



PRODUKTRESUMÉ

for

Riastap, pulver til injektions- og infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
27217

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Riastap

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Riastap er formuleret som et pulver til injektionsvæske eller infusionsvæske i et hætteglas, der indeholder 1 g humant fibrinogen.

Efter rekonstitution med 50 ml vand til injektionsvæsker er lægemidlets indhold af humant fibrinogen ca. 20 mg/ml.

Indholdet af koagulerbart fibrinogen bestemmes i henhold til forskriften i den europæiske farmakopé for humant fibrinogen.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:
Natrium op til 164 mg (7,1 mmol) pr. hætteglas.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver til injektions-/ infusionsvæske, opløsning.
Hvidt pulver

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Behandling af blødninger hos patienter med medfødt hypo- eller afibrinogenæmi med blødningstendens.

4.2 Dosering og administration
Behandlingen bør indledes under overvågning af en speciallæge med erfaring i koagulationsforstyrrelser.

Dosering

Dosis og varighed af substitutionsterapien afhænger af sygdommens sværhedsgrad, lokalisering og blødningens omfang samt af patientens kliniske tilstand.

Niveauet af (funktionelt) fibrinogen skal bestemmes med henblik på beregning af den individuelle dosis samt indgivelsesmængde og -hyppighed for den enkelte patient ved regelmæssig måling af fibrinogens plasmakoncentration og løbende monitoring af patientens kliniske tilstand og eventuelle andre substitutionsterapier.

Normalt ligger fibrinogens plasmakoncentration i området 1,5 – 4,5 g/l. Den kritiske plasmakoncentration er ca. 0,5 – 1,0 g/l, og under dette niveau kan der opstå blødninger. Ved større kirurgiske indgreb er det yderst vigtigt med præcis monitorering af substitutionsterapien ved hjælp af koagulationsanalyser.

Initialdosis

Hvis patientens fibrinogenværdi ikke foreligger, er den anbefalede dosis 70 mg/kg legemsvægt, som gives intravenøst.

Efterfølgende doser

Målniveau (1 g/l) ved mindre hændelser (f.eks. epistaxis, intramuskulær blødning eller menoragi) bør opretholdes i mindst tre dage. Målniveauet (1,5 g/l) ved større hændelser (f.eks. hovedtraume eller intrakraniell blødning) bør opretholdes i syv dage.

$$\text{Fibrinogendosis (mg/kg legemsvægt)} = \frac{[\text{målniveau (g/l)} - \text{målt koncentration (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l pr. mg/kg legemsvægt)}}$$

Pædiatrisk population

Der foreligger begrænsede data fra kliniske forsøg om dosering af Riastap til børn. Baseret på disse forsøg samt på længere tids klinisk erfaring med fibrinogenpræparater er dosis-anbefalingerne for behandling af børn de samme som for voksne.

Administration

Intravenøs infusion eller injektion.

Riastap skal rekonstitueres før brug – se pkt. 6.6. Den rekonstituerede opløsning bør opvarmes til stue- eller legemstemperatur før indgivelse, hvorefter den injiceres eller infunderes langsomt i et tempo, som er behageligt for patienten. Injektions- eller infusionshastigheden må ikke overstige omkring 5 ml/minut.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Når patienter med medfødt fibrinogenmangel behandles med humant fibrinogenkoncentrat, indebærer det en risiko for trombose – især ved høje eller gentagne doser. Patienter, der får humant fibrinogenkoncentrat, bør observeres nøje for trombozesymptomer.

Hos patienter med koronar hjertesygdom eller myokardieinfarkt i anamnesen, patienter med leversygdom, peri- eller postoperative patienter, nyfødte eller patienter med risiko for

tromboemboliske hændelser eller dissemineret intravaskulær koagulation bør den potentielle terapeutiske fordel ved humant plasmafibrinogenkoncentrat afvejes mod risikoen for tromboemboliske komplikationer. Forsigtighed og tæt monitorering tilrådes.

Injektionen/infusionen skal stoppes omgående i tilfælde af allergiske eller anafylaktoide reaktioner. I tilfælde af anafylaktisk shock indledes gældende medicinsk shockbehandling.

Der er set antistofreaktioner i forbindelse med substitutionsterapi med koagulationsfaktorer mod andre medfødte koagulationsforstyrrelser, men aktuelt foreligger der ingen data for fibrinogen.

Riastap indeholder op til 164 mg (7,1 mmol) natrium pr. hætteglas. Det svarer til, at patienten får 11,5 mg (0,5 mmol) natrium pr. kg legemsvægt ved anvendelse af den anbefalede startdosis på 70 mg/kg legemsvægt. Patienter på diæt med kontrolleret natriumindhold bør tage højde for dette.

Virussikkerhed

Standardmetoder til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler tilberedt ud fra humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af enkeltdonationer og plasmapools for specifikke markører for infektion samt inklusion af effektive metoder som led i fremstillingen til inaktivering/fjernelse af virus. Til trods herfor kan muligheden for overførsel af infektionskilder ikke fuldstændig udelukkes ved administration af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma. Det gælder også for ukendte eller nyttilkomne vira og andre patogener.

Forholdsreglerne anses for at være effektive overfor indkapslede vira såsom HIV, HBV og HCV og den uindkapslede virus HAV.

Forholdsreglerne kan være af begrænset værdi mod uindkapslede vira så som parvovirus B19.

En infektion med parvovirus B19 kan være alvorlig hos gravide kvinder (føtal infektion) og hos personer med immundefekt eller med øget erythropoiese (fx hæmolytisk anæmi).

Det bør generelt overvejes at give patienter, der regelmæssigt eller gentagne gange skal have præparater udvundet af humant plasma, relevante vaccinationer (hepatitis A og hepatitis B).

Det anbefales kraftigt at notere batchnummer og produktnavn, hver gang Riastap administreres til en patient, for at kunne følge koblingen mellem patienten og det pågældende batch.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke set interaktion mellem humant plasmafibrinogenkoncentrat og andre lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet:

Der er ikke udført dyreforsøg med Riastap til undersøgelse af reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Eftersom det aktive stof er af human oprindelse, kataboliseres det på samme måde som patientens eget protein. Disse fysiologiske bestanddele af humant blod forventes ikke at have skadelige virkninger, hvad angår reproduktions- eller føtal toksicitet.

Sikkerheden ved anvendelse af Riastap til gravide kvinder er ikke klarlagt i kontrollerede kliniske forsøg.

Kliniske erfaringer med fibrinogenkoncentrat til behandling af fødselskomplikationer tyder på, at der ikke er grund til at forvente skadelige virkninger på graviditetens eller fostrets udvikling eller på den postnatale udvikling.

Amning

Det er ukendt, om Riastap udskilles i human mælk. Riastap er ikke blevet undersøgt i kliniske forsøg med kvinder, der ammer.

Det kan derfor ikke udelukkes, at der foreligger en risiko for det ammede barn. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Riastap seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen data om fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Riastap påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabel over bivirkninger (ADR'er)

Tabellen giver en samlet oversigt over de bivirkninger, der er identificeret i kliniske studier og i forbindelse med erfaringen efter markedsføringen. De hyppigheder, der er angivet i tabellen, er baseret på samlede analyser fra to virksomhedssponsorerede, placebokontrollerede kliniske studier, der er udført i forbindelse med aortakirurgi med eller uden andre kirurgiske procedurer [BI3023-2002 (N=61) og BI3023_3002 (N=152)] i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$). Spontane bivirkningsindberetninger efter markedsføringen er angivet med hyppigheden 'ikke kendt'.

Set i lyset af det faktum, at disse studier kun blev udført i en meget snæver population med aortakirurgi, afspejler de observerede bivirkningshyppigheder i disse studier ikke nødvendigvis de hyppigheder, der ses i klinisk praksis, og hyppighederne ved klinisk brug uden for den studerede indikation kendes ikke.

MedDRA Systemorganklasse	Bivirkninger	Hyppighed (I forbindelse med
--------------------------	--------------	------------------------------

		aortakirurgi med eller uden andre kirurgiske procedurer)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi	Meget almindelig
Immunsystemet	Anafylaktiske reaktioner (inklusive anafylaktisk shock)	Ikke almindelig
	Allergiske reaktioner (inklusive generaliseret urticaria, udslæt, dyspnø, takykardi, kvalme, opkastning, kulderystelser, pyreksi, brystsmerte, hoste, blodtryksfald)	Ikke kendt
Vaskulære sygdomme	Tromboemboliske hændelser* (se pkt. 4.4)	Almindelig**

* Enkelstående tilfælde har været fatale

** Baseret på resultaterne fra to kliniske studier (aortakirurgi med eller uden andre kirurgiske procedurer), den samlede incidensrate for tromboemboliske hændelser var lavere hos de forsøgsdeltagere, der fik fibrinogenbehandling (N=8; 7,4 %), end hos dem, der fik placebo (N=11; 10,4 %).

Sikkerhed vedrørende overførsel af infektiøse stoffer, se pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

For at undgå overdosering skal plasmakoncentrationen af fibrinogen kontrolleres regelmæssigt under behandlingen (se pkt. 4.2).

I tilfælde af overdosering øges risikoen for udvikling af tromboemboliske komplikationer.

4.10 Udlevering

BEGR

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: B02BB01

Hæmostatika, humant fibrinogen

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Når humant fibrinogen (koagulationsfaktor I) forekommer i blodet sammen med trombin, aktiveret koagulationsfaktor XIII (F XIIIa) og calcium-ioner, konverteres det til en stabil og elastisk tredimensionel hæmostatisk fibrinprop.

Ved administration af humant fibrinogenkoncentrat øges plasmakoncentrationen af fibrinogen, og derved afhjælpes manglende koagulationsevne midlertidigt hos patienter med fibrinogenmangel.

I det pivotale fase II-forsøg evalueredes farmakokinetikken efter en enkelt dosis (se pkt. 5.2), og desuden fremgik effektdata påvist for surrogatendepunktet maksimal koagelstabilitet (MCF) og sikkerhedsdata.

For hver deltager bestemtes maksimal koagelstabilitet før (baseline) og en time efter indgift af en enkelt dosis Riastap på 70 mg/kg legemsvægt. Det fremgik, at Riastap effektivt øgede koagelstabiliteten hos patienter med medfødt fibrinogenmangel (afibrinogenæmi) målt ved tromboelastometri. Den hæmostatiske effekt ved akutte blødningsepisoder og dens sammenhæng med MCF søges bekræftet i et forsøg efter markedsføring.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Humant fibrinogen er en normal komponent i humant plasma, og det fungerer som endogent fibrinogen. I plasma er fibrinogens biologiske halveringstid 3-4 dage. Hvad angår nedbrydning, reagerer Riastap som endogent fibrinogen.

Lægemidlet indgives intravenøst og er umiddelbart tilgængeligt i en plasmakoncentration svarende til den indgivne dosis.

I et farmakokinetisk forsøg evalueredes farmakokinetikken før og efter administration af en enkelt dosis humant fibrinogenkoncentrat hos forsøgspersoner med afibrinogenæmi. I dette prospektive, åbne, ukontrollerede multicenterforsøg deltog 5 kvinder og 10 mænd i alderen 8-61 år (2 børn, 3 unge, 10 voksne). Den mediane dosis var 77,0 mg/kg legemsvægt (76,6 - 77,4 mg/kg).

Der indsamledes blodprøver fra 15 deltagere (14 målelige) for at bestemme fibrinogenaktiviteten ved baseline og indtil 14 dage efter infusionens afslutning. Desuden blev gradvist stigende in vivo-bedring (IVR), defineret som den maksimale stigning i fibrinogens plasmakoncentration pr. indgivet mg/kg legemsvægt, bestemt ud fra værdier målt indtil 4 timer efter infusionen. Den mediane inkrementelle in vivo-bedring var 1,7 (interval 1,30-2,73) mg/dl pr. mg/kg legemsvægt. Tabellen nedenfor viser de farmakokinetiske resultater.

Farmakokinetiske resultater for fibrinogenaktivitet

Parameter (n=14)	Middel ± SD	Median (interval)
$t_{1/2}$ [h]	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 doser på 70 mg/kg [h•mg/ml]	124,3 ± 24,16	126,8 (81,73-156,40)
Ekstrapolateret del af AUC [%]	8,4 ± 1,72	7,8 (6,13-12,14)
Cl [ml/h/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 pr. mg/kg legems-vægt]	1,8 ± 0,35	1,7 (1,30-2,73)

$t_{1/2}$ = terminal halveringstid ved elimination

h = timer

C_{max} = maksimal koncentration i løbet af 4 timer

AUC = areal under kurven

Cl = clearance

MRT = *mean residence time*

V_{ss} = fordelingsvolumen ved steady state

SD = standardafvigelse

IVR = in vivo-bedring

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af toksicitet efter en enkelt dosis og sikkerhedsfarmakologi.

Prækliniske studier med administration af gentagne doser (kronisk toksicitet, karcinogenicitet og mutagenicitet) kan ikke med rimelighed udføres i konventionelle dyremodeller, da der udvikles antistoffer efter administration af heterologe humane proteiner.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Humant albumin

L-argininhydrochlorid

Natriumhydroxid (til justering af pH)

Natriumchlorid

Natriumcitrat.

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler, infusionsvæsker eller solvenser end dem, der er anført under pkt. 6.6. Det anbefales at anvende et almindeligt infusions sæt til intravenøs administration af den rekonstituerede opløsning ved stuetemperatur.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

Kemisk og fysisk stabilitet af det rekonstituerede lægemiddel er dokumenteret i 8 timer ved stuetemperatur (ikke over 25°C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemidlet bruges umiddelbart efter rekonstitutionen. Hvis det rekonstituerede lægemiddel ikke anvendes med det samme, må det højst opbevares i 8 timer ved stuetemperatur (ikke over 25°C). Det rekonstituerede lægemiddel må ikke opbevares i køleskab.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab ved 2°C - 8°C. Må ikke nedfryses. Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af farveløst glas, Ph. Eur. type II-glas, forsejlet med en latex-fri prop (bromobutylgummi), plombering af aluminium og en plastskive.

Pakning med 1 g (figur 1)

1. Et hætteglas indeholder 1 g humant fibrinogen.
2. Filter: Pall® sprøjtefilter
3. Optrækningsspike: Mini-Spike® optrækningsspike



Figur 1

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generel vejledning

- Pulveret skal rekonstitueres og udtrækkes fra hætteglasset under aseptiske betingelser.
- Efter tilberedning skal opløsningen kontrolleres visuelt for partikelindhold og misfarvning, før den indgives.
- Den rekonstituerede opløsning skal være næsten farveløs til gullig, klar til let opaliserende og med neutral pH. Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller indeholder bundfald.

Rekonstitution

- Opvarm både solvens og pulver i uåbnede hætteglas til stue- eller kropstemperatur (ikke over 37°C).

- Rekonstituer opløsningen ved at opløse pulveret i vand til injektionsvæsker (50 ml, ikke vedlagt).
- Vask hænder, eller tag handsker på inden rekonstitution af præparatet.
- Tag låget af hætteglasset med Riastap, så den centrale del af infusionsproppen blotlægges.
- Rens proppen med en aseptisk opløsning og lad den tørre.
- Overfør solvensen til hætteglasset ved hjælp af egnet overførselsudstyr. Sørg for, at al pulveret gennemvædes.
- Vip forsigtigt hætteglasset, indtil pulveret er opløst, og opløsningen er klar til brug. Hætteglasset må ikke rystes kraftigt, så der dannes skum. Efter 15 minutter (normalt 5-10 minutter) skulle pulveret være helt opløst.
- Åbn blisterpakningen af plast, der indeholder optrækningsspiken (Mini-Spike[®] optrækningsspike), der følger med Riastap (figur 2).



Figur 2

- Tag den medfølgende optrækningsspike ud, og sæt den i proppen på hætteglasset med det rekonstituerede præparat (figur 3).



Figur 3

- Efter indføring af optrækningsspiken fjernes hættens. Undlad at berøre den blotlagte overflade efter fjernelse af hættens.
- Åbn blisterpakningen med filteret (Pall[®] sprøjtefilter), der følger med Riastap (figur 4).



Figur 4

- Skru sprøjten på filteret (figur 5).



Figur 5

- Skru sprøjten med påsat filter på optrækningsspiken (figur 6).



Figur 6

- Træk det rekonstituerede præparat op i sprøjten (figur 7).



Figur 7

- Når det er gjort, skal **filteret, optrækningsspiken og det tomme hætteglas fjernes fra sprøjten** og bortskaffes på behørig vis, hvorefter præparatet indgives som sædvanlig.
- Efter rekonstitution skal Riastap indgives med det samme som injektion / infusion via en separat infusionsslange.
- Undgå, at der kommer blod op i sprøjter med lægemidlet.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Tyskland

Repræsentant

CSL Behring AB
Berga Backe 2
P.O.Box 712
182 17 Danderyd

Sverige

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
46787
- 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**
26. august 2010
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
18. juni 2020