

VALMISTEYHTEENVETO

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 (injektionesteisiin 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

Synnyinäistä hypofibrinogeenemiaa tai afibrinogeenemiaa 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 voiesiintyä, on noin 0,5–1,0 g/l.

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

Synnynnäistä 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 infusiona 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: $1,0 \text{ (g/l)} \times 1 / 20,0 \text{ (g/l)/(g/kg)}$ [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 infusiona 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 (sikön infektio) ja henkilöille, joilla on immuunivaje tai lisääntynyt erytrosytopeesi (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 injektiopullon 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 eitunneta.

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 synnynnäistä 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 infuusiosta (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 kudος	Erytematoottinen ihottuma	Melko harvinainen
	Eryteema	Melko harvinainen
	Ihon ärsytys	Melko harvinainen
	Öinen 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

PL 55

00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Yliannostuksen välttämiseksi plasman fibrinogeenipitoisuutta on seurattava säännöllisesti (ks. kohta 4.2). Yliannostustapauksissa tromboembolisten komplikaatioiden kehitymisriski kasvaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Ihmisen fibrinogeeni (hytyymistekijä I) muuttuu trombiinin, aktivoitun hytyymistekijä XIII:n (FXIIIa) ja kalsiumionien yhteydessä stabiiliksi ja elastiseksi kolmiulotteiseksi hemostaattiseksi fibrinihytyymäksi.

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

Synnyinäistä 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 hytyymiskokeiden (esim. aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika [aPTT] ja protrombiiniaika [PT]) normaalistuminen saavutettiin fibrinogeenipitoisuuksilla, jotka olivat vähintään 0,5 g/l. Kun maksimaalinen hytyymän lujus 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 synnyinäistä fibrinogeenipuutosta koskeviin tutkimuksiin osallistui 19 vähintään 18-vuotiasta 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 pediatriselle 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-kliiniset 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 liuksen laskimonsisäiseen antoon huoneenlämmössä suositellaan tavallista infusiosettiä.

6.3. Kesto aika

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 pakkausko (pakkausko)



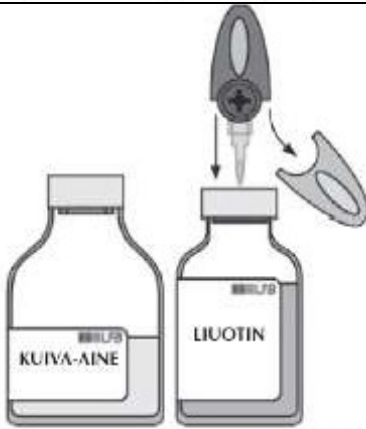

Yksi pakkaus sisältää


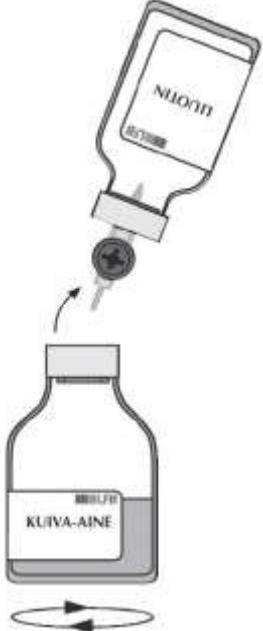
- jauhetta (1,5 g ihmisen fibrinogeenia) värittömässä tyyppi I lasista valmistetussa injektio­p­ul­los­sa, joka on suljettu silikonoidusta bromobutyylistä valmistetulla tulpalla, alumiinikorkilla ja muovilevyllä
- liotinta (100 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä) värittömässä tyyppi II lasista valmistetussa 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 mukaisista aseptista menetelmästä.

	<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 näkyvässä 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 liutin on siirtynyt kokonaan. Tyhjiö purkautuu automaattisesti siirtotoimenpiteen loppuksi siirtojärjestelmän ilma-aukon läpi tulevan steriilin ilman ansiosta.</p>
	<p>Poista tyhjä (liutin)pullo ja siirtojärjestelmä. Pyöritä muutaman minuutin ajan varovasti, jotta liukseen ei muodostuisi vaahtoa, kunnes kuiva-aine on liuennut täysin.</p>

Käyttövalmis valmiste on tarkastettava silmämääräisesti ennen antoa hiukkasten varalta. Käyttövalmiin liuoksen on oltava lähes väritöntä ja lievästi opaalinhohtoista. Sameita tai hiukkasia sisältäviä **luoksia** ei saa käyttää.

Antaminen:

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

Infuusion antoon suositellaan infuusiövälineistöä, jossa on 15 µm suodatin. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies

Tour W
102 Terrasse Boieldieu
19ème Étage
92800 Puteaux, 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

1.8.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fibclot 1,5 g pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

humant fibrinogen

Varje injektionsflaska med Fibclot innehåller ungefär 1,5 g humant fibrinogen.

Efter rekonstitution med 100 ml lösningsmedel (vatten för injektionsvätskor) innehåller Fibclot ungefär 15 mg/ml humant fibrinogen.

Styrkan har fastställts enligt Europeiska farmakopéns monografi för humant fibrinogen. Tillverkat av human plasma.

Hjälpämnen med känd effekt: läkemedlet innehåller högst 69 mg natrium/injektionsflaska. För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt eller blekgult pulver i en injektionsflaska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Behandling av och perioperativt profylax för blödning hos patienter med medfödd hypo- eller afibrinogenemi med blödningsbenägenhet. Fibclot är indicerat för alla åldersgrupper.

4.2. Dosering och administreringsätt

Behandlingen ska initieras under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av koagulationsjukdomar.

Dosering

Substitutionsbehandlingens dosering och duration beror på sjukdomens allvarlighetsgrad, blödningens placering och omfattning, samt patientens kliniska 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 normal fibrinogennivån i plasma är 1,5–4,5 g/l. Vid medfödd hypo- eller afibrinogenemi är den kritiska fibrinogennivån i plasma, under vilken blödningar kan uppstå, cirka 0,5–1,0 g/l.

Vid större kirurgiska ingrepp är en noggrann övervakning av substitutionsbehandlingen genom koagulationsanalys av yttersta vikt.

Behandling av blödning och profylax hos patienter med medfödd hypo- eller afibrinogenemi och känd blödningsbenägenhet.

För behandling av icke-kirurgiska blödningsepisoder rekommenderas att fibrinogennivåerna höjs till 1 g/l och att fibrinogen hålls på denna nivå tills hemostasen är under kontroll och sedan över 0,5 g/l tills läkning skett.

För att förebygga kraftiga blödningar under kirurgiska ingrepp rekommenderas profylaktisk behandling för att höja fibrinogennivåerna till 1 g/l och att fibrinogen hålls på denna nivå tills hemostasen är under kontroll och sedan över 0,5 g/l tills sårhäkning skett.

Vid kirurgiskt ingrepp eller behandling av en icke-kirurgisk blödning ska dosen beräknas enligt följande:

$$\text{Dos (g)} = [\text{målnivå (g/l)} - \text{baslinjenivå (g/l)}] \times 1/\text{utbyte (g/l)/(g/kg)} \times \text{kroppsvikt (kg)},$$

Förhållandet "1/utbyte" definieras i enlighet med patientens utbyte* (se avsnitt 5.2) eller om utbyte är okänt:

- 0,053 (g/kg)/(g/l) för barn och ungdomar <40 kg kroppsvikt
- 0,043 (g/kg)/(g/l) för vuxna och ungdomar ≥ 40 kg kroppsvikt.

*Exempel på en patients utbyte och doseringsberäkning.

För en patient som väger 60 kg, med odetekterbar fibrinogennivå vid baslinjen och där fibrinogen ökar till 1,20 g/l 1 timme efter infusion av 0,060 g per kg av Fibclot:

– Beräkning av patientens utbyte:

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

– Dosberäkning för en ökning till 1,0 g/l:

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

I en akutsituation där fibrinogennivån vid baslinjen är okänd är den rekommenderade initiala dosen 0,05 g per kg kroppsvikt, administrerat intravenöst, hos vuxna och ungdomar med ≥40 kg kroppsvikt och 0,06 g/kg kroppsvikt hos pediatrika patienter med <40 kg kroppsvikt.

Efterföljande dosering (doser och injektionsfrekvens) ska anpassas baserat på patientens kliniska status och laboratorieresultat.

Den biologiska halveringstiden för fibrinogen är 3–4 dagar. Om fibrinogen inte förbrukas krävs därför oftast inte upprepad behandling med humant fibrinogen. Med tanke på den ackumulering som sker vid upprepad administrering för profylaktisk användning ska dosen och frekvensen fastställas beroende på läkarens behandlingsmål för en viss patient.

Pediatrik population

Data visar att utbyte och halveringstid *in vivo* för barn och ungdomar med kroppsvikt < 40 kg är lägre än för vuxna och ungdomar med kroppsvikt ≥ 40 kg (se avsnitt 5.2 i produktresumén). Därför ska anpassade värden för utbyte användas för att beräkna Fibclot-dosen för de olika kroppsviktgrupperna när den enskilda patientens utbyte är okänt. En kroppsvikt på <40 kg förväntas täcka ett åldersintervall från födseln till ungefär 12 års ålder. Dosering (doser och hur ofta injektioner ges) ska anpassas utifrån individens kliniska svar.

Administreringsätt

Intravenös infusion eller injektion.

Fibclot ska administreras genom långsam intravenös infusion. Maxhastighet 4 ml/min. Anvisningar om rekonstitution av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.2 och 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

Tromboemboli

Det finns risk för trombos när patienter behandlas med humant fibrinogen, i synnerhet vid hög dos eller upprepad dosering. Patienter som ges humant fibrinogen ska övervakas noga med avseende på tecken eller symtom 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 och noggrann övervakning ska också iakttas.

Allergiska reaktioner eller reaktioner av anafylaktisk typ

Om allergiska eller anafylaktiska reaktioner uppkommer ska injektionen/infusionen avbrytas omedelbart. Vid anafylaktisk chock ska standardbehandling vid chock sättas in.

Överförbara smittämnen

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.

De åtgärder som vidtagits anses effektiva mot höljeförsedda virus som humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) samt för det icke-höljeförsedda hepatit A- viruset (HAV). Åtgärderna kan vara av begränsat värde mot icke-höljeförsedda virus som parvovirus B19. Parvovirus B19 infektion kan vara allvarligt för gravida kvinnor (infektion av foster) och för patienter med immunbrist eller ökad produktion av röda blodkroppar (t.ex. vid hemolytisk anemi).

Adekvat vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/upprepat behandlas med humant plasmaderiverat fibrinogen.

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

Immungenicitet

Vid ersättningsterapi med koagulationsfaktorer vid andra medfödda bristtillstånd har antikroppsreaktioner observerats, men det finns för närvarande inga data för fibrinogen.

Natriumnivå

Läkemedlet innehåller högst 3 mmol (eller 69 mg) natrium/injektionsflaska. Detta bör beaktas hos patienter som står på strikt natriumreducerad kost.

Pediatrik population

Samma varningar och försiktighetsåtgärder gäller för den pediatrika populationen.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktioner mellan humana fibrinogenläkemedel och andra läkemedel är kända.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Säkerheten vid användning av fibrinogenläkemedel från human plasma under human graviditet och amning har inte fastställts i kontrollerade kliniska studier.

Klinisk erfarenhet av fibrinogenläkemedel vid behandling av obstetriska komplikationer tyder på att inga skadliga effekter under graviditeten eller på fostrets eller det nyfödda barnets hälsa kan förväntas.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fibclot har ingen påverkan på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Lista över biverkningar i tabellform

De biverkningar som presenteras i nedanstående tabell har rapporterats från data från 47 patienter med medfödd fibrinogenbrist som ingick i tre kliniska interventionella studier samt i en icke-interventionell säkerhetsstudie efter marknadsintroduktionen. Under dessa studier har 39 biverkningar rapporterats hos 14/47 (29,8 %) patienter som sammanlagt fick 631 infusioner av Fibclot.

Den vanligaste biverkningen efter administrering av Fibclot var huvudvärk, vilket rapporterades för 1,4 % av infusionerna (9/631 infusioner), alla dessa var lindriga till måttliga i intensitet, inträffades inom 48 timmar efter infusionen och ledde inte till några bestående följder.

De mest signifikanta reaktionerna beskrivs enligt MedDRA-systemets organklassificering (systemorganklass och föredragna termer). Frekvenserna har uppskattats på en per infusionsbasis enligt följande begrepp: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1: Biverkningar av läkemedlet för barn och vuxna med medfödd brist

MedDRA-standardklassificering enligt systemorganklass	Biverkningar	Frekvens per infusion
Immunsystemet	Allergiska/anafylaktiska reaktioner (inklusive anafylaktisk chock, blekhet, kräkningar, hosta, minskat blodtryck, frossa, urtikaria)	Mindre vanliga*
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk Yrsel	Vanliga Mindre vanliga
Öron och balansorgan	Tinnitus	Mindre vanliga
Blodkärl	Tromboemboliska händelser (inklusive djup ventrombos, ytlig tromboflebit) (se avsnitt 4.4)	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Astma	Mindre vanliga
Gastrointestinala besvär	Kräkningar**	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	Erytematösa utslag Erytema Hudirritation Nattliga svettningar	Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Värmekänsla	Mindre vanliga

* "vanliga" hos pediatrika patienter

**kräkningar i samband med huvudvärk

Beträffande överförbara smittämnen, se avsnitt 4.4.

Den övergripande säkerhetsprofilen skiljer sig inte hos patienter som behandlats med Fibclot i andra kliniska situationer som kräver fibrinogenbehandling.

Pediatrik population:

Bland de 47 patienter som ingick i säkerhetsanalysen av medfödd fibrinogenbrist var 26 under 18 år, inklusive 3 som var mellan 13-17 år, 12 mellan 7-12 år och 11 som var 6 år eller yngre. Frekvens, typ och svårighetsgrad är likartade för vuxna och pediatrika patienter, undantaget allergiska/anafylaktiska reaktioner som var vanligt förekommande (hos 2 barn som var 1 år respektive 5 år).

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 plasmanivån indikerad vid fibrinogenbehandling (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 (FXIIIa) och kalciumjoner, till en stabil och elastisk tredimensionell hemostatisk fibrinpropp.

Administrering av humant fibrinogen ger en ökning av fibrinogennivån i plasma och kan tillfällig korrigera koagulationsbristen hos patienter med fibrinogenbrist.

Tre icke-randomiserade, oblindade kliniska studier av medfödd fibrinogenbrist genomfördes på olika center (en för vuxna, en för vuxna, ungdomar och barn och en för barn) för att utvärdera klinisk farmakologi, säkerhet och effektivitet för Fibclot. Vidare genomfördes en ytterligare icke- interventionell säkerhetsstudie efter marknadsintroduktion som inkluderade vuxna och barn.

Den kliniska farmakologistudien, som ingick i varje kliniska studie (se avsnitt 5.2) omfattade totalt 31 patienter med fibrinogenbrist som fick en fast enkel dos på 0,06 g/kg Fibclot. Normalisering av globala koagulationstester (dvs. aktiverad partiell tromboplastintid [aPTT] och protrombintid [PT]) uppnåddes vid fibrinogennivåer på eller över 0,5 g/l. Medianförändring av MCF (Maximum Clot

Firmness) när man jämförde en timme innan infusion med 1 timme efter infusion var 6,3 mm för patienter med en kroppsvikt < 40 kg och 10,0 mm för patienter ≥40 kg i kroppsvikt.

Vuxen population

Sammantaget i samtliga studier av medfödd fibrinogenbrist, där 19 patienter ≥18 år med en medianålder på 30 år (intervallet 19-78 år) inkluderas i studier av effekt antingen vid behov på grund av blödning eller för operationer, av vilka 18 hade fibrinogenbrist och 1 hade dysfibrinogenemi, administrerades Fibclot för:

- 74 icke-kirurgiska blödningsepisoder hos 12 patienter (inklusive 6 större episoder hos 3 patienter)
- 24 kirurgiska ingrepp på 8 patienter (inklusive 8 större ingrepp på 5 patienter).

De flesta (94,9 %) av händelserna (93/98) hanterades med en singeldos av Fibclot (0.050 g/kg för blödningsepisoder och 0,055 g/kg för kirurgiska ingrepp).

Pediatrik population

Analysen av den kliniska effekten i interventionella studier baserades på 20 pediatrika patienter <18 år med fibrinogenbrist (åldrarna 1 till 17) som fick Fibclot vid 80 tillfällen, antingen behandling av blödning vid behov eller förebyggande av kraftig blödning under kirurgiska ingrepp. 14 patienter behandlades med Fibclot för 55 blödningsepisoder och 15 patienter för 25 kirurgiska ingrepp. Mediandosen per infusion var 0,064 g/kg för blödningsepisoder i en population med en genomsnittlig kroppsvikt på 30 kg och 0.069 g/kg för kirurgiska ingrepp i en population med en genomsnittlig kroppsvikt på 26 kg. Majoriteten (90,0 %) av händelserna (72/80) löstes med en enda dos av Fibclot.

I en studie efter marknadsföring har 9 patienter (inklusive 4 barn) behandlats för långtidsprofylax i minst 12 månader, med en mediandos på 0,059 g/kg en gång i veckan. Bland dessa fick 3 yngre patienter högre doser (median på 0,082 g/kg hos småbarn och 0,075 g/kg hos barn mellan 2 och 5 år).

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

I plasma är den biologiska halveringstiden för fibrinogen 3–4 dagar.

Läkemedlet administreras intravenös och blir omedelbart tillgängligt i plasma med en koncentration som motsvarar administrerad dos med nästan fullständigt utbyte som sträcker sig från 79 till 110 % (geometriskt medelvärde på 93,6 % (geometriskt CV 21 %) enligt en klinisk farmakologisk studie som inkluderade 14 vuxna och tonåriga patienter med fibrinogenbrist.

En farmakokinetisk modell för populationen med allometrisk (kroppsvikt) skalning utvecklades med hjälp av data som samlats in från 31 patienter med fibrinogenbrist i åldrarna 1 till 48 år: parametrarna uppskattade enligt vad som visas i tabell 2. Barn och ungdomar <40 kg kroppsvikt hade högre clearance, kortare halveringstid och lägre utbyte en timme efter infusionen än ungdomar och vuxna ≥40 kg. En kroppsvikt på <40 kg förväntas täcka ett åldersintervall som går från födseln till ungefär 12 års ålder.

**Tabell 2. Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar för Fibclot för aktivitetsdata efter infusion av 0,06 g/kg baserat på PK-parameterruppskattning och ett stegvis utbyte enligt kroppsvikt och åldersgrupp:
Geometriskt genomsnitt (geometriskt (CV %))**

	Patienter <40 kg	Patienter ≥ 40 kg	Barn ≤6 år	Barn 7 till 12 år	Ungdomar 13 till <18 år	Vuxna ≥18år
Antal patienter	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)
Fibrinogenkoncentration efter 1 timme (g/l)	1,15 (20)	1,40 (22)	1,12 (14)	1,21 (24)	1,56 (27)	1,38 (23)
Stegvis utbyte efter 1 timme (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-∞}: area under kurvan från 0 till oändlighet, Cl: clearance, t_{1/2}: terminal halveringstid,
MRT: Retentionstiden i medeltal, V_{ss}: Distributionsvolym vid steady state

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data visar ingen speciell risk för människor baserat på konventionella studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid enstaka och upprepad dos eller trombogenicitet.

Mot bakgrund av läkemedelstypen har karcinogenicitetsstudier inte utförts. Reproduktionsstudier på djur har inte utförts, eftersom fibrinogen är en normal beståndsdel i den mänskliga kroppen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Pulver: Argininhydroklorid
Isoleucin
Lysinhydroklorid
Glycin
Natriumcitratdihydrat

Lösningssmedel: Vatten för injektionsvätskor.

6.2. Inkompatibiliteter

Detta läkemedel ska inte blandas med andra läkemedel och ska ges via en separat injektions-/infusions slang.

Ett standardinfusionsset rekommenderas för intravenös administrering av den rekonstituerade lösningen vid rumstemperatur.

6.3. Hållbarhet

3 år.

Efter färdigställandet ska läkemedlet användas omedelbart.

Förvara ej färdigställt läkemedel.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Får ej frysas.

Förvaras i den ursprungliga yttreförpackningen. Ljus- och fukt känsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter rekonstitution finns i avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

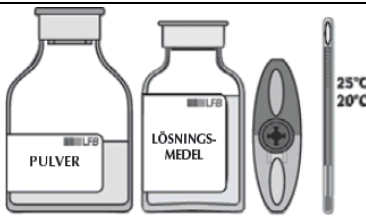
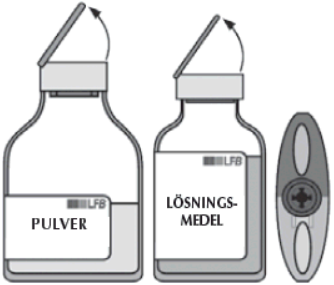
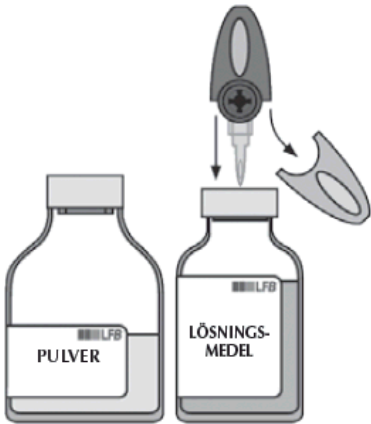
En förpackning innehåller:

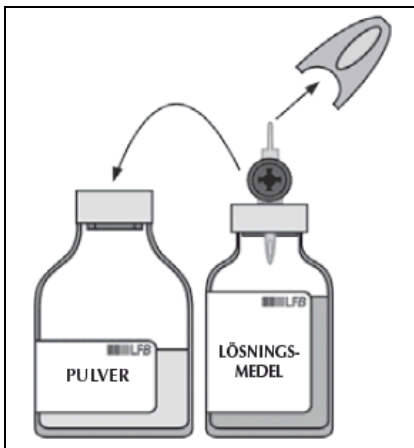
- Pulver (1,5 g humant fibrinogen) i en färglös injektionsflaska av typ I glas, förseglad med en silikoniserad propp av bromobutyl, ett aluminiumlock samt en plastskiva.
- Lösningssmedel (100 ml vatten för injektionsvätskor) i en injektionsflaska av typ II glas, förseglad med en propp av bromobutyl, ett aluminiumlock samt en plastskiva.
- Överföringssystem utrustat med sterilfiltrerande luftventilation.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rekonstitution:

Följ gällande riktlinjer för aseptiskt förfarande.


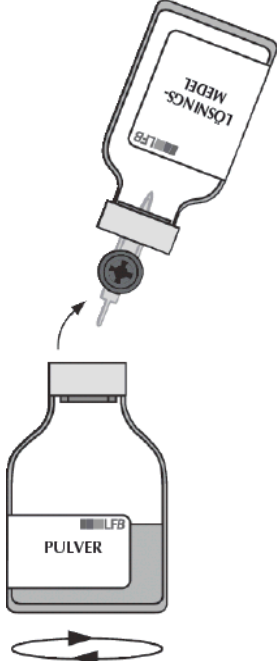
	<p>Öka de båda injektionsflaskornas (pulver och lösningssmedel) temperatur till rumstemperatur om det behövs.</p>
	<p>Avlägsna skyddslocket från injektionsflaskan med lösningssmedel och injektionsflaskan med pulver. Desinficera ytan på varje propp.</p>
	<p>Avlägsna den genomskinliga skyddshylsan från överföringssystemet och för in den exponerade håltagningspetsen hela vägen genom mitten på lösningssmedelsflaskans propp, samtidigt som du vrider på håltagningspetsen.</p>



Ta bort den andra, grå skyddshylsan från den andra änden av överföringssystemet.

Vänd på lösningsmedelsflaskan och tryck snabbt in den fria änden av håltagningspetsen genom mitten av proppen på pulverflaskan så att lösningsmedlet kan överföras till pulvret.

Se till att spetsen alltid förblir nedsänkt i lösningsmedlet för att undvika att släppa ut vakuumet för tidigt.

	<p>Under överföringen ska lösningsmedlet riktas så att det sprutas över hela pulverytan samt längs injektionsflaskans väggar med hjälp av en horisontell vridrörelse. Se till att allt lösningsmedel överförs.</p> <p>Vakuumet släpps automatiskt ut i slutet av överföringsförfarandet med hjälp av steril luft genom överföringssystemets ventilationsdel.</p>
	<p>Avlägsna den tomma injektionsflaskan (lösningsmedel) tillsammans med överföringssystem.</p> <p>Virvla försiktigt i några minuter, med en roterande rörelse för att undvika skumbildning, tills pulvret har lösts upp helt.</p>

Det rekonstituerade läkemedlet ska inspekteras visuellt före administreringen för att säkerställa att den inte innehåller några partiklar. Den rekonstituerade lösningen ska vara nästan färglös, lätt opalescent. Använd inte lösningar som är grumliga eller innehåller fällningar.

Administrering:

Fibclot får endast administreras intravenöst som en singeldos, omedelbart efter rekonstitution, och med högst 4 ml/min.

Det rekommenderas att ett infusionsset med ett 15 µm filter används.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies
Tour W
102 Terrasse Boieldieu
19ème Étage
92800 Puteaux
Frankrike
Tfn: + 33 (0)1 69 82 70 10
Fax: + 33 (0)1 69 82 19 03

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

33083

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: 2016-04-19
Datum för förnyat godkännande: 2020-09-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.8.2022