

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Fibryga 1 g stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Manna fíbrínógen

Hvert glas af Fibryga inniheldur 1 g manna fíbrínógen. Eftir blöndun með 50 ml af vatni fyrir stungulyf inniheldur Fibryga u.þ.b. 20 mg/ml af manna fíbrínógeni.

Magn af kekkjanlegu próteini er ákvarðað samkvæmt evrópsku lyfjaskránni fyrir manna fíbrínógen.

Framleitt úr blóðvökva blóðgjafa.

Hjálparefni með þekkta verkun

Natríum allt að 132 mg (5,8 mmól) í hverju glasi.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfs-/innrennslisstofn og leysir, lausn.

Duftið er hvítt eða fölgult og ídrægt, og lítur út sem auðmulið fast efni.

Leysirinn er tær og litlaus vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar í tilvikum blæðingar og til fyrirbyggjandi meðferðar fyrir aðgerð hjá sjúklingum með meðfædda fíbrínógenlækkun eða fíbrínógenþurrð ásamt blæðingarhneigð.

Viðbótarmeðferð við verulegri blæðingu sem ekki hefur tekist að stöðva hjá sjúklingum með áunna fíbrínógenlækkun meðan á skurðaðgerð stendur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja á meðferð undir yfirumsjón læknis með reynslu í meðferð storkukvilla.

Skammtar

Skömmtun og lengd uppþótarmeðferðar fer eftir alvarleika storkukvillans, staðsetningu og umfangi blæðingar og klínísku ástandi sjúklings.

Ákvarða skal gildi fíbrínógens (virkni) til þess að reikna út skömmtun fyrir hvern og einn og magn og tíðni gjafar með því að mæla reglulega gildi fíbrínógens í blóðvökva og hafa samfellt eftirlit með klínísku ástandi sjúklings og öðrum uppþótarmeðferðum sem notast er við.

Ef um er að ræða stóra skurðaðgerð skiptir meginmáli að hafa náíð eftirlit með uppbótarmeðferð með notkun storkuprófa.

1. Fyrirbyggjandi meðferð hjá sjúklingum með meðfædda fibrínógenlækkun eða fibrínógenþurrð ásamt blæðingarhneigð

Til að koma í veg fyrir mikla blæðingu við skurðaðgerð er mælt með fyrirbyggjandi meðferð til að auka gildi fibrínógens í 1 g/l og til að viðhalda því gildi þar til blæðingarstöðvun er tryggð og gildi er yfir 0,5 g/l þar til sár hafa gróið að fullu.

Ef um er að ræða skurðaðgerð eða meðferð við blæðingu skal reikna skammtinn út sem hér segir:

$$\text{Skammtur (mg/kg líkamsþyngdar)} = \frac{[\text{Markgildi (g/l)} - \text{mælt gildi (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l á mg/kg líkamsþyngdar)}}$$

Í framhaldinu skal aðlaga skömmtun (skammta og tíðni inndælinga) samkvæmt klínískri stöðu sjúklings og rannsóknaniðurstöðum.

Líffræðilegur helmingunartími fibrínógens er 3-4 dagar. Ef fibrínógenið er enn til staðar er venjulega ekki þörf á að endurtaka meðferð með manna fibrínógeni. Þar sem það safnast upp við endurtekna fyrirbyggjandi notkun skal ákvarða skammt og tíðni í samræmi við meðferðarmarkmið læknis fyrir tiltekinn sjúkling.

Börn

Ef um er að ræða skurðaðgerð eða meðferð í blæðingartilvikum skal reikna skammt fyrir unglunga út samkvæmt formúlunni sem lýst er fyrir fullorðna hér fyrir ofan, en reikna skal út skammt fyrir börn <12 ára samkvæmt eftirfarandi:

$$\text{Skammtur (mg/kg líkamsþyngdar)} = \frac{[\text{Markgildi (g/l)} - \text{mælt gildi (g/l)}]}{0,014 \text{ (g/l á mg/kg líkamsþyngdar)}}$$

Í framhaldinu skal aðlaga skömmtun samkvæmt klínísku ástandi sjúklings og rannsóknaniðurstöðum.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á Fibryga náðu ekki til sjúklinga 65 ára og eldri til þess að að skera úr um hvort svörun þeirra væri önnur en hjá yngri sjúklingum.

2. Meðferð við blæðingu

Blæðing hjá sjúklingum með meðfædda fibrínógenlækkun eða fibrínógenþurrð

Í blæðingartilvikum á að meðhöndla samkvæmt ofangreindum formúlum fyrir fullorðna/unglinga og börn, eftir því sem við á, þannig að ráðlagt markgildi fibrínógens 1 g/l í blóðvökva náist. Viðhalda skal þessu gildi þar til blæðingarstöðvun er tryggð.

Blæðing hjá sjúklingum með áunninn fibrínógenskort

Fullorðnir

Að öllu jöfnu skal gefa 1-2 g í upphafi og síðan fleiri innrennsli í kjölfarið eftir þörfum. Ef veruleg blæðing á sér stað, t.d. við stóra skurðaðgerð, getur þurft á meira magni (4-8 g) fibrínógens að halda.

Börn

Ákvarða skal skömmtun í samræmi við líkamsþyngd og klíníska þörf en hún er venjulega 20-30 mg/kg.

Lyfjagjöf

Innrennsli eða inndæling í bláæð.

Gefa á Fibryga hægt í bláæð, ráðlagður hámarkshraði er 5 ml á mínútu hjá sjúklingum með meðfædda fibrínógenlækkun eða fibrínógenþurrð og ráðlagður hámarkshraði er 10 ml á mínútu hjá sjúklingum með áunninn fibrínógenskort.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Segarek

Hætta er á segamyndun þegar sjúklingar sem eru annaðhvort með meðfæddan eða áunninn skort eru meðhöndlaðir með manna fibrínógeni, einkum ef um að ræða stóra skammta eða endurtekna skömmtun. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá manna fibrínógen hvað varðar teikn og einkenni segamyndunar.

Vega á hugsanlegan ávinning meðferðar með manna fibrínógeni við hættuna á fylgikvillum segareks hjá sjúklingum með sögu um kransæðasjúkdóm eða hjartadrep, sjúklingum með lifrarsjúkdóm, sjúklingum sem gangast undir aðgerð eða hafa nýlega gengist undir aðgerð, nýburum og sjúklingum í áhættu á segareki eða dreifðri blóðstorknun. Einnig skal gæta varúðar og veita náið eftirlit.

Við áunna fibrínógenlækkun er þéttni allra storkuþátta (ekki aðeins fibrínógens) og hemla lítil og því skal íhuga meðferð með blóðhlutum sem innihalda storkuþætti. Nauðsynlegt er að hafa náið eftirlit með storkukerfi.

Ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbrögð

Ef ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbrögð koma fram skal stöðva inndælingu/innrennsli tafarlaust. Ef ofnæmislost á sér stað skal hefja hefðbundna meðferð við losti.

Natríum innihald

Lyfið inniheldur allt að 132 mg af natríum í hverju glasi sem jafngildir 6,6% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Sjúklingar á natríumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

Öryggi með tilliti til veirusmits

Hefðbundnar aðgerðir til að koma í veg fyrir sýkingar vegna notkunar lyfja sem búin eru til úr blóði eða blóðvökva manna eru m.a. val á gjöfum, skimun hveurrar gjafar og blóðvökvasafna fyrir sértækum merkiefnum sýkinga og innbyggð skilvirk framleiðsluskref sem óvirkja/fjarlægja veirur. Þrátt fyrir þetta er ekki hægt að útiloka smit algjörlega við gjöf lyfja sem búin eru til úr blóði eða blóðvökva manna. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýjar veirur og aðra sjúkdómsvalda.

Þær aðgerðir sem eru viðhafðar eru taldar árangursríkar hvað varðar hjúpaðar veirur á borð við HIV, HBV og HCV og óhjúpuðu veiruna HAV. Þær aðgerðir sem eru viðhafðar vinna hugsanlega að takmörkuðu leyti gegn óhjúpuðum veirum á borð við parvóveiru B19. Sýking af völdum parvóveiru B19 getur reynst alvarleg hjá þunguðum konum (sýking hjá fósttri) og einstaklingum með ónæmisbrest eða aukna rauðkornamyndun (t.d. blóðlýsublóðleysi).

Íhuga skal viðeigandi bólusetningu (lifrabólgu A og B) hjá sjúklingum sem fá reglulega/endurtekna gjöf lyfja sem unnin eru úr blóðvökva manna.

Mótefnamyndun

Þegar um er að ræða uppbótarmeðferð með storkuþáttum vegna annars meðfædds skorts hefur orðið vart við mótefnaviðbrögð, en enn liggja engar upplýsingar fyrir um fibrínógenþykkni.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar milliverkanir fibrínógens úr mönnum við önnur lyf eru þekktar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi Fibryga til notkunar á meðgöngu hjá mönnum í klínískum samanburðarrannsóknum. Klínísk reynsla af lyfjum sem innihalda fibrínógen til meðferðar við fylgikvillum fæðinga benda ekki til skaðlegra áhrifa á meðgöngu eða heilsu fósturs eða nýbura. Dýrarránsóknir á æxlun hafa ekki verið gerðar með Fibryga (sjá kafla 5.3). Þar sem virka efnið er úr mönnum sundrast það á sama hátt og eigin prótein sjúklings. Ekki er búist við að þessir lífeðlisfræðilegu hlutar blóðs úr mönnum valdi skaðlegum áhrifum á æxlun eða fóstur.

Meta verður ávinninginn af notkun Fibryga á meðgöngu með tilliti til þess að klínísk reynsla af fibrínógenþykkni er fyrir hendi, en það vantar gögn úr klínískum samanburðarrannsóknum.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort Fibryga skilst út í brjóstamjólk. Efnið er hins vegar þess eðlis að ekki er gert ráð fyrir að það hafi áhrif á nýbura/ungbörn sem eru á brjósti.

Af þessum sökum þarf að taka ákvörðun um hvort veita skuli meðferð með Fibryga meðan á brjóstgjöf stendur að teknu tilliti til ávinnings af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferðinni fyrir konuna.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fibryga hefur engin áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Engar áreiðanlegar upplýsingar liggja fyrir um tíðni aukaverkana lyfsins í klínískum rannsóknum.

Í klínískum rannsóknum var tilkynnt um eftirfarandi aukaverkanir: sótthita, lyfjaútbrot, bláæðabólgu og segamyndun.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í tengslum við Fibryga og önnur þykkni sem innihalda fibrínógen:

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni*
Ónæmiskerfi	Ofnæmis- eða bráðafnæmisviðbrögð Húðviðbrögð	Tíðni ekki þekkt

MedDRA flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni*
Æðar	Segarek (þ.m.t. hjartadrep og lungnasegarek) (sjá kafla 4.4) Bláæðabólga með segamyndun	Tíðni ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hækkaður líkamshiti (sótthiti)	Tíðni ekki þekkt

*Tíðni ekki þekkt þar sem ekki er hægt að áætla hana út frá fyrirbyggjandi gögnum. Vægur sótthiti og húðviðbrögð komu fram í stökum tilvikum í klínískum rannsóknum. Ofnæmis- eða bráðaofnæmisviðbrögð, segarek (þ.m.t. hjartadrep og lungnasegarek) og bláæðabólga með segamyndun eru lyfjaflokkstengd áhrif (class effect).

Um öryggi varðandi smitefni, sjá kafla 4.4.

Börn

Öryggisgreining varðandi meðfæddan fibrínógenskort tók til tuttugu og sex sjúklinga á aldrinum 1 til <18 ára, en þar af voru 12 unglingar 12 til <18 ára, 8 börn 6 til <12 ára og 6 börn voru 1 til <6 ára. Heildaröryggi er eins hjá fullorðnum, unglungum og börnum. Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Fibryga hjá börnum með áunninn fibrínógenskort.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Til þess að koma í veg fyrir ofskömmun skal hafa reglulegt eftirlit með gildum fibrínógens í blóðvökva meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.2).

Ef ofskömmun á sér stað eykst hætta á fylgikvillum segareks.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: blæðingarlyf, fibrínógen, ATC-flokkur: B02BB01

Þegar trombín, virkjaður storkupáttur XIII (FXIIIa) og kalsíumjónir eru til staðar breytist manna fibrínógen (storkupáttur I) í stöðugan og teygjanlegan þrívíddarsega úr fibríni sem hefur blæðingarstöðvandi áhrif.

Gjöf fibrínógens úr mönnum hækkar gildi fibrínógens í blóðvökva og getur leiðrétt tímabundna röskun á blóðstorknun hjá sjúklingum með fibrínógenskort.

Í opinni, framsýnni, slembiraðaðri, tvíarma, stakskammta 2. stigs samanburðarrannsókn á lyfjahvörfum með víxlun hjá 22 sjúklingum með meðfæddan fibrínógenskort (fibrínógenþurrð) (sjá kafla 5.2) var einnig lagt mat á hámarksstífni sega (MCF, maximum clot firmness) sem staðgönguvíðmið hvað varðar verkun við blæðingarstöðvun (FORMA-01). Hámarksstífni sega var ákvörðuð með storkuritsprófi (ROTEM). Hjá hverjum sjúklingi var hámarksstífni sega ákvörðuð fyrir (í upphafi) og einni klst. eftir gjöf staks skammts af Fibryga. Gildi hámarksstífni sega voru mun hærri eftir gjöf Fibryga en í upphafi (sjá töflu hér að neðan).

Tafla 1: Hámarksstífni sega [mm] (meðferðarþýði) n=22

Tímupunktur	Meðaltal ± SD	Miðgildi (bil)
Fyrir innrennsli	0 ± 0	0 (0-0)
1 klst. eftir innrennsli	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0-16,0)
Meðaltalsbreyting (frumgreining)*	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0-16,0)

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

Framsýn, opin, fjölsetra 3. stigs rannsókn án samanburðar (FORMA-02) var gerð hjá 25 sjúklingum á aldrinum 12 til 54 ára (6 unglingar, 19 fullorðnir) með meðfæddan fíbrínógenskort (fíbrínógenþurrð og fíbrínógenlækkun). Þar á meðal meðferð í 89 blæðingartilvikum og í tengslum við 12 skurðaðgerðir. Vart varð við verulega breytingu á hámarksstífni sega frá upphafi samkvæmt mælingu með ROTEM prófi og gildum fíbrínógens í blóðvökva. Miðgildi skammtsins af Fibryga í hverju innrennsli til meðhöndlunar í blæðingartilvikum var 57,5 mg/kg og miðgildi heildarskammtsins var 59,4 mg/kg. Miðgildi heildarskammts af Fibryga við hverja skurðaðgerð var 85,8 mg/kg. Heildar blæðingarstöðvandi verkun var metin árangursrík (einkunnagjöf sem tilgreindi góða eða framúrskarandi verkun) í 98,9% tilvikum meðhöndlaðra blæðinga og 100% skurðaðgerða, samkvæmt óháðri matsnefnd sem notaði hlutlægt matskerfi.

Önnur framsýn, opin, fjölsetra 3. stigs rannsókn án samanburðar (FORMA-04) var gerð hjá 14 börnum með meðfæddan fíbrínógenskort (fíbrínógenþurrð og fíbrínógenlækkun) á aldrinum 1 til 10 ára (6 <6 ára og 8 á bilinu 6 til <12 ára). Þar á meðal meðferð í 10 blæðingartilvikum og í tengslum við 3 skurðaðgerðir, auk þess sem lyfjahlöndur voru rannsökuð eftir staka skammta. Vart varð við verulega breytingu á hámarksstífni sega frá upphafi samkvæmt mælingu með ROTEM prófi og gildum fíbrínógens í blóðvökva. Miðgildi skammtsins af Fibryga í hverju innrennsli til meðferðar í blæðingartilvikum var 70,2 mg/kg og miðgildi heildarskammtsins var 73,9 mg/kg. Miðgildi heildarskammts af Fibryga við hverja skurðaðgerð var 108 mg/kg. Heildar blæðingarstöðvandi verkun var metin árangursrík (einkunnagjöf sem tilgreindi góða eða framúrskarandi verkun) í tilvikum 100% meðhöndlaðra blæðinga og meðferðar í tengslum við skurðaðgerðir, samkvæmt óháðri matsnefnd sem notaði hlutlægt matskerfi.

Í framsýnu, slembiröðuðu samanburðarrannsókninni FORMA-05 voru blæðingarstöðvandi verkun og öryggi Fibryga rannsökuð í samanburði við kuldabotnfall (cryoprecipitate) sem uppruna fíbrínógenuppþótar hjá sjúklingum sem fá áunninn fíbrínógenskort við skurðaðgerð til minnkunar á æxlisvef vegna skínuslímhlaups sem er viðamikill illkynja sjúkdómur í kvið. Í rannsókninni tóku þátt 43 fullorðnir sjúklingar sem hluti af greiningarþýði sem var meðhöndlað samkvæmt rannsóknaráætlun (Per Protocol (PP) analysis set), 21 sjúklingur sem fékk meðferð með Fibryga og 22 sjúklingar sem fengu meðferð með kuldabotnfalli. Uppbótarmeðferð með fíbrínógeni var gefin fyrirfram meðan á aðgerð stóð (þ.e. eftir 60-90 mínútur í skurðaðgerð, þegar vart varð við verulegan blóðmissi, en áður en heildarblóðmissir náði 2 lítrum) í skömmtum sem námu 4 g af Fibryga eða 2 söfnum með 5 einingum af kuldabotnfalli, endurtekið eftir þörfum. Meðan á skurðaðgerð stóð í 7,8 ± 1,7 klst. voru 6,5 ± 3 g notuð af Fibryga (89 ± 39 mg/kg tvisvar í viku) og 4,1 ± 2,2 söfn með 5 einingum af kuldabotnfalli. Að miðgildi voru 1 eining og 0,5 einingar af rauðum blóðkornum gefnar sjúklingum sem fengu meðferð með Fibryga og kuldabotnfalli meðan á aðgerð stóð, í þessari röð, en 0 einingar af rauðum blóðkornum voru að miðgildi gefnar á fyrstu 24 klst. eftir aðgerð hjá báðum hópum (sjá töflu hér að neðan). Ferskur frosinn blóðvökvi eða blóðflagnapykkni var ekki gefið í rannsókninni. Blæðingarstöðvandi meðferð byggð á uppótarmeðferð með fíbrínógeni var talin árangursrík hvað varðar 100% skurðaðgerða í báðum hópum samkvæmt óháðri matsnefnd með hlutlægu matskerfi.

Tafla 2: Gjölf rauðra blóðkorna* [eininga] meðan á aðgerð stóð og fyrstu 24 klst. eftir aðgerð (þýði sem var meðhöndlað samkvæmt rannsóknaráætlun)

Tímarammi	Hópur sem fékk Fibryga (n=21) Miðgildi (bil)	Hópur sem fékk kuldabotnfall (n=22) Miðgildi (bil)
Meðan á aðgerð stóð	1 (0-4)	0,5 (0-5)

Fyrstu 24 klst. eftir aðgerð	0 (0-2)	0 (0-2)
------------------------------	---------	---------

*engar aðrar ósamgena blóðafurðir voru gefnar, svo sem ferskur frosinn blóðvökvi eða blóðflagnaþykkni

Börn

Fibryga var gefið 20 sjúklingum á aldrinum 1 til <18 ára til meðferðar við fibrínógenskort í tveimur klínískum rannsóknum (FORMA-02 og FORMA-04), þar af voru 6 unglíngar 12 til <18 ára, 8 börn voru 6 til <12 ára og 6 börn voru 1 til <6 ára. Blæðingarstöðvandi verkun var metin árangursrík í öllum blæðingartilvikum, samkvæmt óháðri matsnefnd sem notaði hlutlægt matskerfi (10 blæðingartilvik hjá unglíngum, 5 hjá börnum 6 til <12 ára og 5 hjá börnum 1 til <6 ára) og fyrirbyggjandi notkun var einnig metin árangursrík við 4 skurðarðgerðir sem framkvæmdar voru hjá þessum sjúklingum (1 hjá unglíngum og 3 hjá börnum 1 til <6 ára).

5.2 Lyfjahvörf

Manna fibrínógen er eðlilegur hluti af blóðvökva manna og virkar sem innrænt fibrínógen. Í blóðvökva er líffræðilegur helmingunartími fibrínógens 3–4 dagar. Fibryga er gefið í bláæð og er tafarlaust aðgengilegt í blóðvökva í þéttni til samræmis við gefinn skammt.

Í opinni, framsýnni, slembiraðaðri, tvíarma 2. stigs samanburðarrannsókn með víxlun hjá 22 sjúklingum með meðfæddan fibrínógenskort (fibrínógenþurrð), á aldursbilinu 12 til 53 ára (6 unglíngar, 16 fullorðnir) voru lyfjahvarfáfræðilegir eiginleikar staks skammts af Fibryga bornir saman við eiginleika annars markaðssetts þykkis með fibrínógeni hjá sömu sjúklingum (FORMA-01). Hver sjúklingur fékk stakan skammt sem nam 70 mg/kg í bláæð af Fibryga og samanburðarlyfinu. Blóðsýni voru tekin til að ákvarða virkni fibrínógens í upphafi og allt að 14 dögum eftir innrennslið. Samantekt á lyfjahvarfabreytum varðandi Fibryga hjá greiningarþýði sem var meðhöndlað samkvæmt rannsóknaráætlun (n=21) er að finna í töflunni hér að neðan.

Tafla 3: Lyfjahvarfabreytur (n=21) varðandi virkni fibrínógens (þýði sem var meðhöndlað samkvæmt rannsóknaráætlun*)

Breyta	Meðaltal ± SD	Bil
Helmingunartími [klst.]	75,9 ± 23,8	40,0–157,0
C _{max} [mg/dl]	139,0 ± 36,9	83,0–216,0
AUC _{norm} fyrir skammt sem nemur 70 mg/kg [mg*klst./ml]	113,7 ± 31,5	59,7–175,5
Úthreinsun [ml/klst./kg]	0,67 ± 0,2	0,4–1,2
Meðaldvalartími [klst.]	106,3 ± 30,9	58,7–205,5
Dreifingarrúmmál við jafnvægi [ml/kg]	70,2 ± 29,9	36,9–149,1

*Einn sjúklingur var ekki hluti af þýði sem var meðhöndlað samkvæmt rannsóknaráætlun þar sem hann fékk <90% af áætluðum skammti af Fibryga og samanburðarlyfinu

C_{max} = hámarksþéttni í blóðvökva; AUC_{norm} = flatarmál undir ferli leiðrétt í samræmi við gefinn skammt; SD = staðalfrávik

Stigvaxandi *in vivo* endurheimt (IVR) var ákvörðuð samkvæmt gildum sem voru fengin allt að 4 klst. eftir innrennsli. Miðgildi stigvaxandi *in vivo* endurheimtar var 1,8 mg/dl (bil, 1,08–2,62 mg/dl) aukning á mg/kg. Miðgildi stigvaxandi *in vivo* endurheimtar gefur til kynna að skammtur sem nemur 70 mg/kg auki blóðvökvapéttni fibrínógens hjá sjúklingi sem nemur u.þ.b. 125 mg/dl.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Enginn tölfræðilega marktækur munur var á virkni fibrínógens hjá körlum og konum.

Börn

Upplýsingar um lyfjahvörf hjá unglíngum frá 12 til innan við 18 ára voru fengnar í FORMA-02 rannsókninni. Í greiningunni á þýði sem var meðhöndlað samkvæmt rannsóknaráætlun kom fram lítill munur á helmingunartíma hjá unglíngum (n=5) samanborið við fullorðna

(n=16), sem nam $72,8 \pm 16,5$ klst. samanborið við $76,9 \pm 26,1$ klst., talið í sömu röð. Úthreinsun var nánast sú sama hjá aldurshópunum tveimur, þ.e. $0,68 \pm 0,18$ ml/klst./kg og $0,66 \pm 0,21$ ml/klst./kg, talið í sömu röð. Lyfjahvarfaeiginleikar Fibryga voru rannsakaðir frekar í FORMA-04 rannsókninni hjá 13 börnum yngri en 12 ára með meðfæddan fibrínógenskort (fibrínógenþurrð). Hver sjúklingur fékk stakan skammt í bláæð sem nam 70 mg/kg af Fibryga. Samantekt á lyfjahvarfabreytum fyrir Fibryga er að finna í töflunni hér fyrir neðan. Miðgildi stigvaxandi *in vivo* endurheimtar (IVR) var 1,4 mg/dl (bil, 1,3-2,1 mg/dl) aukning á mg/kg.

Tafla 4: Lyfjahvarfabreytur (n=13) varðandi virkni fibrínógens

Breyta	Miðgildi ± SD	Bil
Helmingunartími [klst.]*	$63,3 \pm 12,0$	45,6–91,6
C_{max} [mg/dl]	$107,2 \pm 16,8$	93,0–154,0
AUC _{norm} gildi fyrir skammt sem nemur 70 mg/kg [mg*klst./ml]*	$92,0 \pm 20,0$	69,7–134,2
Úthreinsun [ml/klst./kg]*	$0,8 \pm 0,2$	0,5–1,0
Meðaldvalartími [klst.]*	$88,0 \pm 16,8$	63,6–126,7
Dreifingarrúmmál við stöðugt ástand [ml/kg]*	$67,6 \pm 7,1$	52,8–76,8

*Reiknað út hjá 10 af hverjum 13 sjúklingum vegna ófullnægjandi fjölda mælanlegra gilda hjá 3 sjúklingum IVR = *n vivo* recovery; C_{max} = hámarksþéttni í blóðvökva; AUC_{norm} = flatarmál undir ferli, aðlagð gefnum skammti; SD = staðalfrávik

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sýnt hefur verið fram á öryggi Fibryga í nokkrum forklínískum rannsóknum á lyfjafræðilegu öryggi (áhrif á hjarta og æðar, hugsanleg segamyndandi áhrif) og rannsóknum á eiturverkunum (bráðar eiturverkanir, staðbundið þol). Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli þessara rannsókna. Í prófi á bláæðablóðstöðnun (Wessler prófi) reyndist Fibryga ekki valda segamyndun við skammta allt að 400 mg/kg líkamsþyngdar.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stofn

L-arginín hýdróklóríð
Glýsín
Natríumklóríð
Natríumsítrattvíhýdrat

Leysir

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika blandaðrar lausnar við notkun í 24 klst. við stofuhita (að hámarki 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið tafarlaust eftir blöndun. Ef lyfið er ekki notað tafarlaust eru geymslutími og ástand við notkun á ábyrgð notanda. Ekki má frysta blandaða lausn eða geyma hana í kæli. Flegja skal glösum sem hafa verið notuð að hluta til.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa. Geymið glasið í öskjunni til varnar gegn ljósi. Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hver pakkning inniheldur:

- 1 g af manna fíbrínógeni í 100 ml glasi úr litlausu gleri af gerð II Ph.Eur., sem er innsiglað með innrennslistappa (brómóbútýlgúmmí) og smelluloki úr áli
- 50 ml af leysi (vatn fyrir stungulyf) í 50 ml hettuglasi úr litlausu gleri af gerð II Ph.Eur., sem er innsiglað með innrennslistappa (halóbútýlgúmmí) og smelluloki úr áli
- 1 Octajet flutningsbúnað
- 1 agnasíu

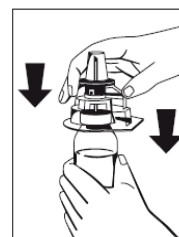
6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar leiðbeiningar

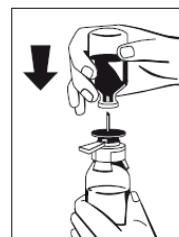
- Blönduð lausn á að vera nánast litlaus og örlítið ópallýsandi. Ekki skal nota lausnir sem eru gruggugar eða innihalda útfellingar.

Blöndun

1. Velgja skal bæði stofninn (Fibryga) og leysinn (vatn fyrir stungulyf) í órofnum ílátum að stofuhita. Viðhalda skal þessu hitastigi við blöndun. Ef vatnsbað er notað til að velgja lyfið þarf að gæta þess að vatn komist ekki í snertingu við gúmmítappana eða lokin á ílátunum. Hitastig vatnsbaðsins ætti ekki að vera hærra en +37°C.
2. Fjarlægja skal lokið af glasinu með stofninum (Fibryga) og af leysinum þannig að miðja innrennslistappans komi í ljós. Hreinsa skal gúmmítappana með sprittþurrku og leyfa skal gúmmítöppunum að þorna.
3. Fletta skal lokinu af ytri pakkningu Octajet flutningsbúnaðarins. Til að Octajet búnaðurinn haldist sæfður skal láta hann liggja áfram í glæru ytri umbúðunum.
4. Taka skal um Octajet sem enn er í ytri umbúðunum og hvolfa yfir glasið með stofninum (Fibryga) og staðsetja yfir miðju glassins með stofninum. Þrýsta skal Octajet (enn í ytri umbúðunum) niður á glasið þar til smellurnar læsast og plastnálin fyrir lyfið (litlaus) hefur stungist í gegnum tappann. Halda skal í glasið með stofninum og fjarlægja varlega ytri umbúðirnar af Octajet. Gæta skal þess að snerta ekki plastnálin fyrir vatnið (blá). Octajet á að vera vel fest á glasið með stofninum. (Mynd 1)
5. Halda skal glasinu með stofninum (Fibryga) þéttingsfast á sléttu yfirborði. Hvolfa á hettuglasinu með leysinum og staðsetja yfir miðja plastnálin fyrir vatnið. Þrýsta skal bláu plastnál Octajet þéttingsfast í gegnum gúmmítappann á hettuglasinu með leysinum. (Mynd 2)



Mynd 1

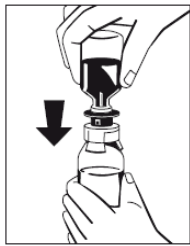


Mynd 2

6. Fjarlægja skal ytri hringinn (mynd 3) og þrýsta niður hettuglasinu með leysinum (mynd 4). Leysirinn mun renna inn í glasið með stofninum (Fibryga).



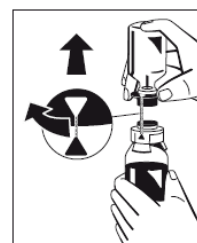
Mynd 3



Mynd 4

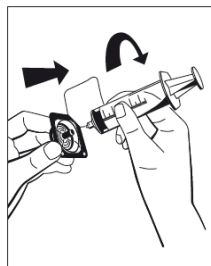
7. Þegar allur leysirinn hefur runnið niður skal þyrlla glasinu með lyfinu varlega þar til stofninn hefur alveg leyst upp. Ekki skal hrísta glasið, svo forðast megi froðumyndun. Stofninn ætti að leysast alveg upp á u.þ.b. 5 mínútum. Það ætti ekki að taka lengur en 30 mínútur að leysa upp stofninn. Ef stofninn er ekki uppleystur innan 30 mínútna skal fleygja lyfinu.

8. Snúa skal bláa tenginu á hettuglasinu með leysinum (hægt að snúa í báðar áttir) þannig að stöðuvísarnir mætast og fjarlægja tóma hettuglasið með leysinum ásamt bláu plastnálinni. (Mynd 5)

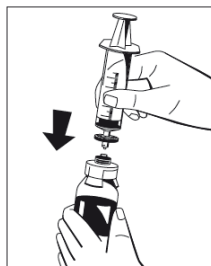


Mynd 5

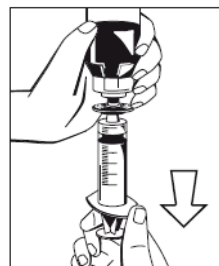
9. Festa skal sprautu við meðfylgjandi síu (mynd 6) og tengja síuna við Octajet Luer Lock tengið á glasinu með stofninum (mynd 7). Draga skal lausnina gegnum síuna og upp í sprautuna. (Mynd 8)



Mynd 6



Mynd 7



Mynd 8

10. Fjarlægja skal fylltu sprautuna af síunni og farga tóma glasinu.

Mælt er með að nota hefðbundið innrennslisett til að gefa blönduðu lausnina í bláæð við stofuhita.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Octapharma AB
112 75 Stockholm

Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/20/046/01

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 19. október 2020.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 20. desember 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

20. desember 2021.