

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fibryga 1 g pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Humanfibrinogen

Hver flaske med Fibryga inneholder 1 g humanfibrinogen.

Etter rekonstituering med 50 ml væske (vann til injeksjonsvæsker) inneholder Fibryga ca. 20 mg/ml humanfibrinogen.

Innholdet av koagulerbart protein bestemmes i henhold til Den europeiske farmakopés monografi for humanfibrinogen.

Framstilt fra plasma fra humane donorer.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Natrium inntil 132 mg (5,8 mmol) per flaske.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Pulveret er hvitt eller lysegult og hygroskopisk, og ser ut som en sprø fast masse.

Oppløsningsvæsken er en klar og fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling og perioperativ profylakse av blødningsepisoder hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi med blødningstendens.

Som komplementær behandling til håndtering av ukontrollert, alvorlig blødning hos pasienter med ervervet hypofibrinogenemi under kirurgisk inngrep.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling skal initieres under tilsyn av lege med erfaring i behandling av koagulasjonssykdommer.

Dosering

Dosering og varighet av substitusjonsbehandlingen avhenger av sykdommens alvorlighetsgrad, lokalisering og omfang av blødning, samt pasientens kliniske tilstand.

Fibrinogennivået (det funksjonelle) skal fastslås for å beregne individuell dosering.

Administrasjonsmengde og -hyppighet skal fastsettes for den enkelte pasient ved regelmessig måling av fibrinogennivå i plasma og kontinuerlig overvåking av pasientens kliniske tilstand, samt annen substitusjonsbehandling som gis.

Ved store kirurgiske inngrep er nøyaktig overvåking av substitusjonsbehandling ved hjelp av koagulasjonsanalyser nødvendig.

1. Profylakse hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi og kjent blødningstendens

For å forhindre kraftig blødning under kirurgiske prosedyrer anbefales profylaktisk behandling for å øke fibrinogennivået til 1 g/liter og opprettholde dette fibrinogennivået inntil hemostase er sikret, samt holde nivået over 0,5 g/liter inntil fullstendig sårheling er oppnådd.

Ved kirurgisk prosedyre eller behandling av en blødningsepisode skal dosen beregnes som følger:

$$\text{Dose (mg/kg kroppsvekt)} = \frac{[\text{Ønsket nivå (g/liter)} - \text{målt nivå (g/liter)}]}{0,018 \text{ (g/liter per mg/kg kroppsvekt)}}$$

Påfølgende dosering (doser og hyppighet av injeksjoner) skal tilpasses basert på pasientens kliniske tilstand og laboratorieresultater.

Biologisk halveringstid for fibrinogen er 3 - 4 dager. Ved fravær av forbruk er gjentatt behandling med humanfibrinogen derfor vanligvis ikke nødvendig. På grunn av akkumuleringen som forekommer ved gjentatt administrering ved profylaktisk bruk, skal dose og hyppighet fastsettes av legen i henhold til behandlingsmålene for den enkelte pasient.

Pediatrisk populasjon

Ved kirurgisk prosedyre eller behandling av en blødningsepisode skal dosen til ungdom beregnes ved bruk av formelen for voksne angitt ovenfor, mens dosen til barn < 12 år skal beregnes som følger:

$$\text{Dose (mg/kg kroppsvekt)} = \frac{[\text{Ønsket nivå (g/liter)} - \text{målt nivå (g/liter)}]}{0,014 \text{ (g/liter per mg/kg kroppsvekt)}}$$

Påfølgende dosering skal tilpasses basert på pasientens kliniske tilstand og laboratorieresultater.

Eldre pasienter

Kliniske studier med Fibryga inkluderte ikke pasienter ≥ 65 år, så det er ikke klarlagt om disse pasientene responderer forskjellig fra yngre pasienter.

2. Behandling av blødning

Blødning hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi

Blødningsepisoder bør behandles i henhold til formlene ovenfor for henholdsvis voksne/ungdom og barn, slik at et anbefalt målnivå for fibrinogen i plasma på 1 g/liter oppnås. Dette nivået bør opprettholdes inntil hemostase er sikret.

Blødning hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel

Voksne

Vanligvis administreres 1–2 g initielt med påfølgende infusjoner etter behov. Ved alvorlig blødning, f.eks. ved større kirurgiske inngrep, kan det være behov for større mengder fibrinogen (4–8 g).

Pediatrisk populasjon

Doseringen skal bestemmes ut fra kroppsvekt og klinisk behov, men er vanligvis 20–30 mg/kg.

Administrasjonsmåte

Intravenøs infusjon eller injeksjon.

Fibryga skal administreres langsomt intravenøst med en anbefalt maksimal hastighet på 5 ml/minutt hos pasienter med medfødt hypo- eller afibrinogenemi, og med en anbefalt maksimal hastighet på 10 ml/minutt hos pasienter med ervervet fibrinogenmangel.

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Tromboembolisme

Det er risiko for trombose når pasienter med enten medfødt eller ervervet mangel behandles med humanfibrinogen, spesielt ved høye doser eller gjentatt dosering. Pasienter som får humanfibrinogen bør overvåkes nøye for på tegn eller symptomer på trombose.

Hos pasienter med tidligere koronar hjertesykdom eller hjerteinfarkt, hos pasienter med leversykdom, hos peri- eller postoperative pasienter, hos nyfødte, eller hos pasienter med risiko for tromboemboliske hendelser eller disseminert intravaskulær koagulasjon, bør potensiell nytte av behandling med fibrinogen fra humant plasma oppveies mot risikoen for tromboemboliske komplikasjoner. Det skal også utvises forsiktighet og pasienten skal overvåkes nøye.

Ervervet hypofibrinogenemi er forbundet med lave plasmakonsentrasjoner av alle koagulasjonsfaktorer (ikke bare fibrinogen) og –hemmere. Behandling med blodprodukter som inneholder koagulasjonsfaktorer bør derfor vurderes. Det er nødvendig med nøye overvåking av koagulasjonssystemet.

Allergiske eller anafylaktiske reaksjoner

Dersom allergiske eller anafylaktiske reaksjoner oppstår, skal injeksjonen/infusjonen avbrytes umiddelbart. Ved anafylaktisk sjokk skal standard medisinsk behandling av sjokk igangsettes.

Natrium innhold

Dette legemidlet inneholder inntil 132 mg natrium per flaske. Dette tilsvarer 6,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

Virussikkerhet

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler framstilt fra humant blod eller plasma, omfatter utvelgelse av donorer, testing av individuelle donasjoner og plasmapooler for spesifikke infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive metoder som inaktiverer/fjerner virus i produksjonsprosessen. Til tross for dette kan ikke overføring av smittestoffer utelukkes fullstendig ved bruk av legemidler framstilt fra humant blod eller plasma. Dette gjelder også ukjente eller nye virus og andre patogener.

Tiltakene som gjøres anses for å være effektive mot kappekledde virus som HIV, HBV og HCV, og mot det ikke-kappekledde viruset HAV. Tiltakene som gjøres kan ha begrenset effekt mot ikke-kappekledde virus slik som parvovirus B19. Parvovirus B19-infeksjon kan være alvorlig for gravide kvinner (føtal infeksjon) og for pasienter med immunsvikt eller økt erytropoese (f.eks. hemolytisk anemi).

Passende vaksinasjon (hepatitt A og B) bør vurderes for pasienter som regelmessig / gjentatte ganger får preparater framstilt fra humant plasma.

Immunogenitet

Ved substitusjonsbehandling med koagulasjonsfaktorer ved andre medfødte mangler er det observert antistoffreaksjoner, men det finnes ingen tilgjengelige data for fibrinogenkonsentrat.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjoner mellom preparater med humanfibrinogen og andre legemidler er kjente.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet ved bruk av Fibryga under graviditet hos mennesker er ikke fastslått i kontrollerte kliniske studier. Klinisk erfaring med fibrinogenpreparater ved behandling av obstetriske komplikasjoner tyder på at det ikke kan forventes skadelige effekter på graviditetsforløpet, helsen til fosteret eller det nyfødte barnet. Reproduksjonsstudier på dyr er ikke utført med Fibryga (se pkt. 5.3). Siden virkestoffet er av human opprinnelse, brytes det ned på samme måte som pasientens eget protein. Disse fysiologiske bestanddelene i humant blod forventes ikke å forårsake skadelige effekter på reproduksjon eller på fosteret.

Nytten av Fibryga under graviditet må vurderes ved å ta hensyn til at klinisk erfaring med fibrinogenkonsentrater er tilgjengelig, men data fra kontrollerte kliniske studier mangler.

Amming

Det er ikke kjent om Fibryga utskilles i morsmelk hos mennesker. Basert på substansens natur, forventes det imidlertid ingen effekter på nyfødte/spedbarn som ammes.

Derfor, tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om hvorvidt behandling med Fibryga er indisert under amming.

Fertilitet

Det foreligger ingen data vedrørende fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Fibryga har ingen påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Det finnes ingen sikre data for frekvens av bivirkninger fra kliniske studier for dette legemidlet.

I kliniske studier er følgende bivirkninger rapportert: Feber, legemiddelindusert utslett, flebitt og trombose.

Følgende bivirkninger er rapportert for Fibryga og andre fibrinogenkonsentrater:

MedDRA standard organklassesystem	Bivirkninger	Frekvens*
Forstyrrelser i immunsystemet	Allergiske eller Anafylaktiske reaksjoner Hudreaksjoner	Ikke kjent
Karsykdommer	Tromboemboliske episoder (inkludert hjerteinfarkt og lungeemboli) (se pkt. 4.4) Tromboflebitt	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Økt kroppstemperatur (pyreksi)	Ikke kjent

*Frekvens er ikke kjent, da dette ikke kunne beregnes ut ifra tilgjengelige data. Lett pyreksi og hudreaksjon oppsto i enkelttilfeller under kliniske studier. Allergiske eller anafylaksilignende reaksjoner, tromboemboliske hendelser (inkludert hjerteinfarkt og pulmonal embolisme) og tromboflebitt er klasseeffekter.

For sikkerhet vedrørende overførbare agens, se pkt. 4.4.

Pediatrik populasjon

Tjueseks pasienter i alderen 1 til < 18 år ble inkludert i sikkerhetsanalysen av medfødt fibrinogenmangel, herav 12 ungdommer i alderen 12 til < 18 år, 8 barn i alderen 6 til < 12 år og 6 barn i alderen 1 til < 6 år.

Den generelle sikkerhetsprofilen er ikke forskjellig hos voksne, ungdom og barn.

Det finnes ingen data vedrørende bruk av Fibryga hos pediatrike pasienter med ervervet fibrinogenmangel.

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 Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

For å unngå overdosering er regelmessig overvåking av fibrinogennivået i plasma indisert under behandling (se pkt. 4.2).

Ved overdosering er risikoen for utvikling av tromboemboliske komplikasjoner økt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, fibrinogen, ATC-kode: B02B B01

Humanfibrinogen (koagulasjonsfaktor I) blir, ved nærvær av trombin, aktivert koagulasjonsfaktor XIII (FXIIIa) og kalsiumioner, omdannet til et stabilt og elastisk tredimensjonalt hemostatisk fibrinkoagel.

Administrering av humanfibrinogen gir en økning av fibrinogennivå i plasma og kan midlertidig korrigere koagulasjonsdefekten hos pasienter med fibrinogenmangel.

I en åpen, prospektiv, randomisert, kontrollert, toarmet, cross-over, enkeltdose farmakokinetisk fase 2-studie (FORMA-01) med 22 pasienter med medfødt fibrinogenmangel (afibrinogenemi) (se pkt. 5.2), ble også maksimal koagelfasthet (MCF) som surrogatparameter for hemostatisk effekt vurdert. MCF ble bestemt ved bruk av tromboelastometrianalyse (ROTEM). MCF ble bestemt for hver pasient før (ved baseline) og én time etter administrering av en enkeltdose med Fibryga. MCF-verdier var signifikant høyere etter administrering av Fibryga enn ved baseline (se tabellen nedenfor).

Tabell 1: Maksimal koagelfasthet MCF [mm] (ITT-populasjon) n = 22

Tidspunkt	Gjennomsnitt ± SD	Median (område)
Før infusjon	0 ± 0	0 (0 - 0)
1 time etter infusjon	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0 - 16,0)
Gjennomsnittlig endring (primær analyse)*	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0 - 16,0)

MCF = maksimal koagelfasthet, ITT = intention-to-treat.

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

En prospektiv, åpen, ikke kontrollert, multisenter fase 3-studie (FORMA-02) ble utført med 25 pasienter med medfødt fibrinogenmangel (afibrinogenemi og hypofibrinogenemi) i alderen 12 - 54 år (6 ungdommer, 19 voksne). Denne omfattet behandling av 89 blødningsepisoder og 12 kirurgiske prosedyrer. Det var signifikant endring fra baseline i MCF målt ved bruk av ROTEM og i fibrinogennivåer i plasma. Median dose Fibryga per infusjon for behandling av blødningsepisoder var 57,5 mg/kg og median total dose var 59,4 mg/kg. Median total dose Fibryga per kirurgisk inngrep var 85,8 mg/kg. Total hemostatisk effekt ble av en uavhengig bedømmelseskomité som brukte et objektivt skåringssystem vurdert som vellykket (hadde god eller svært god effekt) for 98,9 % av behandlede blødningsepisoder og for 100 % av de kirurgiske inngrepene.

En annen prospektiv, åpen, ikke kontrollert, multisenter fase 3-studie (FORMA-04) ble utført med 14 barn med medfødt fibrinogenmangel (afibrinogenemi og hypofibrinogenemi) i alderen 1 - 10 år (6 i alderen < 6 år og 8 i alderen 6 til < 12 år). Denne omfattet behandling av 10 blødningsepisoder og 3 kirurgiske prosedyrer, samt farmakokinetikk ved enkeltdoser. Det var signifikant endring fra baseline i MCF målt ved bruk av ROTEM og i fibrinogennivåer i plasma. Median dose Fibryga per infusjon for behandling av blødningsepisoder var 70,2 mg/kg og median total dose var 73,9 mg/kg. Median total dose Fibryga per kirurgisk inngrep var 108 mg/kg. Total hemostatisk effekt ble av en uavhengig bedømmelseskomité som brukte et objektivt skåringssystem vurdert som vellykket (hadde god eller svært god effekt) for 100 % av behandlede blødningsepisoder og av de kirurgiske inngrepene.

Den prospektive, randomiserte, kontrollerte studien FORMA-05 undersøkte den hemostatiske effekten og sikkerheten av Fibryga ved å sammenligne med kryopresipitat som kilde til fibrinogentilskudd, hos pasienter som utviklet ervervet fibrinogenmangel under cytoreduktiv kirurgi for den omfattende maligne tilstanden pseudomyxoma peritonei i bukhulen. Studien inkluderte 43 voksne pasienter per protokoll (PP)-analysesett, 21 pasienter ble behandlet med Fibryga og 22 pasienter ble behandlet med kryopresipitat. Intraoperativt fibrinogentilskudd ble gitt forebyggende (dvs. etter 60–90 minutter av inngrepet, da det ble observert stort blodtap, men før tap av 2 liter blod) med doser på 4 g Fibryga eller 2 pooler med 5 enheter med kryopresipitat. Dette ble gjentatt etter behov. I løpet av inngrepet på 7,8 ± 1,7 timer ble henholdsvis 6,5 ± 3 g Fibryga (89 ± 39 mg/kg kroppsvekt) og 4,1 ± 2,2 pooler med 5 enheter kryopresipitat brukt. En median på 1 enhet og 0,5 enheter erytrocyttkonsentrat ble administrert intraoperativt til pasientene som ble behandlet med henholdsvis Fibryga og kryopresipitat, med en median på 0 enheter erytrocyttkonsentrat i løpet av de første 24 timene postoperativt i begge gruppene (se tabellen nedenfor). Ikke noe ferskfrosset plasma eller trombocyttkonsentrat ble transfundert i løpet av studien. Hemostatisk behandling basert på fibrinogentilskudd ble vurdert som vellykket i 100 % av inngrepene i begge gruppene av en uavhengig bedømmelseskomité ved bruk av et objektivt skåringssystem.

Tabell 2: Transfusjon av erytrocyttkonsentrat* (enheter) intraoperativt og i løpet av de første 24 timene postoperativt (PP-populasjon)

Tidsramme	Fibryga -gruppe (n = 21) Median (område)	Kryopresipitat-gruppe (n = 22) Median (område)
Intraoperativt	1 (0-4)	0,5 (0-5)
Første 24 timene postoperativt	0 (0-2)	0 (0-2)

PP = per protokoll.

* ingen transfusjon av andre allogene blodprodukter, som f.eks. ferskfrosset plasma eller trombocyttkonsentrat, ble utført.

Pediatrisk populasjon

I to kliniske studier (FORMA-02 og FORMA-04) ble Fibryga gitt til 20 pasienter i alderen 1 til < 18 år med medfødt fibrinogenmangel, herav 6 ungdommer i alderen 12 til < 18 år, 8 barn i alderen 6 til < 12 år og 6 barn i alderen 1 til < 6 år. Hemostatisk effekt ble vurdert som vellykket av en uavhengig bedømmelseskommité for alle de behandlede blødningsepisodene (10 blødningsepisoder hos ungdom, 5 hos barn i alderen 6 til < 12 år, og 5 hos barn i alderen 1 til < 6 år). Profylakse ble også vurdert som vellykket for de 4 kirurgiske inngrepene utført hos disse pasientene (1 hos en ungdom og 3 hos barn i alderen 1 til < 6 år).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Humanfibrinogen er en normal bestanddel av humant plasma og fungerer som endogen fibrinogen. I plasma er den biologiske halveringstiden for fibrinogen 3 - 4 dager. Fibryga administreres intravenøst og er umiddelbart tilgjengelig i en plasmakonsentrasjon som tilsvarer den administrerte dosen.

En åpen, prospektiv, randomisert, kontrollert, toarmet, cross-over fase 2-studie med 22 pasienter med medfødt fibrinogenmangel (afibrinogenemi) i alderen 12 – 53 år (6 ungdommer, 16 voksne) sammenliknet de farmakokinetiske egenskapene til Fibryga og et annet kommersielt tilgjengelig fibrinogenkonsentrat etter administrering av enkeltdoser til de samme pasientene (FORMA-01). Hver pasient fikk én enkelt intravenøs dose på 70 mg/kg med Fibryga og sammenlikningspreparatet. Det ble tatt blodprøver for å bestemme fibrinogenaktiviteten ved baseline og opptil 14 dager etter infusjonen. De farmakokinetiske parameterne til Fibryga i per protokoll-analysen (n = 21) er oppsummert i tabellen nedenfor.

Tabell 3: Farmakokinetiske parametre (n = 21) for fibrinogenaktivitet (per protokoll-populasjon*)

Parameter	Gjennomsnitt ± SD	Område
Halveringstid [timer]	75,9 ± 23,8	40,0 – 157,0
C _{max} [mg/dl]	139,0 ± 36,9	83,0 – 216,0
AUC _{norm} for dose på 70 mg/kg [mg*time/ml]	113,7 ± 31,5	59,7 – 175,5
Clearance [ml/time/kg]	0,67 ± 0,2	0,4 – 1,2
Gjennomsnittlig residenstid [timer]	106,3 ± 30,9	58,7 – 205,5
Distribusjonsvolum ved steady state [ml/kg]	70,2 ± 29,9	36,9 – 149,1

*Én pasient ble utelukket fra per protokoll-populasjonen fordi det ble gitt < 90 % av den planlagte dosen av Fibryga og sammenlikningspreparatet

C_{max} = maksimal plasmakonsentrasjon, AUC_{norm} = arealet under kurven justert iht. den administrerte dosen, SD = standardavvik

Inkrementell "in vivo recovery" (IVR) ble bestemt fra nivåer målt opptil 4 timer etter infusjon. Median inkrementell IVR var 1,8 mg/dl (område: 1,08 - 2,62 mg/dl) økning per mg/kg. Median IVR antyder at en dose på 70 mg/kg vil øke pasientens fibrinogenkonsentrasjon i plasma med ca. 125 mg/dl.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

Ingen statistisk relevant forskjell i fibrinogenaktivitet ble observert mellom mannlige og kvinnelige studiedeltakere..

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetiske data for ungdom i alderen 12 til < 18 år ble innhentet i studien FORMA-02. I per protokoll-analysen ble det sett en liten forskjell mellom halveringstiden for ungdom (n = 5) og voksne (n = 16), med henholdsvis $72,8 \pm 16,5$ timer sammenliknet med $76,9 \pm 26,1$ timer. Clearance var nesten identisk i de to aldersgruppene, dvs. henholdsvis $0,68 \pm 0,18$ ml/time/kg og $0,66 \pm 0,21$ ml/time/kg. Fibrygas farmakokinetiske egenskaper ble ytterligere undersøkt i studien FORMA-04 hos 13 barn < 12 år med medfødt fibrinogenmangel (afibrinogenemi). Hver pasient fikk en intravenøs enkeltdose på 70 mg/kg med Fibryga. Farmakokinetiske parametre for Fibryga er oppsummert i tabellen nedenfor. Median inkrementell IVR var 1,4 mg/dl (i området 1,3 – 2,1 mg/dl) økning per mg/kg.

Tabell 4: Farmakokinetiske parametre (n = 13) for fibrinogenaktivitet

Parameter	Gjennomsnitt $\pm$ SD	Område
Halveringstid [timer]*	$63,3 \pm 12,0$	45,6–91,6
$C_{\max}$ [mg/dl]	$107,2 \pm 16,8$	93,0–154,0
AUC _{norm} for dose på 70 mg/kg [mg*time/ml]*	$92,0 \pm 20,0$	69,7–134,2
Clearance [ml/time/kg]*	$0,8 \pm 0,2$	0,5–1,0
Gjennomsnittlig residensetid [timer]*	$88,0 \pm 16,8$	63,6–126,7
Distribusjonsvolum ved steady state [ml/kg]*	$67,6 \pm 7,1$	52,8–76,8

*Beregnet hos 10 av 13 pasienter, på grunn av utilstrekkelig antall kvantifiserbare verdier hos 3 pasienter
IVR = in vivo recovery, $C_{\max}$ = maksimal plasmakonsentrasjon, AUC_{norm} = arealet under kurven justert iht. den administrerte dosen, SD = standardavvik

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerheten til Fibryga er vist i flere prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi (kardiovaskulære effekter, trombogent potensial) og toksisitet (akutt toksisitet, lokal toleranse).

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på disse studiene. I venestasetesten (Wessler test) ble Fibryga vist å være ikke-trombogent ved doser opptil 400 mg/kg kroppsvekt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Pulver

L-argininhydroklorid

Glysin

Natriumklorid

Natriumsitratdihydrat

Oppløsningsvæske

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk av den rekonstituerte oppløsningen er vist i 24 timer ved romtemperatur (maks. 25 °C.) Av mikrobiologiske årsaker skal preparatet brukes umiddelbart etter rekonstituering. Dersom det ikke brukes umiddelbart er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold før administrering.

Den rekonstituerte oppløsningen skal ikke fryses eller lagres i kjøleskap.

Delvis brukte flasker skal kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar flasken i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver pakning inneholder:

- 1 g humanfibrinogen i en 100 ml fargeløs glassflaske, type II Ph. Eur., lukket med en infusjonspropp (brombutylgummi) og en "flip-off"-hette av aluminium.
- 50 ml oppløsningsvæske (vann til injeksjonsvæsker) i et 50 ml fargeløst hetteglass, type II Ph. Eur., lukket med en infusjonspropp (halobutylgummi) og en "flip-off"-hette av aluminium.
- 1 nextaro overføringssett

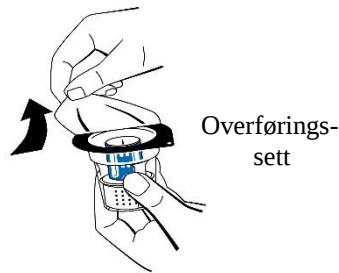
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle instruksjoner

- Den rekonstituerte oppløsningen skal være nesten fargeløs og svakt opaliserende. Bruk ikke oppløsninger som er blakket eller har utfellinger.
- Fibryga er kun til engangsbruk. Ikke bruk noen av komponentene på nytt.
- For mikrobiologisk sikkerhet bør oppløsningen administreres umiddelbart etter rekonstituering. Kjemisk og fysisk stabilitet for den rekonstituerte oppløsningen er vist i 24 timer ved romtemperatur (høyst 25 °C). Etter rekonstituering skal Fibryga-oppløsningen ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Rekonstituering

1. Sørg for at flasken med pulver (Fibryga) og hetteglasset med oppløsningsvæske har romtemperatur. Denne temperaturen bør opprettholdes under rekonstitueringen. Hvis vannbad brukes til oppvarming, pass på at vannet ikke kommer i kontakt med gummiproppene eller lokkene på beholderne. Temperaturen i vannbadet bør ikke overstige +37 °C.
2. Fjern lokkene fra flasken med pulver (Fibryga) og hetteglasset med oppløsningsvæske slik at midten av infusjonsproppen blir synlig. Rengjør gummiproppene med en spritserviett og la gummiproppene tørke.
3. Åpne pakken med overføringssettet (nextaro) ved å trekke av lokket (Fig. 1). For å opprettholde sterilitet må overføringssettet ikke tas ut av den gjennomsiktige blisterpakningen. Ikke berør spissen.



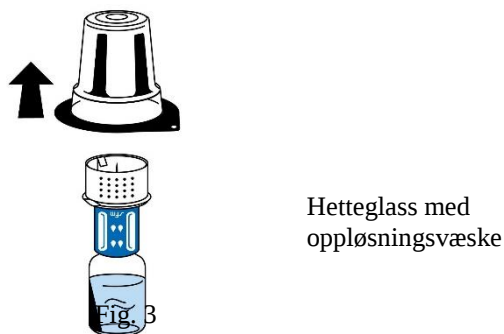
4. Plasser hetteglasset med oppløsningsvæske på en jevn, tenn overflate og hold det fast. Uten å fjerne blisterpakningen, plasser den blå delen av overføringssettet på toppen av hetteglasset med oppløsningsvæske. Trykk bestemt rett ned til den klikker på plass (Fig. 2). Ikke vri mens den festes på.

Merk:

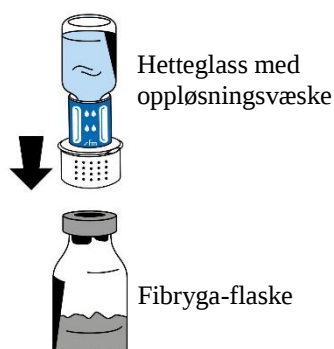
Overføringssettet må festes til hetteglasset med oppløsningsvæske først og deretter til flasken med lyofilisert pulver. Hvis ikke mistes vakuemet, og oppløsningsvæsken vil ikke bli overført.



5. Hold i hetteglasset med oppløsningsvæske og trekk det forsiktig oppover. Sørg for at overføringssettet er godt festet til hetteglasset med oppløsningsvæske (Fig. 3).



6. Plasser flasken med pulver (Fibryga) på en jevn, tenn overflate og hold den fast. Ta tak i hetteglasset med oppløsningsvæske med det festede overføringssettet og snu det opp-ned. Plasser den hvite delen av overføringssettets kobling på toppen av flasken med pulver (Fibryga) og trykk bestemt ned til det klikker på plass (Fig. 4). Ikke vri mens den festes på. Oppløsningsvæsken strømmer automatisk inn i flasken med pulver (Fibryga).



7. Mens hetteglasset med oppløsningsvæske fortsatt er festet på, virvles Fibryga-flasken forsiktig inntil pulveret er helt oppløst. For å unngå skumdannelse skal flasken ikke ristes. Pulveret skal være helt oppløst innen ca. 5 minutter. Det bør ikke ta mer enn 20 minutter å løse opp pulveret. Hvis pulveret ikke er oppløst innen 20 minutter, bør preparatet kastes.
8. I de sjeldne tilfellene hvor uoppløst pulver observeres flytende under overføringen av vann til injeksjonsvæsker, eller at rekonstitueringstiden blir uventet lang, kan oppløsningsprosessen fremmes ved en mer kraftig horisontal virvling av hetteglasset.
9. Etter at rekonstitueringen er fullført, skru overføringssettet (blå del) fra hverandre i to deler, ved å vri mot klokken (Fig. 5). Ikke berør Luer lock-koblingen på den hvite delen av overføringssettet.

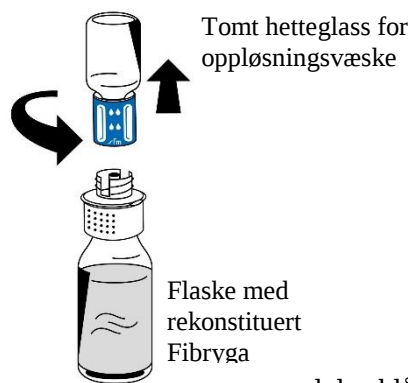
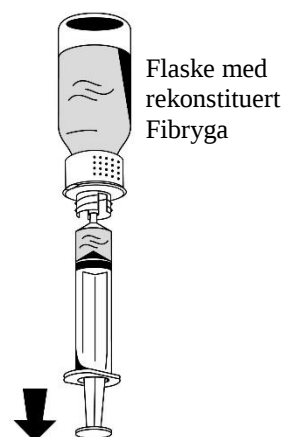
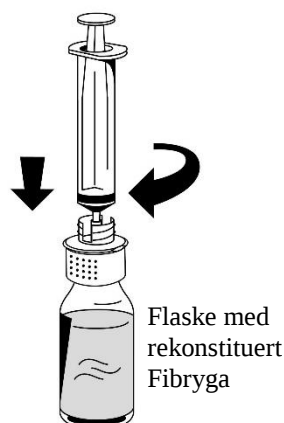


Fig. 5

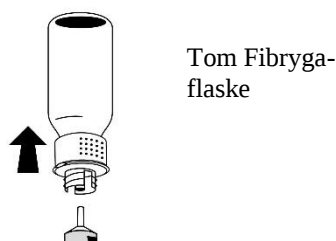
10. Kast det tomme hetteglasset fra overføringssettet.

Administrering

1. Fest en sprøyte forsiktig til Luer lock-koblingen på den hvite delen av overføringssettet (Fig. 6).
2. Vend Fibryga-flasken opp-ned og trekk oppløsningen inn i sprøyten (Fig. 7).



3. Når oppløsningen er overført, hold godt fast i sprøytesylinderen (hold sprøyteteppelet vendt ned) og fjern sprøyten fra overføringssettet (Fig. 8).



4. Kast den hvite delen av overføringssettet sammen med den tomme Fibryga-flasken.

11.

12.

13.

14.

15.

Det anbefales å bruke et standard infusjonssett for intravenøs administrering av den rekonstituerte oppløsningen ved romtemperatur.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Octapharma AB
112 75 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11298

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. juni 2017
Dato for siste fornyelse: 22. mai 2022

10. OPPDATERINGSDATO

05.01.2024