

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Fibryga 1g prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Fibrinogen, ljudski.

Jedna bočica Fibryge sadrži 1 g ljudskog fibrinogena. Nakon rekonstitucije s 50 ml vode za injekciju Fibryga sadrži približno 20 mg/ml ljudskog fibrinogena.

Sadržaj zgrušavajućeg proteina je određen sukladno Europskoj farmakopeji za ljudski fibrinogen.

Proizvedeno iz ljudske plazme.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: do 132 mg natrija (5,8 mmol) po bočici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju.

Prašak je bijela do blijedo žuta, higroskopna, rastresita tvar.

Otapalo je bistra i bezbojna tekućina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

- Liječenje epizoda krvarenja i perioperativna profilaksa krvarenja u bolesnika s urođenom hipo- ili afibrinogenemijom uz sklonost krvarenju.
- Kao komplementarna terapija tijekom kirurške intervencije za zbrinjavanje nekontroliranog teškog krvarenja u bolesnika sa stečenom hipofibrinogenemijom.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja zgrušavanja krvi.

#### Doziranje

Doziranje i trajanje supstitucijske terapije ovise o težini poremećaja, mjestu i količini krvarenja te o kliničkom stanju bolesnika.

Za izračun individualnog doziranja potrebno je odrediti razinu (funkcionalnog) fibrinogena, a dozu i učestalost primjene potrebno je odrediti za svakog pojedinog bolesnika na temelju redovitog mjerenja razine fibrinogena u plazmi i kontinuiranog praćenja kliničkog stanja bolesnika i drugih primijenjenih nadomjesnih terapija.

U slučaju velikih kirurških zahvata od ključne je važnosti precizno praćenje nadomjesne terapije

pomoću testova koagulacije.

## 1. Profilaksa u bolesnika s kongenitalnom hipo- ili afibrinogenemijom i poznatom sklonošću krvarenju.

Za sprječavanje izraženog krvarenja tijekom kirurških zahvata preporučuje se profilaktičko liječenje s ciljem podizanja razine fibrinogena na 1 g/l i održavanja fibrinogena na toj razini dok se ne osigura hemostaza te iznad 0,5 g/l dok rana ne zacijeli.

U slučaju kirurškog zahvata ili liječenja epizode krvarenja, dozu je potrebno izračunati kako slijedi:

$$\text{doza (mg/kg tjelesne težine)} = \frac{[\text{ciljana razina (g/l)} - \text{izmjerena razina (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l na mg/kg tjelesne težine)}}$$

Daljnje doziranje (doze i učestalost injekcija) potrebno je prilagoditi na temelju kliničkog stanja bolesnika i laboratorijskih nalaza.

Biološko poluvrijeme eliminacije fibrinogena iznosi 3-4 dana. Stoga, u odsustvu potrošnje, obično nije potrebno ponoviti liječenje ljudskim fibrinogenom. Uzimajući u obzir nakupljanje do kojeg dolazi u slučaju ponovljene primjene radi profilakse, dozu i učestalost je potrebno odrediti sukladno terapijskim ciljevima koje liječnik želi postići za pojedinog bolesnika.

### **Pedijatrijski bolesnici**

U slučaju kirurškog zahvata ili liječenja epizode krvarenja, dozu u adolescenata treba izračunati prema gore opisanoj formuli za odrasle, dok se doza u djece mlađe od 12 godina izračunava na sljedeći način:

$$\text{doza (mg/kg tjelesne težine)} = \frac{[\text{ciljna razina (g/l)} - \text{izmjerena razina (g/l)}]}{0,014 \text{ (g/l na mg/kg tjelesne težine)}}$$

Naknadno doziranje treba prilagoditi na temelju kliničkog statusa bolesnika i laboratorijskih rezultata.

### **Stariji bolesnici**

Klinička ispitivanja Fibryge nisu uključivala bolesnike u dobi od 65 godina i starije te za njih ne postoje uvjerljivi dokazi reagiraju li drugačije u odnosu na mlađe bolesnike.

## 2. Liječenje krvarenja

### **Krvarenje u bolesnika s kongenitalnom hipo- ili afibrinogenemijom**

Epizode krvarenja potrebno je liječiti prema gornjim formulama za odrasle/adolescente, odnosno djecu, do postizanja preporučene ciljane razine fibrinogena u plazmi od 1 g/l. Ovu razinu je potrebno održavati dok se ne osigura hemostaza.

### **Krvarenje u bolesnika sa stečenom deficijencijom fibrinogena**

#### *Odrasli*

Općenito se na početku primjenjuje 1-2 g uz naknadne infuzije prema potrebi. U slučaju teškog krvarenja, npr. veliki kirurški zahvat, mogu biti potrebne i veće količine (4-8 g) fibrinogena.

#### *Pedijatrijski bolesnici*

Doziranje je potrebno odrediti sukladno tjelesnoj težini i kliničkoj slici, ali obično iznosi 20-30 mg/kg.

### **Način primjene**

Intravenska infuzija ili injekcija.

Fibrygu je potrebno sporo primjenjivati, intravenski, pri preporučenoj maksimalnoj brzini od 5 ml u minuti za bolesnike s kongenitalnom hipo- ili afibrinogenemijom i pri preporučenoj maksimalnoj

brzini od 10 ml u minuti za bolesnike sa stečenom deficijencijom fibrinogena.  
Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### *Sljedivost*

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### *Tromboembolija*

Kada se bolesnici, bilo s kongenitalnom ili sa stečenom deficijencijom, liječe ljudskim fibrinogenom, osobito ako se primjenjuje visoka doza ili ponovljeno doziranje, postoji rizik od tromboze. U bolesnika koji primaju ljudski fibrinogen potrebno je pažljivo pratiti javljaju li se znakovi ili simptomi tromboze.

Potencijalnu korist liječenja fibrinogenom iz ljudske plazme potrebno je pažljivo procijeniti u odnosu na rizik od tromboembolijskih komplikacija u bolesnika s koronarnim bolestima srca ili infarktomiokarda u anamnezi, u bolesnika s bolestima jetre, u peri- ili postoperativnih bolesnika, u novorođenčadi ili u bolesnika s rizikom od tromboembolijskih događaja ili diseminirane intravaskularne koagulacije. U ovim slučajevima potreban je oprez i pažljivo praćenje. Stečena hipofibrinogenemija je povezana s niskim koncentracijama svih koagulacijskih faktora u plazmi (ne samo fibrinogena) kao i inhibitora, te je potrebno razmotriti liječenje krvnim pripravcima koji sadrže koagulacijske faktore. Potrebno je pažljivo praćenje sustava koagulacije.

#### *Alergijske reakcije ili reakcije anafilaktičkog tipa*

Ako se jave alergijske reakcije ili reakcije anafilaktičkog tipa, potrebno je odmah zaustaviti davanje injekcije/infuzije. U slučaju anafilaktičkog šoka, potrebno je primijeniti tehnike medicinskog liječenja šoka.

#### *Sadržaj natrija*

Ovaj lijek sadrži do 132 mg natrija po bočici, što odgovara 6,6% maksimalnog dnevnog unosa natrija od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu. To se moraju uzeti u obzir kod bolesnika na prehrani s niskim udjelom natrija.

#### *Sigurnost od virusa*

Standardne mjere za sprječavanje infekcija kod primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir darivatelja, probir pojedinačnih donacija i pool-ova plazme na specifične markere infekcije i uključivanje djelotvornih proizvodnih koraka za inaktivaciju / uklanjanje virusa.

Unatoč tome, kada se primjenjuju lijekovi proizvedeni iz ljudske krvi ili plazme, ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agenasa. To se također odnosi na nepoznate ili tek otkrivene viruse i druge patogene.

Poduzete mjere smatraju se djelotvornima za viruse s ovojnicom poput HIV-a, HBV-a i HCV-a te za viruse bez ovojnice (HAV). Poduzete mjere mogu imati ograničeno djelovanje protiv virusa bez ovojnice poput parvovirusa B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna za trudnice (fetalna infekcija) i za osobe s imunodeficijencijom ili povećanom eritropoezom (npr. hemolitička anemija).

Potrebno je razmotriti prikladno cijepljenje (hepatitis A i B) u bolesnika kod kojih se redovito/ponovljeno primjenjuju pripravci proizvedeni iz ljudske plazme.

## Imunogeničnost

U slučaju zamjenske terapije s koagulacijskim faktorima u drugim urođenim deficijencijama, opažene su reakcije protutijela, ali trenutno takvi podaci ne postoje s koncentratom fibrinogena.

### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu poznate interakcije između lijekova koji sadrže ljudski fibrinogen i drugih lijekova.

### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

#### Trudnoća

Sigurnost primjene Fibryge u trudnica nije utvrđena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Kliničko iskustvo u liječenju opstetričkih komplikacija lijekovima koji sadrže fibrinogen ukazuje da se ne očekuju štetni učinci na tijek trudnoće ili zdravlje fetusa ili novorođenčeta. Ispitivanja reprodukcije na životinjama nisu provedena s lijekom Fibryga (vidjeti dio 5.3). Budući da je djelatna tvar ljudskog porijekla, katabolizira se na isti način kao i ljudski (bolesnikovi) proteini. Za ove fiziološke sastojke ljudske krvi ne očekuje se utjecaj na reprodukciju ili na fetus.

Korist primjene Fibryge tijekom trudnoće mora se procijeniti uzimajući u obzir dostupno kliničko iskustvo s koncentratima fibrinogena, iako nedostaju podaci iz kontroliranih kliničkih ispitivanja.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Fibryga u majčino mlijeko. Međutim, zbog prirode tvari, ne očekuju se učinci na novorođenčad/dojenčad. Stoga se mora procijeniti da li je lijek Fibryga indiciran tijekom dojenja, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete u odnosu na korist terapije za majku.

#### Plodnost

Nisu dostupni podaci o utjecaju na plodnost.

### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Fibryga ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### 4.8 Nuspojave

#### Sažetak sigurnosnog profila

Ne postoje pouzdani podaci o učestalosti nuspojava iz kliničkih ispitivanja s ovim lijekom.

U kliničkim ispitivanjima prijavljene su sljedeće nuspojave: pireksija, kožne promjene uzrokovane lijekom, flebitis i tromboza.

Sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom primjene Fibryge i drugih koncentrata fibrinogena:

<i>MedDRA klasifikacija organskih sustava</i>	<i>Nuspojave</i>	<i>Učestalost*</i>
Poremećaji imunološkog sustava	Alergijske reakcije ili reakcije anafilaktičkog tipa  Reakcije na koži	Nepoznato
Krvožilni poremećaji	Tromboembolijske epizode (uključujući infarkt miokarda i plućnu emboliju) (vidjeti dio 4.4)  Tromboflebitis	Nepoznato

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Povišena tjelesna temperatura (pireksija)	Nepoznato
---	---	-----------

\*Učestalost je nepoznata jer se nije mogla izračunati iz dostupnih podataka. Blaga pireksija i kožna reakcija bile su pojedinačne pojave tijekom kliničkih ispitivanja. Alergijske ili anafilaktičke reakcije, tromboembolijske epizode (uključujući infarkt miokarda i plućnu emboliju) i tromboflebitis su nuspojave povezane s ovom grupom lijekova.

Za sigurnost u pogledu prijenosnih agenasa, vidjeti dio 4.4.

#### Pedijatrijska populacija

Dvadeset šest bolesnika u dobi od 1 do 18 godina bili su uključeni u sigurnosnu analizu za urođenu deficijenciju fibrinogena i to: 12 adolescenata u dobi od 12 do <18 godina, 8 djece u dobi od 6 do <12 godina starosti i 6 djece u dobi od 1 do <6 godina starosti.

Cjelokupni sigurnosni profil ne razlikuje se između odraslih, adolescenata i djece.

Ne postoje podaci o primjeni Fibryge u pedijatrijskih bolesnika sa stečenom deficijencijom fibrinogena.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava; navedenog u [Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Radi izbjegavanja predoziranja, tijekom terapije je indicirano redovito praćenje razine fibrinogena u plazmi (vidjeti dio 4.2).

U slučaju predoziranja povećava se rizik od razvoja tromboembolijskih komplikacija.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

**Farmakoterapijska skupina:** antihemoragici, fibrinogen, ATK oznaka: B02BB01

Ljudski fibrinogen (koagulacijski faktor I) u prisutnosti trombina, aktiviranog koagulacijskog faktora XIII (FXIIIa) i kalcijevih iona pretvara se u stabilan i elastičan, trodimenzionalni, fibrinski, hemostatski ugrušak.

Primjena ljudskog fibrinogena omogućuje povećanje razine fibrinogena u plazmi i može privremeno korigirati koagulacijski defekt u bolesnika s deficijencijom fibrinogena.

Otvoreno, prospektivno, randomizirano, kontrolirano, križno (*cross-over*) ispitivanje faze II farmakokinetike pojedinačnih doza u dvije skupine provedeno je u 22 bolesnika s kongenitalnom deficijencijom fibrinogena (afibrinogenemijom) (vidjeti dio 5.2) i također je ocijenilo maksimalnu čvrstoću ugruška (engl. maximum clot firmness, MCF) kao surogatni marker za hemostatsku djelotvornost (FORMA-01). MCF je određen pretragom tromboelastometrijom (ROTEM). Za svakog bolesnika, MCF je određen prije (početna vrijednost) i jedan sat nakon primjene jednokratne doze Fibryge. Vrijednosti MCF-a bile su značajno više nakon primjene Fibryge u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti tablicu u nastavku).

**Tablica 1: Maksimalna čvrstoća ugruška MCF [mm] (ITT populacija) n=22**

Vremenska točka	Srednja vrijednosti ± SD	Medijan (raspon)
prije infuzije	0 ± 0	0 (0-0)
1 sat nakon infuzije	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0-16,0)
Srednja promjena (primarna analiza)*	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0-16,0)

MCF = maksimalna čvrstoća ugruška (*engl. maximum clot firmness*); ITT = namjera liječenja (*engl. intention-to-treat*).

\*p < 0,0001 (95% interval pouzdanosti 8,37; 10,99)

Prospektivno, otvoreno, nekontrolirano, multicentrično ispitivanje faze 3 (FORMA-02) provedeno je u 25 bolesnika s kongenitalnom deficijencijom fibrinogena (afibrinogenemija i hipofibrinogenemija), u dobi od 12 do 54 godine (6 adolescenata, 19 odraslih). Ispitivanje je uključivalo liječenje 89 epizoda krvarenja te liječenje tijekom 12 kirurških zahvata. Test ROTEM i mjerenje razine fibrinogena u plazmi pokazali su značajnu promjenu MCF-a u odnosu na početnu vrijednost. Srednja vrijednost doze Fibryge po infuziji za liječenje epizoda krvarenja bila je 57,5 mg/kg, a srednja vrijednost ukupne doze 59,4 mg / kg. Srednja vrijednost ukupne doze Fibryge po kirurškom zahvatu bila je 85,5 mg/kg. Neovisno prosudbeno povjerenstvo je, primjenom objektivnog sustava bodovanja, ocijenilo ukupnu hemostatsku učinkovitost kao uspješnu (s dobrom ili izvrsnom djelotvornošću) za 98,9% liječenih epizoda krvarenja i za 100% liječenja tijekom kirurških zahvata.

Još jedno prospektivno, otvoreno, nekontrolirano, multicentrično ispitivanje faze 3 (FORMA-04) provedeno je kod 14 djece s urođenim nedostatkom fibrinogena (afibrinogenemija i hipofibrinogenemija), u dobi od 1 do 10 godina starosti (6 djece mlađe od 6 godina i 8 djece između 6 i <12 godina starosti). Ispitivanje je uključivalo liječenje 10 epizoda krvarenja i liječenje tijekom 3 kirurška zahvata, kao i farmakokinetiku pojedinačnih doza. Došlo je do značajne promjene u odnosu na početnu vrijednost u MCF-u mjerenom ROTEM-om i razinama fibrinogena u plazmi. Srednja doza Fibryge po infuziji za liječenje epizoda krvarenja bila je 70,2 mg/kg, a srednja vrijednost ukupne doze 73,9 mg/kg. Srednja vrijednost ukupne doze Fibryge po kirurškom zahvatu bila je 108 mg/kg. Neovisno prosudbeno povjerenstvo je, primjenom objektivnog sustava bodovanja ocijenilo ukupnu hemostatsku učinkovitost kao uspješnu (ocjena dobre ili izvrsne djelotvornosti) za 100% liječenih epizoda krvarenja i kirurških zahvata.

Prospektivno, randomizirano, kontrolirano ispitivanje FORMA-05 istražilo je hemostatsku djelotvornost i sigurnost primjene Fibryge u usporedbi s krioprecipitatom kao nadomjesnim izvorima fibrinogena u bolesnika u kojih se razvija stečena deficijencija fibrinogena tijekom citoredukcijskog kirurškog zahvata kod izraženog abdominalnog malignoma pseudomyxoma peritonei. Ispitivanje je uključivalo 43 odrasla bolesnika u skupini prema protokolu (PP), 21 bolesnika liječenog Fibrygom i 22 bolesnika liječena krioprecipitatom. Intraoperativni nadomjestak fibrinogena izveden je preventivno (tj. nakon 60-90 minuta kirurškog zahvata, kada je opažen opsežni gubitak krvi, ali prije no što se izgubilo 2 litre krvi) davanjem doza od 4 g Fibryge ili 2 pool-a od 5 jedinica krioprecipitata uz ponavljanje prema potrebi. Tijekom 7,8 ± 1,7 sati kirurškog zahvata, bilo je korišteno 6,5 ± 3 g Fibryge (89 ± 39 mg/kg tjelesne težine) odnosno 4,1 ± 2,2 pool-a od 5 jedinica krioprecipitata. Vrijednosti medijana od 1 i 0,5 jedinica crvenih krvnih stanica bile su intraoperativno primijenjene u bolesnika liječenih Fibrygom odnosno krioprecipitatom, a vrijednost medijana od 0 jedinica RBC-a primijenjene su tijekom prvih 24 sata nakon kirurškog zahvata u obje skupine (vidjeti također tablicu u nastavku). Tijekom ispitivanja nije bilo transfuzija svježih smrznutih koncentrata plazme ili krvnih pločica. Neovisno prosudbeno povjerenstvo je, pomoću objektivnog sustava, ocijenilo hemostatsku terapiju temeljenu na nadomjestku fibrinogena uspješnom za liječenje tijekom 100% kirurških zahvata u obje skupine.

**Tablica 2: Transfuzija RBC-a\* [jedinice] intraoperativno i tijekom prvih 24 sata nakon kirurškog zahvata (populacija PP)**

Vremenski okvir	FIBRYGA skupina (n=21) Medijan (raspon)	krioprecipitat skupina (n=22) Medijan (raspon)



intraoperativno	1 (0-4)	0,5 (0-5)
prva 24 sata nakon kirurškog zahvata	0 (0-2)	0 (0-2)

RBC = koncentrat crvenih krvnih stanica; PP = prema protokolu.

\*nije se provela transfuzija drugih alogenih krvnih pripravaka, poput svježe smrznutih koncentrata plazme ili krvnih pločica

### Pedijatrijska populacija

Za liječenje kongenitalne deficijencije fibrinogena, tijekom dva klinička ispitivanja (FORMA-02 i FORMA-04) Fibryga je bila primijenjena u 20 bolesnika u dobi od 1 do <18 godina, od čega 6 adolescenata u dobi od 12 do <18 godina, 8 djece u dobi od 6 do <12 godina i 6 djece u dobi od 1 do <6 godina starosti. Neovisno prosudbeno povjerenstvo ocijenilo je ukupnu hemostatsku učinkovitost kao uspješnu za sve liječene epizode krvarenja (10 epizoda krvarenja u adolescenata, 5 epizoda krvarenja u djece u dobi od 6 do <12 godina i 5 epizoda krvarenja u djece u dobi od 1 do <6 godina starosti) kao i za profilaksu za 4 kirurška zahvata kod ovih bolesnika (1 zahvat u adolescenta i 3 kirurška zahvata u djece u dobi od 1 do <6 godina starosti).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Ljudski fibrinogen je normalni sastojak ljudske plazme i djeluje kao endogeni fibrinogen. U plazmi biološki poluvijek fibrinogena iznosi 3-4 dana. Fibryga se primjenjuje intravenski i odmah je dostupna u plazmatskoj koncentraciji koja odgovara primijenjenoj dozi.

Otvoreno, prospektivno, randomizirano, kontrolirano, križno (*cross-over*) ispitivanje faze II farmakokinetike pojedinačnih doza u dvije skupine, provedeno je u 22 bolesnika s kongenitalnom deficijencijom fibrinogena (afibrinogenemijom) u dobi u rasponu od 12 do 53 godine (6 adolescenata i 16 odraslih), i usporedilo je farmakokinetička svojstva jednokratne doze Fibryge u odnosu na drugi komercijalno dostupni koncentrat fibrinogena u istih bolesnika (FORMA-01). Svaki bolesnik je primio jednokratnu intravensku dozu od 70 mg/kg Fibryge i usporednog lijeka. Uzeti su uzorci krvi radi određivanja aktivnosti fibrinogena prije primjene lijeka (*baseline*) i do 14 dana nakon infuzije. Farmakokinetički parametri Fibryge u analizi prema protokolu (PP) (n=21) sažeti su u tablici u nastavku.

**Tablica 3: Farmakokinetički parametri (n=21) za aktivnosti fibrinogena (populacija PP\*)**

Parametar	Srednja vrijednosti ± SD	Raspon
Poluvijek [sati]	75,9 ± 23,8	40,0–157,0
C <sub>max</sub> [mg/dl]	139,0 ± 36,9	83,0–216,0
AUC <sub>norm</sub> za dozu od 70 mg/kg [mg*sati/ml]	113,7 ± 31,5	59,7–175,5
Klirens [ml/sati/kg]	0,67 ± 0,2	0,4–1,2
Srednje vrijeme zadržavanja [sati]	106,3 ± 30,9	58,7–205,5
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže [ml/kg]	70,2 ± 29,9	36,9–149,1

\*Jedan bolesnik je bio isključen iz populacije PP jer je primio <90% planirane doze lijeka Fibryga i usporednog lijeka. C<sub>max</sub> = maksimalna koncentracija u plazmi; AUC<sub>norm</sub> = površina ispod krivulje normalizirana prema primijenjenoj dozi; SD = standardna devijacija

Prirast oporavka po jedinici doze (*engl. incremental in vivo recovery, IVR*) bio je određen iz razina izmjerenih u razdoblju do 4 sata nakon infuzije. Medijan IVR-a bio je 1,8 mg/ml (raspon 1,08–2,62 mg/dl) prirasta po mg/kg. Medijan IVR-a ukazuje da će doza od 70 mg/kg povećati koncentraciju fibrinogena u plazmi za približno 125 mg/dl.

### Farmakokinetika u specifičnim populacijama

Između muških i ženskih sudionika ispitivanja nije opažena statistički značajna razlika u aktivnosti fibrinogena.

### Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički podaci za adolescente od 12 do manje od 18 godina starosti dobiveni su u kliničkom ispitivanju FORMA-02. U analizi prema protokolu (PP) uočena je mala razlika između poluvremena za adolescente (n = 5) i za odrasle (n = 16), sa 72,8±16,5 sati u odnosu na 76,9±26,1 sati. Klirens je bio gotovo identičan u ove dvije dobne skupine, tj. 0,68±0,18 ml/sati/kg, odnosno

0,66±0,21 ml/sati/kg.

Farmakokinetička svojstva Fibryge dodatno su istražena u kliničkom ispitivanju FORMA-04 na 13 bolesnika (djeca mlađa od 12 godina) s kongenitalnom deficijencijom fibrinogena (afibrinogenemija). Svaki je bolesnik primio jednu intravensku dozu Fibryge od 70 mg/kg. Farmakokinetički parametri Fibryge prikazani su u donjoj tablici. Medijan inkrementalnog IVR iznosio je 1,4 mg/dl (raspon, 1,3–2,1 mg/dl) porasta po mg/kg.

**Tablica 4: Farmakokinetički parametri (n=13) za aktivnost fibrinogena**

Parametar	Srednja vrijednost ± SD	Raspon
Poluvijek [sati] *	63.3 ± 12.0	45.6–91.6
C <sub>max</sub> [mg/dl]	107.2 ± 16.8	93.0–154.0
AUC <sub>norm</sub> za dozu od 70 mg/kg [mg*/sati/ml]*	92.0 ± 20.0	69.7–134.2
Klirens [ml/sati/kg]*	0.8 ± 0.2	0.5–1.0
Srednje vrijeme zadržavanja [sati]*	88.0 ± 16.8	63.6–126.7
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže [ml/kg]*	67.6 ± 7.1	52.8–76.8

\* Izračunato za 10 od 13 bolesnika, zbog nedovoljnog broja mjerljivih vrijednosti kod 3 bolesnika

IVR = in vivo oporavak; C<sub>max</sub> = maksimalna koncentracija u plazmi; AUC<sub>norm</sub> = površina ispod krivulje normalizirana prema primijenjenoj dozi; SD = standardna devijacija

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sigurnost primjene Fibryge dokazana je u nekoliko nekliničkih ispitivanja sigurnosne farmakologije (kardiovaskularni učinci, trombogenični potencijal) i toksikologije (akutna toksičnost, lokalna podnošljivost). Na temelju ovih ispitivanja nisu otkriveni neklinički podaci o posebnim rizicima za ljude. Za Fibrygu je u testu venske staze (Wessler-ovom testu) dokazano da nije trombogeničan pri dozama do 400 mg/kg tjelesne težine.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

#### Prašak

L-arginin hidroklorid

glicin

natrijev klorid

natrijev citrat dihidrat

#### Otapalo

voda za injekcije

### 6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Kemijska i fizikalna stabilnost otopine nakon rekonstitucije dokazana je za period od 24 sata na sobnoj temperaturi (maks. 25°C).

S mikrobiološkog stajališta lijek je potrebno primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se otopina ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije odgovornost su korisnika.

Rekonstituirana otopina ne smije se zamrzavati ili čuvati u hladnjaku. Djelomično iskorištene bočice potrebno je ukloniti.

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka



Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C. Ne zamrzavati. Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedno pakiranje sadrži:

- 1 g ljudskog fibrinogena u bezbojnoj staklenoj bočici tipa II (Ph.Eur.) od 100 ml, zatvorenoj infuzijskim čepom od bromobutilne gume i aluminijskom flip-off kapičicom
- 50 ml otapala (voda za injekcije) u bezbojnoj staklenoj bočici tipa II (Ph.Eur.) od 50 ml, zatvorenoj infuzijskim čepom od halobutilne gume i aluminijskom flip-off kapičicom
- 1 nextaro konektor

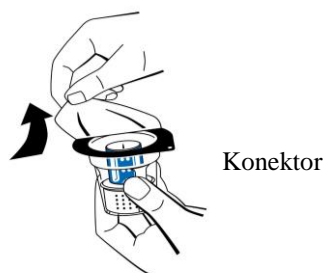
## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Općenite upute

- Rekonstituirana otopina treba izgledati gotovo bezbojno i blago opalescentno. Ne koristiti otopine koje su mutne ili imaju talog.
- Fibryga je namijenjena samo za jednokratnu uporabu. Nijednu komponentu nemojte ponovno upotrebljavati.
- S mikrobiološkog stajališta, otopina se mora primijeniti neposredno nakon rekonstitucije. Kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituirane otopine u primijeni dokazana je tijekom 24 sata pri sobnoj temperaturi (najviše 25 °C). Otopinu Fibryge nakon rekonstitucije nemojte čuvati u hladnjaku niti zamrzavati.

### Rekonstitucija

1. Treba osigurati da bočice s praškom (Fibryga) i otapalom budu sobne temperature. Sobnu temperaturu potrebno je održavati tijekom rekonstitucije. Ako se za zagrijavanje koristi vodena kupelj, treba paziti da voda ne dođe u kontakt s gumenim čepovima ili *flip-off* zatvaračima spremnika. Temperatura vodene kupelji ne smije prijeći +37°C.
2. Ukloniti *flip-off* zatvarače s bočica s praškom (Fibryga) i otapalom kako bi se omogućio pristup središnjem dijelu infuzijskog čepa. Gumene čepove očistiti kompresom natopljenom alkoholom i pustiti ih da se osuše.
3. Skinuti poklopac s vanjskog pakiranja konektora (nextaro) i tako ga otvoriti (Slika 1). Radi očuvanja sterilnosti, konektor ne treba vaditi iz prozirnog blister pakiranja. Ne doticati vrh konektora.

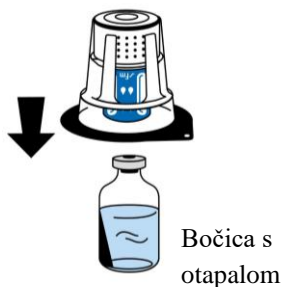


Slika 1

4. Postaviti bočicu s otapalom na ravnu, čistu površinu i čvrsto je držati. Bez vađenja konektora iz blister pakiranja, namjestiti plavi dio konektora na gornji dio bočice s otapalom. Čvrsto pritisnuti prema dolje dok ne sjedne na mjesto (Slika 2). Pritom ga ne treba zakretati.

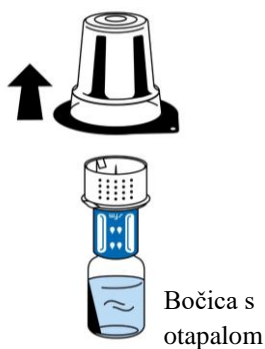
**Napomena:**

*Konektor se prvo mora pričvrstiti na bočicu s otapalom, a zatim na bocu s liofiliziranim praškom. Inače dolazi do gubitka vakuuma i otapalo neće preći u bočicu s praškom.*



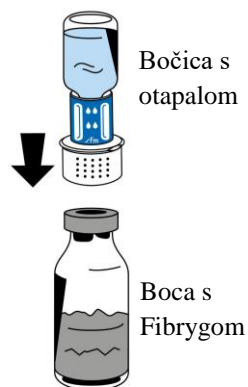
Slika 2

5. Držeći bočicu s otapalom, pažljivo ukloniti blister pakiranje s konektora (nextaro) povlačenjem blistera prema gore. Paziti da konektor ostane čvrsto pričvršćen na bočicu s otapalom (Slika 3).



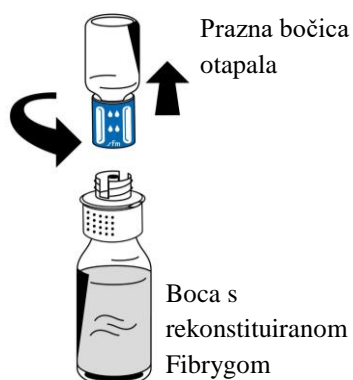
Slika 3

6. Bočicu s praškom (Fibryga) postaviti na ravnu čistu površinu i čvrsto je držati. Bočicu s otapalom zajedno s pričvršćenim konektorom preokrenuti naopako. Staviti bijeli dio konektora na gornji dio boce s praškom (Fibryga) i čvrsto pritisnuti prema dolje dok ne sjedne na mjesto (Slika 4). Pritom ga ne treba zakretati. Otapalo automatski istječe u bočicu s praškom (Fibryga).



Slika 4

7. Dok je bočica s otapalom još pričvršćena, lagano okretati bocu s Fibrygom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Bočicu ne treba protresati, kako ne bi došlo do stvaranja pjene. Prašak bi se trebao potpuno otopiti za otprilike 5 minuta. Otapanje praška ne smije potrajati dulje od 20 minuta. Ako se prašak ne otopi za 20 minuta, lijek se mora baciti.
8. U rijetkim slučajevima može doći do plutanja nerekonstituiranog praška tijekom prijenosa vode za injekciju ili neočekivano dugog vremena rekonstitucije. U takvim se slučajevima proces otapanja može potaknuti žustrijim vodoravnim protresanjem bočice.
9. Kad je rekonstitucija gotova, potrebno je odvojiti plavi dio konektora zakretanjem u smjeru suprotnom od kretanja kazaljki na satu (Slika 5). Pritom se ne smije doticati *luer-lock* spojnica na bijelom dijelu konektora.

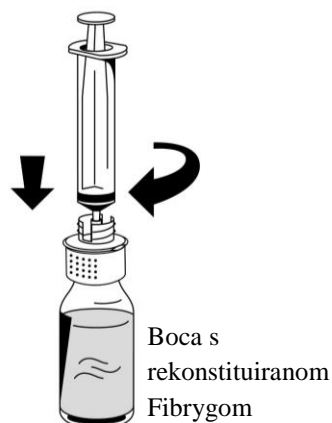


Slika 5

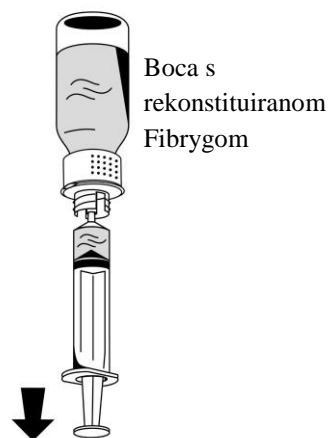
10. Praznu bočicu otapala baciti zajedno s plavim dijelom konektora.

## Primjena

1. Pažljivo pričvrstiti štrcaljku na *luer-lock* spojnicu na bijelom dijelu konektora (Slika 6).
2. Bočicu s Fibrygom okrenuti naopako i povući otopinu u štrcaljku (Slika 7).

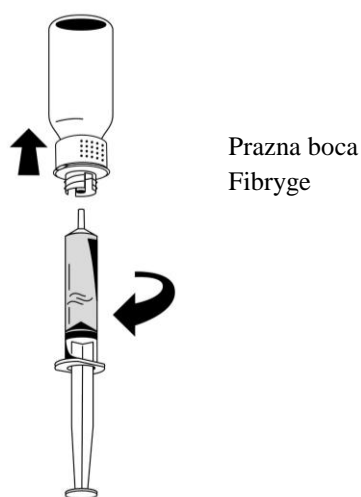


Slika 6



Slika 7

3. Kada je sva otopina povučena, čvrsto držati tijelo štrcaljke (s klipom štrcaljke prema dolje) i odvojiti štrcaljku od konektora (Slika 8).



Slika 8

4. Praznu bočicu Fibryge baciti zajedno s bijelim dijelom konektora.

Za intravensku primjenu rekonstituirane otopine na sobnoj temperaturi preporučuje se standardni infuzijski set.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## 7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

JANA PHARM d.o.o.

Lopašićeva 6

10000 Zagreb

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-074022622

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 01.07.2020

Datum posljednje obnove odobrenja: 10.01.2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

22. prosinca 2023.