g/l, ja sen pitämistä tällä tasolla, kunnes hemostaasi on hallinnassa, ja tason 0,5 g/l yläpuolella, kunnes haava on täysin parantunut.

Kirurgisen toimenpiteen yhteydessä tai ei-kirurgisen verenvuodon hoidossa annos lasketaan seuraavalla tavalla:

$$\text{Annos (g)} = [\text{tavoitetaso (g/l)} - \text{lähtötaso (g/l)}] \times 1/\text{saanto (g/l)/(g/kg)} \times \text{ruumiinpaino (kg)}$$

Suhde 1/saanto määritetään potilaan yksilöllisen saannon mukaan* (ks. kohta 5.2). Jos yksilöllinen saanto ei ole tiedossa, suhde 1/saanto määritetään seuraavasti:

- 0,053 (g/kg)/(g/l) lapsilla ja nuorilla, joiden ruumiinpaino on alle 40 kg
- 0,043 (g/kg)/(g/l) aikuisilla ja nuorilla, joiden ruumiinpaino on vähintään 40 kg.

* Esimerkki potilaan saannon ja annoksen laskennasta:

Henkilö on 60 kg painava potilas, jonka lähtötilanteen fibrinogeenipitoisuus on alle mitattavan tason ja jonka fibrinogeenipitoisuus on noussut tasolle 1,20 g/l yhden tunnin kuluttua siitä, kun hänelle on annettu Fibclot-valmistetta infuusiona 0,060 g ruumiin painokiloa kohden.

Potilaan saanto lasketaan seuraavasti:

$$1,20 \text{ (g/l)} / 0,060 \text{ (g/kg)} = 20,0 \text{ (g/l)/(g/kg)}$$

Vaadittava annos pitoisuuden nostamiseksi tasolle 1,0 g/l lasketaan seuraavasti:

$$1,0 \text{ (g/l)} \times 1 / 20,0 \text{ (g/l)/(g/kg)} \text{ [tai } 0,050 \text{ (g/kg)/(g/l)}] \times 60 \text{ kg} = 3 \text{ g}$$

Hätätilanteessa, jossa lähtötilanteen fibrinogeenipitoisuutta ei tiedetä, suositeltava aloitusannos on 0,05 g ruumiin painokiloa kohden laskimoon annettuna aikuisilla ja nuorilla, joiden ruumiinpaino on vähintään 40 kg, ja 0,06 g ruumiin painokiloa kohden lapsilla, joiden ruumiinpaino on alle 40 kg.

Seuraavaa annostusta (annoksia ja injektioitiheyttä) on mukautettava potilaan kliinisen tilan ja laboratoriotulosten perusteella.

Fibrinogeenin biologinen puoliintumisaika on 3–4 päivää. Kun kulutusta ei ole, hoidon toistaminen ihmisen fibrinogeenilla ei tavallisesti ole tarpeen. Kun otetaan huomioon akkumulaatio, jota esiintyy profylaktisessa jatkuvassa annossa, lääkärin on määritettävä annos ja antotiheys kullekin potilaalle hoitotavoitteiden mukaisesti.

Pediatriset potilaat

Tutkimustulokset ovat osoittaneet, että *in vivo* -saanto on pienempi ja puoliintumisaika lyhyempi alle 40 kg painavilla lapsilla ja nuorilla kuin aikuisilla ja nuorilla, joiden ruumiinpaino on vähintään 40 kg (ks. kohta 5.2). Tästä syystä Fibclot-valmisteen annoksen laskennassa on käytettävä kullekin painoryhmälle mukautettua saantoa, kun potilaan yksilöllistä saantoa ei tiedetä. Voidaan olettaa, että

alle 40 kg:n painoluokkaan kuuluvat lapset aina vastasyntyneistä noin 12-vuotiaisiin asti. Annostusta (annoksia ja injektioitiheyttä) on mukautettava potilaan yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan.

Antotapa

Infuusio tai injektio laskimoon.

Fibclot-valmiste annetaan hitaana infuusiona laskimoon. Enimmäisnopeus on 4 ml/min.

Ks. kohdasta 6.2 ja 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3. Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tromboembolia

Tromboosin vaara on olemassa, kun potilaita hoidetaan ihmisen fibrinogeenilla, erityisesti, jos annos on suuri tai toistuva. Potilaita, joille annetaan ihmisen fibrinogeenia, on seurattava huolellisesti tromboosin merkkien tai oireiden varalta.

Ihmisen plasman fibrinogeenihoidon potentiaalista hyötyä on arvioitava ottaen huomioon tromboembolisten komplikaatioiden riski. Erityisesti, jos potilas sairastaa sepelvaltimotautia tai on sairastanut sydäninfarktin, potilaalla on maksasairaus, potilas on peri- tai postoperatiivisessa hoidossa, vastasyntynyt tai potilaalla on tromboembolisten tapahtumien tai disseminoituneen intravaskulaarisen koagulaation riski. Varovaisuus ja huolellinen seuranta ovat myös tarpeen.

Allergiset tai anafylaktiset reaktiot

Jos allergisia tai anafylaktisia reaktioita ilmenee, injektio/infuusio on lopetettava välittömästi. Jos potilaalla ilmenee anafylaktinen sokki, se on hoidettava lääketieteellisten vakiokäytäntöjen mukaan.

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käytöstä johtuvien infektioiden tavanomaisia torjuntatoimenpiteitä ovat muun muassa luovuttajien valinta, yksittäisten luovutusten ja plasmapoolien seulonta spesifien infektiomerkkien varalta ja tehokkaat valmistusvaiheet, joissa virukset inaktivoidaan/poistetaan. Varotoimista huolimatta infektioiden siirtymismahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja valmisteita. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia tai muita taudinaiheuttajia.

Toimenpiteitä pidetään tehokkaina vaipallisia viruksia, kuten ihmisen immuunikatovirusta (HIV), B-hepatiittia (HBV) ja C-hepatiittia (HCV) vastaan, sekä vaipatonta A-hepatiittivirusta (HAV) vastaan. Toimenpiteet saattavat tehotta huonosti vaipattomia viruksia, kuten parvovirus B19:ää, vastaan. Parvovirus B19 -infektio voi olla vakava raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja henkilöille, joilla on immuunivaje tai lisääntynyt erytrosytopoiesi (esim. hemolyyttinen anemia).

Soveltuvaa rokotetta (hepatiitti A ja B) on harkittava potilaille, jotka saavat ihmisen plasmasta johdettua fibrinogeenia säännöllisesti/toistuvasti.

Aina kun Fibclot-valmistetta annetaan potilaalle, on erittäin suositeltavaa merkitä valmisteen nimi ja eränumero muistiin, jotta potilaalle annettu valmiste-erä voidaan aina selvittää.

Immunogeenisuus

Kun hyytymistekijäkorvaushoitoa on annettu muihin synnynnäisiin puutoksiin, vasta-ainereaktioita on havaittu, mutta tietoa niiden esiintymisestä fibrinogeenin käytön yhteydessä ei ole.

Natriumpitoisuus

Valmiste sisältää enintään 3 mmol (tai 69 mg) natriumia injektio- ja infuusiopulloa kohden. Tämä on otettava huomioon, jos potilas noudattaa tiukkaa vähäsuolaista ruokavaliota.

Pediatriset potilaat

Samat varoitukset ja varotoimet koskevat pediatria potilaita.

4.5. Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ihmisen fibrinogeenista valmistettujen tuotteiden yhteisvaikutuksia muiden lääkevalmisteiden kanssa ei tunneta.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ihmisen plasman fibrinogeenista valmistettujen valmisteiden turvallisuutta raskauden ja imetyksen aikana ei ole tutkittu kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa.

Kliininen kokemus fibrinogeenituotteista obstetristen komplikaatioiden hoidossa viittaa siihen, ettei haitallisia vaikutuksia raskauden kulkuun tai sikiön tai vastasyntyneen terveyteen ole odotettavissa.

4.7. Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8. Haittavaikutukset

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa esitettyjä haittavaikutuksia on raportoitu 47:llä synynnäistä fibrinogeenipuutosta sairastavalla potilaalla, jotka olivat mukana kolmessa kliinisessä interventiotutkimuksessa ja yhdessä markkinoille tulon jälkeisessä non-interventionaalisessa turvallisuustutkimuksessa. Näiden tutkimusten aikana 14/47 (29,8 %) potilaalla, jotka saivat yhteensä 631 Fibclot-infuusiota, raportoitiin 39 haittavaikutusta.

Yleisin Fibclot-infuusion jälkeen raportoiduista haittavaikutuksista oli päänsärky, jota esiintyi 1,4 %:ssa infuusioista (9/631). Kaikki haittavaikutukset olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia, niitä esiintyi 48 tunnin kuluessa infuusiosta ja ne menivät ohi ilman jälkitauteja.

Merkittävimmät reaktiot kuvataan MedDRA:n luokituksen mukaan (elinjärjestelmäluokitus ja suositeltu termi). Esiintyvyys on arvioitu infuusiokohtaisesti seuraavien käytäntöjen mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 1: Lääkevalmisteen haittavaikutukset synnynnäistä fibrinogeenipuutosta sairastavilla lapsilla ja aikuisilla

MedDRA-elinjärjestelmä	Haittavaikutukset	Esiintyvyys infuusiota kohden
Immuunijärjestelmä	Allergiset/anafylaktiset reaktiot (mukaan lukien anafylaktinen sokki, kalpeus, oksentelu, yskä, alentunut verenpaine, vilunväreet, nokkosihottuma)	Melko harvinainen*
Hermosto	Päänsärky Huimaus	Yleinen Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus	Melko harvinainen
Verisuonisto	Tromboemboliset tapahtumat (mukaan lukien syvä laskimotromboosi, pinnallinen tromboflebiitti) (ks. kohta 4.4)	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Astma	Melko harvinainen
Ruoansulatuskanava	Oksentelu**	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Erytematoottinen ihottuma	Melko harvinainen
	Eryteema	Melko harvinainen
	Ihon ärsytys	Melko harvinainen
	Oimen hikoilu	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuuma olo	Melko harvinainen

* Lapsilla yleinen

** Oksentelu päänsäryn yhteydessä

Katso kohdasta 4.4 lisätietoja taudinaiheuttajien siirtymisestä.

Kokonaisturvallisuusprofiili ei ole erilainen Fibclot-valmisteella hoidetuilla potilailla muissa fibrinogeenihoitoa edellyttävissä kliinisissä tilanteissa.

Pediatriset potilaat:

Synnynnäisen fibrinogeenipuutoksen turvallisuusanalyysiin osallistuneista 47 potilaasta 26 oli alle 18-vuotiaita, mukaan lukien 3 iältään 13–17-vuotiasta, 12 iältään 7–12-vuotiasta ja 11 enintään 6-vuotiasta potilasta. Haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vakavuus ovat samanlaisia aikuisilla ja lapsilla lukuun ottamatta allergisia ja anafylaktisia reaktioita, joita esiintyi yleisesti (kahdella iältään 1- ja 5-vuotiaalla lapsella).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www.sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9. Yliannostus

Yliannostuksen välttämiseksi plasman fibrinogeenipitoisuutta on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.2).

Yliannostustapauksissa tromboembolisten komplikaatioiden kehittymisriski kasvaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1. Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antihemorragiset lääkkeet, ihmisen fibrinogeeni, ATC-koodi: B02BB01

Ihmisen fibrinogeeni (hyytymistekijä I) muuttuu trombiinin, aktivoidun hyytymistekijä XIII:n (FXIIIa) ja kalsiumionien yhteydessä stabiiliksi ja elastiseksi kolmiulotteiseksi hemostaattiseksi fibrinihytymäksi.

Ihmisen fibrinogeenin anto suurentaa plasman fibrinogeenipitoisuutta ja voi korjata fibrinogeenipuutosta sairastavien potilaiden hyytymishäiriön väliaikaisesti.

Synnynnäistä fibrinogeenipuutosta tutkittiin kolmessa avoimessa, ei-satunnaistetussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joista yhteen osallistui vain aikuisia, yhteen sekä aikuisia, nuoria että lapsia ja yhteen vain lapsia. Tutkimuksissa arvioitiin kliinisesti Fibclot-valmisteen farmakologisia ominaisuuksia, turvallisuutta ja tehoa. Lisäksi yhdessä markkinoille tulon jälkeisessä non-interventionaalisessa turvallisuustutkimuksessa tutkittiin aikuisia ja lapsia.

Kuhunkin kliiniseen tutkimukseen sisältyneeseen kliiniseen farmakologian tutkimukseen (ks. kohta 5.2) osallistui yhteensä 31 afibrinogenemiaa sairastavaa potilasta, joille annettiin yksi Fibclot-annos (kaikille 0,06 g/kg). Globaalien hyytymiskokeiden (esim. aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika [aPTT] ja protrombiiniaika [PT]) normaalistuminen saavutettiin fibrinogeenipitoisuuksilla, jotka olivat vähintään 0,5 g/l. Kun maksimaalinen hyytymän lujuus mitattiin ennen infuusiota ja uudelleen yksi tunti sen jälkeen, muutoksen mediaani oli 6,3 mm potilailla, joiden ruumiinpaino oli alle 40 kg, ja 10,0 mm potilailla, joiden ruumiinpaino oli vähintään 40 kg.

Aikuispotilaat

Kaikkiaan synnynnäistä fibrinogeenipuutosta koskeviin tutkimuksiin osallistui 19 vähintään 18-vuotiaasta potilasta, joiden mediaani-ikä oli 30 vuotta (ikäjakauma 19–78 vuotta). Tutkimuksissa analysoitiin Fibclot-valmisteen tehoa tarpeen mukaan hoidettavilla (on-demand) verenvuotopotilailla ja leikkauspotilailla, joista 18 sairasti afibrinogenemiaa ja yksi dysfibrinogenemiaa. Fibclot-valmistetta annettiin

- 74 ei-kirurgiseen verenvuototapahtumaan 12 potilaalle (mukaan lukien 6 vakavaan tapahtumaan 3 potilaalle)
- 24 kirurgisessa toimenpiteessä 8 potilaalle (mukaan lukien 8 suuressa toimenpiteessä 5 potilaalle).

Suurimmassa osassa (94,9 %) tapauksista (93/98) saavutettiin onnistunut hoitotulos yhdellä Fibclot-annoksella (0,050 g/kg verenvuototapahtumissa ja 0,055 g/kg kirurgisissa toimenpiteissä).

Pediatriset potilaat

Interventiotutkimuksissa valmisteen kliinistä tehoa analysoitiin 20:n alle 18-vuotiaan, afibrinogenemiaa sairastavan pediatrisen potilaan (ikäjakauma 1–17 vuotta) tietojen perusteella. Potilaille annettiin Fibclot-valmistetta yhteensä 80 kertaa joko tarpeen mukaan hoidetun verenvuototapahtuman yhteydessä tai leikkaukseen liittyvän liiallisen verenvuodon ehkäisemiseksi.

Neljätoista potilasta sai Fibclot-valmistetta 55 verenvuototapahtuman hoidossa ja 15 potilasta 25 kirurgisen toimenpiteen yhteydessä. Infuusiokohtainen mediaaniannos oli 0,064 g/kg verenvuototapahtumissa potilailla, jotka painoivat keskimäärin 30 kg, ja 0,069 g/kg kirurgisissa toimenpiteissä potilailla, jotka painoivat keskimäärin 26 kg. Suurimmassa osassa (90,0 %) tapauksista (72/80) saavutettiin onnistunut hoitotulos yhdellä Fibclot-annoksella.

Markkinoille tulon jälkeisessä tutkimuksessa 9 potilasta (mukaan lukien 4 lasta) on saanut pitkäkestoista profylaksiahoitoa vähintään 12 kuukauden ajan kerran viikossa annettavalla mediaaniannoksella 0,059 g/kg. Näistä potilaista kolmelle pediatrikselle potilaalle on annettu suurempi annos (mediaani taaperoikäisellä 0,082 g/kg ja mediaani 2–5-vuotiailla lapsilla 0,075 g/kg).

5.2. Farmakokineetiikka

Fibrinogeenin biologinen puoliintumisaika plasmassa on 3–4 päivää.

Valmiste annetaan laskimoon, ja se on välittömästi käytettävissä plasmassa annettua annosta vastaavana pitoisuutena. Kliinisessä lääketutkimuksessa, johon osallistui 14 afibrinogenemiaa sairastavaa aikuista ja nuorta, valmisteen saanto oli lähes täydellinen vaihdellen 79 %:n ja 110 %:n välillä (geometrinen keskiarvo 93,6 % (geometrinen CV 21 %)).

Populaatiofarmakokineettinen malli, jossa käytetään allometristä (ruumiinpainoon suhteutettua) skaalausta, kehitettiin käyttämällä tietoja 31:stä afibrinogenemiaa sairastavasta 1–48-vuotiaasta potilaasta. Arvioidut parametrit on esitetty taulukossa 2. Yhden tunnin kuluttua infuusiosta lapsilla ja nuorilla, joiden ruumiinpaino oli alle 40 kg, puhdistuma oli suurempi, puoliintumisaika lyhyempi ja saanto pienempi kuin vähintään 40 kg painavilla nuorilla ja aikuisilla. Voidaan olettaa, että alle 40 kg:n painoluokkaan kuuluvat lapset aina vastasyntyneistä noin 12-vuotiaisiin asti.

Taulukko 2. Yhteenveto farmakokineettisistä parametreista, joilla mitattiin Fibclot-valmisteen aktiivisuutta sen jälkeen, kun valmistetta oli annettu infuusiona 0,06 g/kg. Populaatiofarmakokineettisen mallin mukaiset parametrien arvot ja inkrementaalinen saanto on eritelty ruumiinpainon ja eri ikäryhmien mukaan: Geometrinen keskiarvo (geometrinen CV %)

—	Potilaat < 40 kg	Potilaat ≥ 40 kg	Lapset ≤ 6 vuotta	Lapset 7– 12 vuotta	Nuoret 13– <18 vuotta	Aikuiset ≥ 18 vuotta
Potilaiden lukumäärä	12	19	6	8	3	14
AUC _{0-∞} (g·h/l)	81 (23)	133 (26)	74 (15)	93 (23)	144 (30)	136 (26)
Cl (ml/h/kg)	0,74 (23)	0,45 (25)	0,81 (15)	0,65 (23)	0,43 (27)	0,44 (25)
t _{1/2} (h)	49,0 (12)	66,7 (19)	46,6 (10)	52,1 (10)	64,2 (10)	69,3 (20)
MRT (h)	70,7 (12)	96,2 (13)	67,3 (10)	75,2 (10)	92,6 (10)	100,0 (20)
V _{ss} (ml/kg)	52,2 (16)	43,2 (17)	54,4 (10)	48,6 (19)	39,5 (19)	43,8 (18)
Fibrinogeenipitoisuus 1 tunnin kohdalla (g/l)	1,15 (20)	1,40 (22)	1,12 (14)	1,21 (24)	1,56 (27)	1,38 (23)
Inkrementaalinen saanto 1 tunnin kohdalla (g/l per g/kg)	19,1 (20)	23,3 (21)	18,7 (14)	20,1 (24)	25,4 (24)	23,1 (22)

AUC_{0-∞}: käyrän alapuolinen alue ajasta 0 loputtomiin, Cl: puhdistuma, t_{1/2}: lopullisen eliminaation puoliintumisaika, MRT: keskiviipymä, V_{ss}: jakaantumistilavuus vakaassa tilassa

5.3. Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, yhden annoksen tai toistuvien annosten toksisuutta sekä trombogeenisyyttä koskeneiden konventionaalisten tutkimusten ei-kliniiset tulokset eivät osoita valmisteen olevan vaaraksi ihmisille.

Valmisteen laatu huomioon ottaen karsinogeenisuustutkimuksia ei tehty. Lisääntymistutkimuksia eläimillä ei ole tehty, sillä fibrinogeeni on ihmiskehon normaali ainesosa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Kuiva-aine: Arginiinihydrokloridi

Isoleusiini

Lysiinihydrokloridi

Glysiini

Natriumsitraattidihydraatti

Liutin: Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2. Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, ja se on annettava erillisellä injektio-/infuusioletkulla.

Käyttövalmiiksi saatetun liuoksen laskimonsisäiseen antoon huoneenlämmössä suositellaan tavallista infusiosettiä.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

Valmiste on käytettävä välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen.

Älä säilytä käyttövalmiiksi saatettua valmistetta.

6.4. Säilytysohjeet

Säilytä alle 25 °C:ssa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä alkuperäisessä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)



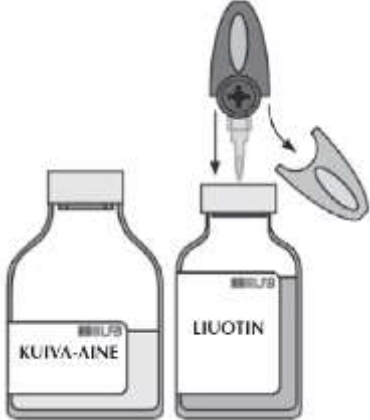
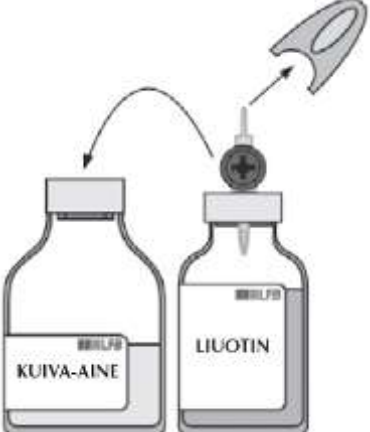
Yksi pakkaus sisältää


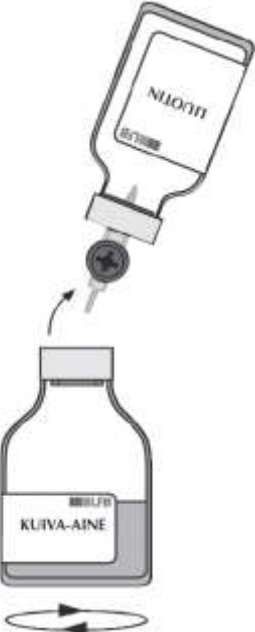
- jauhetta (1,5 g ihmisen fibrinogeenia) värittömässä tyyppin I lasista valmistetussa injektiopullossa, joka on suljettu silikonoidusta bromobutyylillä valmistetulla tulpalla, alumiinikorkilla ja muovilevyllä
- liuotinta (100 ml injektionesteisiin käytettävää vettä) värittömässä tyyppin II lasista valmistetussa injektiopullossa, joka on suljettu bromobutyylitulpalla, alumiinikorkilla ja muovilevyllä
- siirtojärjestelmän, jossa on steriili suodattava ilma-aukko.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttövalmiiksi saattaminen:

Käytä tavallisten suositusten mukaisia aseptista menetelmää.

	<p>Nosta kummankin injektiopullon (kuiva-aine ja liuotin) lämpötila tarvittaessa huoneenlämpöiseksi.</p>
	<p>Poista liuospullon ja kuiva-ainepullon suojus. Desinfioi kummankin tulpan pinta.</p>
	<p>Poista siirtojärjestelmän läpikuultava suojus ja vie näkyvissä oleva lävistyspiikki kokonaan liuotinpullon tulpan keskikohdan läpi kiertäen lävistyspiikkiä samanaikaisesti.</p>
	<p>Poista toinen harmaa suojus siirtojärjestelmän toisesta päästä. Kierrä liuotinpulloa ja työnnä lävistyspiikin vapaa pää nopeasti kuiva-ainepullon tulpan keskikohdan läpi, jolloin liuotin voi siirtyä kuiva-aineeseen. Varmista, että piikki pysyy koko ajan liuottimeen upotettuna, jotta tyhjiö ei purkaudu enneaikaisesti.</p>

	<p>Ohjaa liuotinsuihkua siirron aikana kuiva-aineen koko pinnalle ja injektiopullon seiniin kiertävällä vaakasuoralla liikkeellä. Varmista, että liuotin on siirtynyt kokonaan. Tyhjiö purkautuu automaattisesti siirtotoimenpiteen loppuksi siirtojärjestelmän ilma-aukon läpi tulevan steriilin ilman ansiosta.</p>
	<p>Poista tyhjä (liuotin)pullo ja siirtojärjestelmä. Pyöritä muutaman minuutin ajan varovasti, jotta liukseen ei muodostuisi vaahtoa, kunnes kuiva-aine on liennut täysin.</p>

Käyttövalmis valmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten varalta. Käyttövalmiin liukseen on oltava lähes väritöntä ja lievästi opaalinhoitoista. Sameita tai hiukkasia sisältäviä liukseja ei saa käyttää.

Antaminen:

Fibclot on annettava laskimoon yhtenä annoksena välittömästi käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen, enintään nopeudella 4 ml/min.

Infusion antoon suositellaan infuusiövälineistöä, jossa on 15 µm:n suodatin.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf

91940 Les Ulis
RANSKA
Tel: + 33 (0)1 69 82 70 10
Fax: + 33 (0)1 69 82 19 03

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33083

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.04.2016
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 23.09.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.09.2020