

1. LEGEMIDLETS NAVN

Riastap 1 g
Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Riastap pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning inneholder 1 g humant fibrinogen per hetteglass.

Rekonstituert med 50 ml vann til injeksjonsvæsker inneholder legemiddelet ca. 20 mg/ml humant fibrinogen.

Mengden koagulerbart fibrinogen bestemmes i henhold til Ph. Eur. monografien for humant fibrinogen.

Hjelpestoff med kjent effekt:
Natrium inntil 164 mg (7,1 mmol) per hetteglass.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres under tilsyn av en lege med erfaring fra behandling av koagulasjonssykdommer.

Dosering

Dosering og substitusjonsbehandlingens varighet avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad, lokalisering, blødningens omfang og pasientens kliniske tilstand.

Det funksjonelle fibrinogennivået bør bestemmes for å beregne individuell dosering. Administrert mengde og frekvens bør bestemmes for hver enkelt pasient basert på regelmessig måling av plasmafibrinogennivå, samt kontinuerlig overvåkning av pasientens klinisk tilstand og øvrig substitusjonsterapi.

Normalt plasmafibrinogennivå er i området 1,5-4,5 g/l. Blødninger kan oppstå dersom nivået kommer under det kritiske plasmafibrinogennivået som er ca. 0,5-1,0 g/l. Ved større kirurgiske intervensjoner er det svært viktig å gjøre en nøyaktig overvåkning av substitusjonsbehandlingen gjennom koagulasjonsprøver.

Startdose

Dersom pasientens fibrinogennivå er ukjent, er anbefalt dose 70 mg pr kg kroppsvekt gitt intravenøst.

Påfølgende doser

Ønsket nivå (1 g/l) ved mindre hendelser (f.eks. neseblødning, intramuskulær blødning eller menoragi) bør opprettholdes i minst tre dager. Ønsket nivå (1,5 g/l) ved større hendelser (f.eks. hodeskader eller intrakraniell blødning) bør opprettholdes i syv dager.

$$\begin{array}{lcl} \text{Fibrinogendose} & = & \frac{[\text{Ønsket nivå (g/l)} - \text{målt nivå (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l pr mg/kg kroppsvekt)}} \\ \text{(mg/kg kroppsvekt)} & & \end{array}$$

Dosering for nyfødte, spedbarn og barn

Det er begrenset data fra kliniske studier angående dosering av Riastap til barn. Resultatene fra disse studiene og fra langtids klinisk erfaring med fibrinogenprodukter tilsier at doseringsanbefalingene for barn er lik som for voksne.

Administrasjonsmåte

Intravenøs infusjon eller injeksjon.

Riastap skal rekonstitueres i henhold til pkt. 6.6. Rekonstituert oppløsning bør varmes til romtemperatur eller kroppstemperatur før administrering, og gis deretter som langsamt injeksjon eller infusjon med en hastighet pasienten finner komfortabel. Injeksjons- eller infusjonshastigheten bør ikke overstige ca. 5 ml per minutt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er en risiko for tromboser dersom pasienter med medfødt mangel behandles med humant fibrinogenkonsentrat, spesielt ved høy dose eller gjentatt dosering. Pasienter som gis humant fibrinogenkonsentrat bør observeres nøye for tegn og symptomer på trombose.

Mulig nytte av behandling med humant fibrinogenkonsentrat skal veies mot risikoen for tromboemboliske komplikasjoner hos pasienter med kjent koronar hjertesykdom eller myokardinfarkt, leversykdom, peri- og postoperative pasienter, nyfødte, eller pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser eller disseminert intravaskulær koagulasjon. Forsiktighet og nøye oppfølging bør utvises.

Dersom allergiske eller anafylaktiske reaksjoner oppstår bør injeksjonen/infusjonen stoppes umiddelbart. Ved anafylaktisk sjokk skal standard medisinsk behandling for sjokk iverksettes.

Ved substitusjonsbehandling med koagulasjonsfaktorer ved andre medfødte mangler er det sett antistoffreaksjoner, men det foreligger ingen data med hensyn til fibrinogen.

Riastap inneholder inntil 164 mg (7,1 mmol) natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 11,5 mg (0,5 mmol) natrium per kg kroppsvekt ved anbefalt startdose 70 mg/kg kroppsvekt. Dette bør tas i betraktning for pasienter på saltkontrollert diett.

Virussikkerhet

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler produsert av humant blod eller plasma inkluderer seleksjon av donorer, utvelgning av individuelle donasjoner og plasmapooler for spesifikke markører for infeksjon, og inklusjon av effektive produksjonstrinn for inaktivering/fjerning av virus. Til tross for disse tiltakene kan muligheten for å overføre smitte ikke fullstendig utelukkes ved bruk av legemidler produsert av humant blod eller plasma. Dette gjelder også for ukjente eller nyoppdagede virus eller andre patogener.

De tiltak som gjøres anses effektive mot kappekledd virus som HIV, HBV og HCV, og mot ikke-kappekledd virus som HAV og parvovirus B19.

Passende vaksinasjon (hepatitt A og hepatitt B) bør generelt vurderes for pasienter på regelmessig/gjentatt behandling med humane plasmaderiverte legemidler.

Det anbefales sterkt at hver gang Riastap administreres, skal preparatets navn og batchnummer føres i pasientjournalen for å knytte pasienten til produktbatchen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner med humant plasmafibrinogenkonsentrat og andre medisinske produkter er kjent.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Reproduksjonsstudier på dyr er ikke gjennomført med Riastap (se pkt. 5.3). Siden virkestoffet er av human opprinnelse vil det nedbrytes på samme måte som pasientens eget protein. Disse fysiologiske bestanddelene av humant blod forventes ikke å indusere uheldige effekter på reproduksjon eller på fosteret.

Sikkerheten ved bruk av Riastap under graviditet er ikke etablert i kontrollerte kliniske studier.

Klinisk erfaring med fibrinogenkonsentrat ved behandling av obstetriske komplikasjoner tyder ikke på at skadelige effekter kan forventes på svangerskapsforløpet eller helsen til fosteret eller det nyfødte barnet.

Amming

Det er ukjent hvorvidt Riastap utskilles i morsmelk hos mennesker. Bruk av Riastap hos ammende kvinner er ikke undersøkt i kliniske studier. Risiko for det diende barn kan ikke utelukkes. Ved en beslutning om hvorvidt amming skal avbrytes eller en skal stoppe/avstå fra Riastapbehandling, må barnets nytte av morsmelk og behandlingsnyttene for kvinnen tas i betraktning.

Fertilitet

Det foreligger ikke data på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Riastap har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger i tabellformat

Tabellen viser både bivirkninger rapportert fra kliniske forsøk og bivirkninger rapportert etter markedsføring. Hyppigheten av bivirkninger angitt i tabellen er basert på sammenslåtte analyser fra to industrifinansierte kliniske, placebo-kontrollerte forsøk med pasienter som har fått utført aortakirurgi med eller uten andre kirurgiske inngrep [BI3023–2002 (N=61) og BI3023_3002 (N=152)] og er definert på følgende måte: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$). For spontane bivirkninger etter markedsføring kategoriseres hyppigheten som ikke kjent.

Med tanke på at disse forsøkene kun ble utført med en avgrenset populasjon som har fått utført aortakirurgi, vil ikke bivirkningsfrekvensene i disse forsøkene nødvendigvis gjenspeile frekvensene som er observert i klinisk praksis og gjelder ikke kliniske situasjoner utenfor studieindikasjonen.

MedDRA Organklasser	Bivirkninger	Hyppighet (Ved aortakirurgi med eller uten andre kirurgiske
------------------------	--------------	---

		inngrep)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi	Svært vanlig
Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaktiske reaksjoner (inkludert anafylaktisk sjokk)	Mindre vanlig
	Allergiske reaksjoner (inkludert generell urtikaria, utslett, dyspné, takykardi, kvalme, oppkast, frysninger, pyreksi, brystmerter, hoste, blodtrykksfall)	Ikke kjent
Karsykdommer	Tromboemboliske hendelser* (se pkt. 4.4)	Vanlig**

* I isolerte tilfeller har utfallet vært fatalt.

** Basert på resultatene i to kliniske forsøk (aortakirurgi med eller uten andre kirurgiske inngrep), var den sammenslåtte insidensfrekvensen for tromboemboliske hendelser lavere hos personer behandlet med fibrinogen (N=8, 7,4 %) sammenlignet med dem som fikk placebo (N=11, 10,4 %).

Når det gjelder virussikkerhet, se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

For å unngå overdosering anbefales regelmessig overvåkning av plasmafibrinogen under behandlingen (se pkt. 4.2). I tilfelle overdosering er det økt risiko for utvikling av tromboemboliske komplikasjoner.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, humant fibrinogen, ATC-kode: B02BB01

Humant fibrinogen (koagulasjonsfaktor I), i nærvær av trombin, aktiverer koagulasjonsfaktor XIII (F XIIIa) og kalsiumioner konverteres til et stabilt og elastisk tredimensjonalt fibrinkoagel.

Administrering av humant fibrinogenkonsentrat gir en økning i plasmafibrinogennivå og kan midlertidig korrigere koagulasjonsdefekter hos pasienter med fibrinogenmangel.

Den pivotale fase II-studien vurderte farmakokinetikk ved enkeltdose (se pkt. 5.2 Farmakokinetiske egenskaper), og fremskaffet effektdata med bruk av surrogatendepunktet maksimal koagelfasthet (maximum clot firmness, MCF) og sikkerhetsdata. MCF ble bestemt for hver person før (baseline) og en time etter en enkeltdose på 70 mg/kg kroppsvekt Riastap. Riastap viste seg å være effektiv ved å øke koagelfasthet hos pasienter med medfødt fibrinogenmangel (afibrinogenemi) målt ved

tromboelastometri. Hemostatisk effekt ved akutte blødningsepisoder og korrelasjonen til MCF blir bekreftet i en studie etter markedsføring.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Humant fibrinogen er en normal bestanddel i humant plasma og fungerer som endogent fibrinogen. I plasma er fibrinogens biologiske halveringstid 3 til 4 dager. Riastap nedbrytes som endogent fibrinogen.

Legemidlet administreres intravenøst og er umiddelbart tilgjengelig i en plasmakonsentrasjon tilsvarende administrert dose.

En farmakokinetisk studie har vurdert enkeltdose-kinetikk før og etter administrering av humant fibrinogenkonsentrat hos personer med afibrinogenemi. I denne prospektive, åpne, ukontrollerte multisenterstudien var det 5 kvinner og 10 menn i alderen 8 til 61 år (2 barn, 3 ungdommer, 10 voksne). Median dose var 77,0 mg/kg kroppsvekt (område 76,6-77,4 mg/kg).

Blodprøver ble tatt fra 15 personer (14 målbare) for bestemmelse av fibrinogenaktivitet ved start og inntil 14 dager etter avsluttet infusjon. I tillegg ble trinnvis *in vivo* recovery (IVR), definert som maksimal økning i plasmafibrinogennivå pr doserte mg/kg kroppsvekt, bestemt inntil 4 timer etter infusjon. Median trinnvis IVR var 1,7 (område 1,30-2,73) mg/dl pr mg/kg kroppsvekt. Følgende tabell viser de farmakokinetiske resultatene.

Farmakokinetiske resultater for fibrinogenaktivitet

Parameter (n=14)	Gjennomsnitt ± SD	Median (område)
$t_{1/2}$ [timer]	78,7 ± 18,13	77,1 (55,73-117,26)
C_{max} [g/l]	1,4 ± 0,27	1,3 (1,00-2,10)
AUC for dosen 70 mg/kg [time•mg/ml]	124,3 ± 24,16	126,8 (81,73-156,40)
Ekstrapolert del av AUC [%]	8,4 ± 1,72	7,8 (6,13-12,14)
Cl [ml/time/kg]	0,59 ± 0,13	0,55 (0,45-0,86)
MRT [h]	92,8 ± 20,11	85,9 (66,14-126,44)
V_{ss} [ml/kg]	52,7 ± 7,48	52,7 (36,22-67,67)
IVR [mg/dl per mg/kg body weight]	1,8 ± 0,35	1,7 (1,30-2,73)

$t_{1/2}$ = terminal halveringstid

C_{max} = maksimal konsentrasjon i løpet av 4 timer

AUC = arealet under kurven

Cl = clearance

MRT = mean residence time

V_{ss} = distribusjonsvolum ved steady state

SD = standardavvik

IVR = *in vivo* recovery

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitet ved enkeltdose og sikkerhetsfarmakologi.

Prekliniske studier ved gjentatt dosering (kronisk toksisitet, karsinogenitet og mutagenitet) kan ikke med rimelighet utføres i konvensjonelle dyremodeller grunnet utvikling av antistoffer etter tilførsel av heterologe humanproteiner.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Humant albumin,
L-argininhydroklorid,
natriumhydroksid (for pH-justering),
natriumklorid,
natriumsitrat.

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler, fortynningsmidler eller oppløsningsvæsker unntatt de som er angitt under pkt. 6.6. Et standard infusjonssett anbefales for intravenøs administrering av rekonstituert oppløsning ved romtemperatur.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Fysikalsk-kjemisk stabilitet for rekonstituert legemiddel er vist for 8 timer ved romtemperatur (maksimalt +25 °C). Fra et mikrobiologisk utgangspunkt bør legemiddelet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Hvis rekonstituert legemiddel ikke brukes umiddelbart, skal lagring ikke overstige 8 timer ved romtemperatur (maksimalt +25 °C). Rekonstituert legemiddel skal ikke oppbevares i kjøleskap.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av klart glass, type II Ph. Eur., forseglet med en lateksfri propp (bromobutylgummi), aluminiumshette og en plastplate.

Pakning med 1 g (figur 1)

1. Ett hetteglass inneholdende 1 g humant fibrinogen
2. Filter: Pall® sprøytefilter
3. Opptrekksspike: Mini-Spike® opptrekksspike



Figur 1

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle instruksjoner

- Rekonstituering og opptrekk skal foregå under aseptiske forhold.

- Rekonstituert legemiddel skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering.
- Oppløsningen bør være nesten fargeløs til gulaktig, klar til svakt opaliserende og ha nøytral pH. Bruk ikke oppløsninger som er blakket eller har bunnfall.

Rekonstituering

- Både oppløsningsvæsken og pulveret i uåpnet hetteglass skal varmes til romtemperatur eller kroppstemperatur (ikke over 37 °C).
- Riastap skal rekonstitueres med vann til injeksjonsvæsker (50 ml, følger ikke med pakningen).
- Vask hender eller bruk hansker før legemidlet rekonstitueres.
- Fjern hetten fra Riastap hetteglasset for å komme til den sentrale delen av infusjonsproppen.
- Vask infusjonsproppens overflate med antiseptisk løsning og la den tørke.
- Overfør oppløsningsvæsken til hetteglasset ved bruk av en passende overføringsinnretning. Kontroller at pulveret er fullstendig fuktet.
- Sving hetteglasset forsiktig inntil alt pulveret er løst og oppløsningen er klar til administrering. Unngå sterk risting da dette kan forårsake skumdannelse. Pulveret vil vanligvis oppløses i løpet av ca. 5 minutter. Det bør ikke ta mer enn 15 minutter før det er fullstendig oppløst.
- Åpne plastblisteren med opptrekksspiken (Mini-Spike® opptrekksspike) som følger med Riastap (figur 2).



Figur 2

- Ta den medfølgende opptrekksspiken og før den inn i proppen på hetteglasset med det rekonstituerte legemidlet (figur 3).



Figur 3

- Fjern hetten etter at opptrekksspiken er ført inn. Etter at hetten er fjernet må det eksponerte området ikke berøres.
- Åpne blisteren med filteret (Pall® sprøytefilter) som følger med Riastap (figur 4).



Figur 4

- Skru sprøyten fast på filteret (figur 5).



Figur 5

- Skru sprøyten med det fastmonterte filteret på opptrekksspiken (figur 6).



Figur 6

- Trekk det rekonstituerte legemidlet inn i sprøyten (figur 7).



Figur 7

- Når det er gjort **fjernes filteret, opptrekksspiken og det tomme hetteglasset fra sprøyten** og kastes på forsvarlig måte, og så fortsettes administreringen som vanlig.
- Rekonstituert legemiddel bør administreres umiddelbart ved hjelp av en separat injeksjons-/infusjonsslange.
- Vis forsiktighet slik at blod ikke kommer inn i sprøyten med legemidlet.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

10-7506

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22.11.2010
Dato for siste fornyelse: 03.12.2014

10. OPPDATERINGSDATO

12.11.2024