

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

FIBRYGA 1 g pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fibrinogen uman

Fiecare flacon de FIBRYGA conține fibrinogen uman 1 g. După reconstituirea cu 50 ml apă pentru preparate injectabile, FIBRYGA conține fibrinogen uman aproximativ 20 mg/ml.

Conținutul de proteină coagulabilă se stabilește conform Farmacopeii Europene pentru fibrinogenul uman.

Produs din plasmă provenită de la donatori umani.

Excipienți cu efect cunoscut: sodiu până la 132 mg (5,8 mmol) per flacon.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulberea este higroscopică, de culoare albă sau galben pal, prezentându-se și sub formă de masă friabilă.

Solventul este un lichid limpede, incolor.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul episoadelor hemoragice și profilaxia perioperatorie la pacienți cu hipofibrinogenemie sau afibrinogenemie congenitală cu tendințe hemoragice.

Ca tratament adjuvant în abordarea terapeutică a hemoragiei severe necontrolate la pacienți cu hipofibrinogenemie dobândită, în decursul unei intervenții chirurgicale.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de coagulare.

##### Doze

Doza și durata terapiei de substituție depind de severitatea tulburării, de localizarea și anvergura hemoragiei și de starea clinică a pacientului.

Trebuie determinată concentrația de fibrinogen (funcțional) pentru a calcula doza individuală, iar cantitatea și frecvența administrării trebuie stabilite pentru fiecare pacient în parte, prin determinarea periodică a concentrației plasmatice de fibrinogen și monitorizarea continuă a stării clinice a pacientului și a altor terapii de substituție utilizate.

În cazul unei intervenții chirurgicale majore, este esențială monitorizarea precisă a terapiei de substituție prin analize de coagulare.

### 1. Profilaxia la pacienții cu hipofibrinogenemie sau afibrinogenemie congenitală și tendințe hemoragice cunoscute.

Pentru a preveni sângerarea excesivă în timpul procedurilor chirurgicale, se recomandă tratament profilactic, în scopul creșterii concentrațiilor de fibrinogen până la 1 g/l și menținerea acestei concentrații de fibrinogen până la asigurarea hemostazei și peste 0,5 g/l până la vindecarea plăgii.

În cazul unei proceduri chirurgicale sau al tratamentului unui episod hemoragic, doza trebuie calculată astfel:  
Doza (mg/kg greutate corporală) =  $\frac{[\text{Concentrația țintă (g/l)} - \text{concentrația determinată (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l pe mg/kg greutate corporală)}}$

Schema terapeutică utilizată ulterior (dozele și frecvența administrării injecțiilor) trebuie adaptată în funcție de starea clinică a pacientului și de rezultatele analizelor de laborator.

Timpul biologic de înjumătățire plasmatică al fibrinogenului este 3-4 zile. Astfel, în absența consumului, de regulă, tratamentul repetat cu fibrinogen uman nu este necesar. Având în vedere acumularea care are loc în cazul administrării repetate în scop profilactic, doza și frecvența trebuie determinate în funcție de obiectivele terapeutice ale medicului pentru un anumit pacient.

#### *Copii și adolescenți*

În cazul unei proceduri chirurgicale sau al tratamentului unui episod hemoragic, doza la adolescenți trebuie calculată conform formulei descrise mai sus pentru adulți, iar doza la copii cu vârsta <12 ani trebuie calculată astfel:

Doza (mg/kg greutate corporală) =  $\frac{[\text{Concentrația țintă (g/l)} - \text{concentrația determinată (g/l)}]}{0,014 \text{ (g/l pe mg/kg greutate corporală)}}$

Schema terapeutică utilizată ulterior trebuie adaptată în funcție de starea clinică a pacientului și de rezultatele analizelor de laborator.

#### *Pacienți vârstnici*

Studiile clinice efectuate cu FIBRYGA nu au inclus pacienți cu vârsta de 65 ani și peste pentru a furniza dovezi concludente legate de posibilitatea ca aceștia să răspundă diferit de pacienții mai tineri.

### 2. Tratamentul hemoragiilor

#### **Hemoragie la pacienții cu hipofibrinogenemie sau afibrinogenemie congenitală**

Episoadele hemoragice trebuie tratate conform formulelor de mai sus pentru adulți/adolescenți, respectiv copii, astfel încât să se atingă o concentrație plasmatică țintă recomandată de fibrinogen de 1 g/l. Această concentrație trebuie menținută până la asigurarea hemostazei.

#### **Hemoragie la pacienții cu deficit de fibrinogen dobândit**

##### *Adulți*

În general, se administrează inițial 1-2 g, efectuându-se perfuzii ulterioare, după necesități. În caz de hemoragie severă, de exemplu, intervenție chirurgicală majoră, pot fi necesare cantități mai mari de fibrinogen (4-8 g).

##### *Copii și adolescenți*

Doza trebuie stabilită în funcție de greutatea corporală și de necesitatea clinică, însă de regulă se situează în intervalul 20-30 mg/kg.

#### **Mod de administrare**

Perfuzie sau injecție intravenoasă.

FIBRYGA trebuie administrat intravenos lent, la o viteză maximă recomandată de 5 ml pe minut la pacienții cu hipofibrinogenemie sau afibrinogenemie congenitală și la o viteză maximă recomandată de 10 ml pe minut la pacienții cu deficit de fibrinogen dobândit.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### *Trasabilitate*

Pentru a îmbunătăți trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

#### *Tromboembolie*

Există un risc de tromboză atunci când pacienții cu deficit congenital sau dobândit sunt tratați cu fibrinogen uman, mai ales cu doze mari sau repetate. Pacienții cărora li se administrează fibrinogen uman trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea eventualelor semne și simptome de tromboză.

La pacienții cu antecedente de boală coronariană sau infarct miocardic, la pacienții cu boală hepatică, la pacienții aflați în perioada perioperatorie sau postoperatorie, la nou-născuți sau la pacienții care prezintă un risc de evenimente tromboembolice sau coagulare intravasculară diseminată, beneficiile potențiale ale tratamentului cu fibrinogen plasmatic uman trebuie evaluate în raport cu riscul de complicații tromboembolice. De asemenea, este necesară prudență și monitorizare atentă.

Hipofibrinogenemia dobândită se asociază cu concentrații plasmatice scăzute ale tuturor factorilor de coagulare (nu numai ale fibrinogenului) și inhibitorilor, prin urmare trebuie avut în vedere tratamentul cu produse sanguine care conțin factori de coagulare. Este necesară monitorizarea atentă a sistemului de coagulare.

#### *Reacții alergice sau de tip anafilactic*

Dacă survin reacții alergice sau de tip anafilactic, injecția/perfuzia trebuie oprită imediat. În caz de șoc anafilactic trebuie instituit tratamentul medical standard pentru șoc.

#### *Conținutul de sodiu*

Acest medicament conține sodiu până la 132 mg per flacon, echivalent cu 6,6% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții care urmează o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

#### *Siguranță virală*

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor fabricate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screening-ul donărilor individuale și al depozitelor de plasmă pentru markeri de infecție specifici și includerea unor etape de fabricație eficiente pentru inactivarea/eliminarea virusurilor. În pofida acestor măsuri, posibilitatea de transmitere a unor agenți infecțioși nu poate fi exclusă în totalitate atunci când se administrează medicamente fabricate din sânge sau plasmă umană. Acest lucru este valabil și pentru virusuri necunoscute sau emergente și alți agenți patogeni. Măsurile adoptate se consideră eficiente pentru virusurile anvelopate, cum sunt HIV, VHB și VHC și pentru virusul neanvelopat VHA. Măsurile adoptate pot avea valoare limitată împotriva virusurilor neanvelopate, cum este parvovirusul B19. Infecția cu parvovirusul B19 poate fi gravă la femeile gravide (infecție fetală) și la persoanele cu imunodeficiență sau eritropoieză crescută (de exemplu, anemie hemolitică).

Trebuie avută în vedere vaccinarea adecvată (hepatita A și B) la pacienții cărora li se administrează în mod repetat/periodic produse derivate din plasmă umană.

### *Imunogenitate*

În cazul tratamentului de substituție cu factori de coagulare în alte deficiente congenitale, au fost observate reacții cu apariție de anticorpi, dar în prezent nu sunt disponibile date privind concentratul de fibrinogen.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu se cunosc interacțiuni între medicamentele care conțin fibrinogen uman și alte medicamente.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

La om, siguranța utilizării FIBRYGA în timpul sarcinii nu a fost stabilită în studii clinice controlate. Experiența clinică cu privire la administrarea medicamentelor cu fibrinogen în tratamentul complicațiilor obstetrice sugerează că nu sunt de așteptat efecte nocive asupra sarcinii sau a sănătății fătului sau a nou-născutului. Nu s-au efectuat studii la animale privind toxicitatea asupra funcției de reproducere cu FIBRYGA (vezi pct. 5.3). Întrucât substanța activă este de origine umană, este catabolizată în același mod ca și propria proteină a pacientului. Nu se anticipează ca acești constituenți fiziologici ai sângelui uman să inducă efecte adverse asupra funcției de reproducere sau fătului.

Beneficiul utilizării FIBRYGA în timpul sarcinii trebuie evaluat luând în considerare faptul că experiența clinică privind utilizarea concentratelor de fibrinogen este disponibilă, dar lipsesc datele din studiile clinice controlate.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă FIBRYGA se excretă în laptele uman. Cu toate acestea, din cauza naturii substanței, nu se anticipează efecte asupra nou-născutului/sugarului alăptat.

Astfel, trebuie luată o decizie dacă terapia cu FIBRYGA este indicată în timpul alăptării, luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul terapiei pentru femeie.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind fertilitatea.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

FIBRYGA nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

Nu sunt disponibile date concludente privind frecvența reacțiilor adverse din studiile clinice efectuate cu acest medicament.

În studiile clinice au fost raportate următoarele reacții adverse: febră, erupție asociată cu medicamentul, flebită și tromboză.

Următoarele reacții adverse au fost raportate pentru FIBRYGA și alte concentrate de fibrinogen:

Clasificarea MedDRA standard pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență*
Tulburări ale sistemului imunitar:	Reacții alergice sau de tip anafilactic Reacții cutanate	Cu frecvență necunoscută

Tulburări vasculare:	Episoade tromboembolice (incluzând infarct miocardic și embolie pulmonară) (vezi pct. 4.4) Tromboflebită	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:	Creștere a temperaturii corporale (pirexie)	Cu frecvență necunoscută

\*Frecvență necunoscută deoarece nu a putut fi calculată din datele disponibile. Pirexia ușoară și reacția cutanată au fost evenimente singulare, apărute în timpul studiilor clinice. Reacțiile alergice sau de tip anafilactic, episoadele tromboembolice (inclusiv infarctul miocardic și embolia pulmonară) și tromboflebita sunt reacții specifice clasei.

Pentru măsuri de siguranță împotriva agenților transmisibili, vezi pct. 4.4.

### Copii și adolescenți:

În analiza siguranței pentru deficitul de fibrinogen congenital au fost incluși douăzeci și șase de pacienți cu vârste cuprinse între 1 și <18 ani, dintre care 12 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și <18 ani, 8 copii cu vârste cuprinse între 6 și <12 ani și 6 copii cu vârste cuprinse între 1 și <6 ani.

Profilul global de siguranță nu diferă la adolescenți și copii față de adulți.

Nu sunt disponibile date privind utilizarea FIBRYGA la copii și adolescenți cu deficit de fibrinogen dobândit.

### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Pentru a evita supradozajul, se recomandă monitorizarea regulată a concentrației plasmatice de fibrinogen în timpul tratamentului (vezi pct. 4.2).

În caz de supradozaj, riscul de apariție a complicațiilor tromboembolice crește.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, fibrinogen, codul ATC: B02BB01

Fibrinogenul uman (factorul de coagulare I), în prezența trombinei, a factorului de coagulare activat XIII (FXIIIa) și a ionilor de calciu, este convertit în cheag hemostatic tridimensional de fibrină, stabil și elastic.

Administrarea de fibrinogen uman asigură o creștere a concentrației plasmatice de fibrinogen și poate corecta temporar tulburarea de coagulare la pacienții cu deficit de fibrinogen.

Un studiu de farmacocinetică de fază 2 în regim deschis, prospectiv, randomizat, controlat, cu două grupuri de tratament, încrucișat, cu doză unică, efectuat la 22 pacienți cu deficit de fibrinogen congenital

(afibrinogenemie) (vezi pct. 5.2) a evaluat și fermitatea maximă a cheagului (FMC) ca marker surogat pentru eficacitatea hemostatică (FORMA-01). FMC a fost determinată prin testare cu tromboelastometrie (ROTEM). Pentru fiecare pacient, FMC a fost determinată înainte (momentul inițial) și la o oră după administrarea unei doze unice de FIBRYGA. Valorile FMC au fost semnificativ mai crescute după administrarea FIBRYGA decât la momentul inițial (vezi tabelul de mai jos).

**Tabelul 1: Fermitatea maximă a cheagului FMC [mm] (populația IT) n=22**

Reper temporal	Medie ± AS	Mediană (interval)
Înainte de perfuzie	0 ± 0	0 (0-0)
1 oră după perfuzie	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0-16,0)
Modificare medie (analiza primară)*	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0-16,0)

FMC = fermitate maximă a cheagului, IT = intenție de tratament.

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

A fost efectuat un studiu de fază 3 curent, prospectiv, în regim deschis, necontrolat, multicentric (FORMA-02), efectuat la 25 pacienți cu deficit de fibrinogen congenital (afibrinogenemie și hipofibrinogenemie), ale căror vârste au fost cuprinse în intervalul 12-54 ani (6 adolescenți, 19 adulți). Acesta a inclus tratamentul a 89 episoade hemoragice și 12 proceduri chirurgicale. A existat o modificare semnificativă a FMC față de momentul inițial, determinată prin ROTEM și concentrațiile plasmatiche de fibrinogen. Doza mediană de FIBRYGA dintr-o perfuzie pentru tratamentul episoadelor hemoragice a fost 57,5 mg/kg, iar doza mediană totală a fost 59,4 mg/kg. Doza mediană totală de FIBRYGA în cadrul unei intervenții chirurgicale a fost 85,8 mg/kg. Eficacitatea hemostatică globală a fost evaluată ca reușită (eficacitate evaluată ca bună sau excelentă), pentru 98,9% din episoadele hemoragice tratate și pentru 100% din intervențiile chirurgicale, de către o comisie de evaluare independentă, utilizându-se un sistem de punctaj obiectiv.

Alt studiu multicentric prospectiv, în regim deschis, necontrolat, de fază 3 (FORMA-04) a fost efectuat la 14 copii cu deficit de fibrinogen congenital (afibrinogenemie și hipofibrinogenemie), cu vârste cuprinse între 1 și 10 ani (6 cu vârsta <6 ani și 8 cu vârste cuprinse între 6 și <12 ani). Acesta a inclus tratamentul a 10 episoade hemoragice și 3 proceduri chirurgicale, precum și farmacocinetica unei doze unice. A existat o modificare semnificativă a FMC față de momentul inițial, determinată prin ROTEM și concentrațiile plasmatiche de fibrinogen. Doza mediană de FIBRYGA dintr-o perfuzie pentru tratamentul episoadelor hemoragice a fost 70,2 mg/kg, iar doza mediană totală a fost 73,9 mg/kg. Doza mediană totală de FIBRYGA în cadrul unei intervenții chirurgicale a fost 108 mg/kg. Eficacitatea hemostatică globală a fost evaluată ca reușită (eficacitate evaluată ca bună sau excelentă), pentru 100% din episoadele hemoragice tratate și din intervențiile chirurgicale, de către o comisie de evaluare independentă, utilizându-se un sistem de punctaj obiectiv.

Studiul prospectiv, randomizat, controlat FORMA-05 a investigat eficacitatea hemostatică și siguranța FIBRYGA prin comparație cu crioprecipitatul, ca surse suplimentare de fibrinogen la pacienții cu deficit de fibrinogen dobândit în timpul intervenției chirurgicale de citoreducție pentru patologia abdominală extinsă pseudomixom peritoneal. Studiul a inclus 43 pacienți adulți în setul de analiză conform protocolului (CP), 21 pacienți tratați cu FIBRYGA și 22 pacienți tratați cu crioprecipitat. Suplimentarea intraoperatorie cu fibrinogen a fost efectuată preventiv (adică după 60-90 minute în timpul intervenției chirurgicale, în momentul în care s-a observat o pierdere excesivă de sânge, dar înainte de a se fi pierdut 2 litri de sânge) cu doze de 4 g de FIBRYGA sau 2 depozite a câte 5 unități de crioprecipitat, repetându-se la nevoie. Pe parcursul celor 7,8 ± 1,7 ore ale intervenției chirurgicale au fost utilizate 6,5 ± 3 g de FIBRYGA (89 ± 39 mg/kg greutate corporală), respectiv 4,1 ± 2,2 depozite a câte 5 unități de crioprecipitat. La pacienții tratați cu FIBRYGA a fost administrată intraoperator masă eritocitară cu o valoare mediană de 1 unitate, iar la pacienții tratați cu crioprecipitat s-a administrat masă eritocitară 0,5 unități, cu o mediană de 0 unități de masă eritocitară în primele 24 ore postoperator în ambele grupuri (vezi tabelul de mai jos). Nu au fost efectuate transfuzii cu plasmă proaspătă sau congelată sau cu concentrate trombocitare în timpul studiului. Tratamentul hemostatic bazat pe suplimentarea fibrinogenului a fost evaluat ca reușit la 100% dintre

intervențiile chirurgicale, în ambele grupuri, de către o comisie de evaluare independentă, utilizându-se un sistem de punctaj obiectiv.

**Tabelul 2: Transfuzie de masă eritrocitară\* [unități] intraoperator și în primele 24 ore postoperator (populație CP)**

Interval de timp	Grupul de tratament cu FIBRYGA (n=21) Mediană (interval)	Grupul de tratament cu crioprecipitat (n=22) Mediană (interval)
Intraoperator	1 (0-4)	0,5 (0-5)
Primele 24 ore postoperator	0 (0-2)	0 (0-2)

Masă eritrocitară = concentrate de masă eritrocitară; CP = conform protocolului.

\*nu au fost utilizate transfuzii de alte produse sanguine alogene, de exemplu, plasmă proaspătă sau congelată sau concentrate trombocitare

### Copii și adolescenți

În deficitul de fibrinogen congenital, FIBRYGA a fost administrat în două studii clinice (FORMA-02 și FORMA-04) la 20 pacienți cu vârste cuprinse între 1 și <18 ani, dintre care 6 adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și <18 ani, 8 copii cu vârste cuprinse între 6 și <12 ani și 6 copii cu vârste cuprinse între 1 și <6 ani. Eficacitatea hemostatică a fost evaluată ca reușită de către o comisie de evaluare independentă pentru toate episoadele hemoragice tratate (10 episoade hemoragice la adolescenți, 5 la copii cu vârste cuprinse între 6 și <12 ani și 5 la copii cu vârste cuprinse între 1 și <6 ani) și de asemenea, profilaxia a fost evaluată ca fiind reușită pentru cele 4 intervenții chirurgicale efectuate la acești pacienți (1 la adolescenți și 3 la copii cu vârste cuprinse între 1 și <6 ani).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Fibrinogenul uman este un constituent normal al plasmei umane și acționează în mod similar fibrinogenului endogen. Timpul biologic de înjumătățire plasmatică al fibrinogenului este 3-4 zile. FIBRYGA se administrează intravenos și este disponibil imediat într-o concentrație plasmatică ce corespunde cu doza administrată.

Un studiu de fază 2, în regim deschis, prospectiv, randomizat, controlat, cu două grupuri de tratament, încrucișat, efectuat la 22 pacienți cu deficit de fibrinogen congenital (afibrinogenemie), cu vârste cuprinse în intervalul 12-53 ani (6 adolescenți, 16 adulți) a comparat proprietățile farmacocinetice ale FIBRYGA administrat în doză unică cu cele ale altui concentrat de fibrinogen disponibil pe piață, la aceiași pacienți (FORMA-01). Fiecărui pacient i s-a administrat intravenos o doză unică de FIBRYGA și de medicament comparator de 70 mg/kg. Au fost recoltate probe de sânge pentru determinarea activității fibrinogenului la momentul inițial și până la 14 zile după perfuzie. Parametrii farmacocinetici ai FIBRYGA în cadrul analizei conform protocolului (CP) (n=21) sunt prezentați în rezumat în tabelul de mai jos.

**Tabelul 3: Parametrii farmacocinetici (n=21) pentru activitatea fibrinogenului (populația CP\*)**

Parametru	Medie ± AS	Interval
Timp de înjumătățire plasmatică [ore]	75,9 ± 23,8	40,0–157,0
C <sub>max</sub> [mg/dl]	139,0 ± 36,9	83,0–216,0
ASC <sub>norm</sub> pentru doza de 70 mg/kg [mg x oră/ml]	113,7 ± 31,5	59,7–175,5
Clearance [ml/oră și kg]	0,67 ± 0,2	0,4–1,2
Timp mediu de remanentă [ore]	106,3 ± 30,9	58,7–205,5
Volum de distribuție la starea de echilibru [ml/kg]	70,2 ± 29,9	36,9–149,1

\*Un pacient a fost exclus din populația CP deoarece i s-a administrat <90% din doza planificată de FIBRYGA și medicament comparator

$C_{max}$  = concentrație plasmatică maximă;  $ASC_{norm}$  = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp normalizată la doza administrată; AS = abatere standard

Recuperarea incrementală *in vivo* (RIV) a fost determinată din concentrațiile obținute până la 4 ore după perfuzie. RIV incrementală mediană a prezentat o creștere de 1,8 mg/dl (interval 1,08-2,62 mg/dl) per mg/kg. RIV mediană arată că o doză de 70 mg/kg determină creșterea concentrației plasmatice de fibrinogen a pacientului cu aproximativ 125 mg/dl.

#### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Nu s-au observat diferențe relevante din punct de vedere statistic în ceea ce privește activitatea fibrinogenului între participanții la studiu de sex masculin și cei de sex feminin.

#### Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice la adolescenți cu vârste cuprinse între 12 până la sub 18 ani au fost obținute în cadrul studiului FORMA-02. În cadrul analizei CP s-a observat o mică diferență în ceea ce privește timpul de înjumătățire plasmatică la adolescenți (n=5) și la adulți (n=16), valorile fiind  $72,8 \pm 16,5$  ore, comparativ cu  $76,9 \pm 26,1$  ore. Clearance-ul a fost aproape identic la ambele grupuri de vârstă, adică  $0,68 \pm 0,18$  ml/oră și kg, respectiv  $0,66 \pm 0,21$  ml/oră și kg. Proprietățile farmacocinetice ale FIBRYGA au fost investigate suplimentar în cadrul studiului FORMA-04 la 13 copii cu vârsta sub 12 ani cu deficit de fibrinogen congenital (afibrinogenemie). Fiecărui pacient i s-a administrat o doză intravenoasă unică de FIBRYGA de 70 mg/kg. Parametrii farmacocinetici ai FIBRYGA sunt prezentați în rezumat în tabelul de mai jos. RIV incrementală mediană a fost o creștere de 1,4 mg/dl (interval 1,3-2,1 mg/dl) pe mg/kg.

**Tabelul 4: Parametri farmacocinetici (n=13) pentru activitatea fibrinogenului**

Parametru	Medie $\pm$ AS	Interval
Timp de înjumătățire plasmatică [ore]*	$63,3 \pm 12,0$	45,6–91,6
$C_{max}$ [mg/dl]	$107,2 \pm 16,8$	93,0–154,0
$ASC_{norm}$ pentru doza de 70 mg/kg [mg x oră/ml]*	$92,0 \pm 20,0$	69,7–134,2
Clearance [ml/oră și kg]*	$0,8 \pm 0,2$	0,5–1,0
Timp mediu de remanență [ore]*	$88,0 \pm 16,8$	63,6–126,7
Volum de distribuție la starea de echilibru [ml/kg]*	$67,6 \pm 7,1$	52,8–76,8

\*Calculat la 10 din 13 pacienți, din cauza numărului insuficient de valori cuantificabile la 3 pacienți

RIV = recuperare *in vivo*;  $C_{max}$  = concentrație plasmatică maximă;  $ASC_{norm}$  = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp normalizată la doza administrată; AS = abatere standard

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța FIBRYGA a fost demonstrată în mai multe studii farmacologice non-clinice privind evaluarea siguranței (efecte cardiovasculare, potențial trombogen) și studii privind toxicitatea (toxicitate acută, toleranță locală). Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza acestor studii. În cadrul testului de stază venoasă (testul Wessler), FIBRYGA s-a dovedit a fi non-trombogen la doze de până la 400 mg/kg greutate corporală.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Pulbere

Clorhidrat de L-arginină

Glicină

Clorură de sodiu

Citrat de sodiu dihidrat



## Solvent

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

În timpul utilizării, stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite a fost demonstrată timp de 24 ore la temperatura camerei (maxim 25°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat după reconstituire. Dacă nu este utilizat imediat, perioadele și condițiile de păstrare în timpul utilizării constituie responsabilitatea utilizatorului. Soluția reconstituită nu trebuie congelată sau păstrată la frigider. Flacoanele utilizate parțial trebuie aruncate.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A nu se congela. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Fiecare ambalaj conține:

- 1 g fibrinogen uman într-un flacon din sticlă incoloră de 100 ml, de tip II Ph. Eur., sigilat cu dop pentru perfuzie (cauciuc bromobutlic) și un capac detașabil din aluminiu, fără filet
- 50 ml solvent (apă pentru preparate injectabile) într-un flacon din sticlă incoloră de 50 ml, de tip II Ph. Eur., sigilat cu dop pentru perfuzie (cauciuc halobutlic) și un capac detașabil din aluminiu, fără filet
- 1 dispozitiv de transfer nextaro

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

#### *Instrucțiuni generale*

- Soluția reconstituită trebuie să fie aproape incoloră și ușor opalescentă. A nu se utiliza soluții tulburi sau care prezintă depuneri.
- FIBRYGA este destinat unei singure utilizări. Nu reutilizați niciuna dintre componente.
- Pentru siguranța microbiologică, soluția trebuie administrată imediat după reconstituire. Stabilitatea chimică și fizică în condiții de utilizare a soluției reconstituite a fost demonstrată pentru 24 ore, la temperatura camerei (max. 25°C). După reconstituire, nu păstrați la frigider și nu congelați soluția FIBRYGA.

#### **Reconstituire**

1. Asigurați-vă că flaconul cu pulbere (FIBRYGA) și flaconul de solvent sunt la temperatura camerei. Această temperatură trebuie menținută în timpul reconstituirii. Dacă pentru încălzire se utilizează o baie cu apă, trebuie avut grijă să se evite ca apa să intre în contact cu dopurile din cauciuc sau cu capacele fără filet detașabile ale recipientelor. Temperatura pentru baia de apă nu trebuie să depășească +37°C.
2. Scoateți capacele fără filet detașabile de pe flaconul cu pulbere (FIBRYGA) și flaconul cu solvent, pentru a expune porțiunea centrală a dopului pentru perfuzie. Curățați dopurile din cauciuc cu un tampon cu alcool și lăsați dopurile din cauciuc să se usuce.

3. Dechideți ambalajul dispozitivului de transfer (nextaro) prin detașarea capacului (Fig. 1). Pentru a menține sterilitatea, nu scoateți dispozitivul de transfer din ambalajul de tip blister transparent. Nu atingeți vârful.

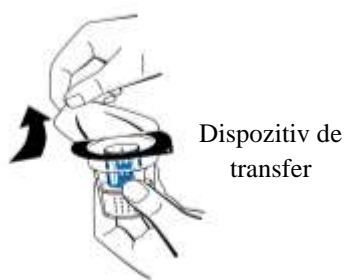


Fig. 1

4. Puneți flaconul cu solvent pe o suprafață plană, curată și țineți-l ferm. Fără a scoate ambalajul de tip blister, puneți partea albastră a dispozitivului de transfer pe partea de sus a flaconului cu solvent. Apăsați drept și ferm în jos, până se fixează pe poziției (Fig. 2). Nu răsuciți în timpul atașării.

**Notă:**

*Dispozitivul de transfer trebuie atașat la flaconul cu solvent mai întâi, iar apoi la flaconul cu pulbere liofilizată. În caz contrar, apare pierderea vidului și nu are loc transferul solventului.*

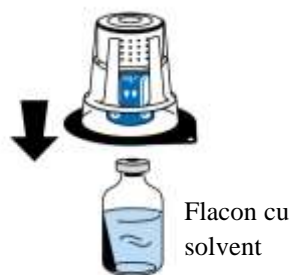


Fig. 2

5. În timp ce țineți flaconul cu solvent, scoateți cu atenție ambalajul de tip blister de pe dispozitivul de transfer (nextaro), trăgând în sus, în plan vertical. Asigurați-vă că lăsați dispozitivul de transfer atașat ferm pe flaconul cu solvent (Fig. 3).

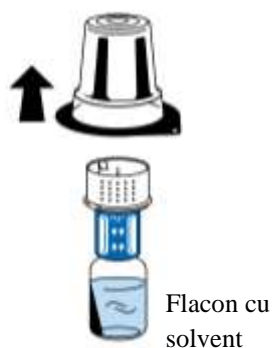


Fig. 3

- Puneți flaconul cu pulbere (FIBRYGA) pe o suprafață plană, curată și țineți-l ferm. Luați flaconul cu solvent cu dispozitivul de transfer atașat și întoarceți-l cu capul în jos. Puneți partea albă a conectorului dispozitivului de transfer în partea de sus a flaconului cu pulbere (FIBRYGA) și apăsați ferm în jos, până se fixează pe poziție (Fig. 4). Nu răsuciți în timpul atașării. Solventul va curge automat în flaconul cu pulbere (FIBRYGA).

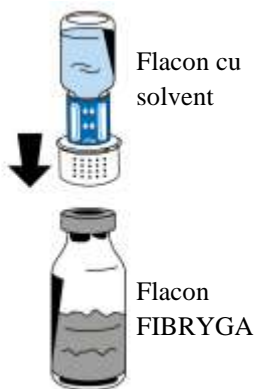


Fig. 4

- Cu flaconul cu solvent încă atașat, răsuciți ușor flaconul FIBRYGA, până la dizolvarea completă a pulberii. Pentru a evita formarea de spumă, nu agitați flaconul. Pulberea trebuie să se dizolve complet în decurs de aproximativ 5 minute. Ar trebui ca dizolvarea pulberii să nu dureze mai mult de 20 minute. Dacă pulberea nu este dizolvată în decurs de 20 minute, medicamentul trebuie aruncat.
- În cazurile rare în care se observă pulbere nereconstituită plutind în timpul transferului WFI sau dacă timpul de reconstituire este prelungit în mod neașteptat, procesul de dizolvare poate fi facilitat de agitarea orizontală mai viguroasă a flaconului.
- După ce reconstituirea este completă, deșurubați dispozitivul de transfer (partea albastră) în sens invers acelor de ceasornic, în două părți (Fig. 5). Nu atingeți conectorul Luer lock de pe partea albă a dispozitivului de transfer.

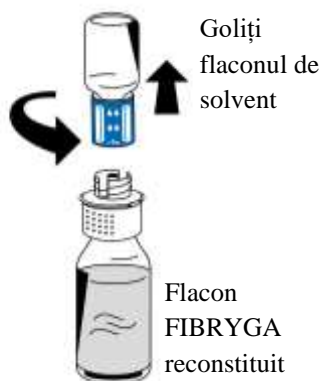


Fig. 5

- Aruncați flaconul gol de solvent împreună cu partea albastră a dispozitivului de transfer.

## Administrare

1. Atașați cu atenție o seringă la conectorul Luer lock de pe partea albă a dispozitivului de transfer (Fig. 6).
2. Întoarceți flaconul FIBRYGA cu capul în jos și extrageți soluția în seringă (Fig. 7).

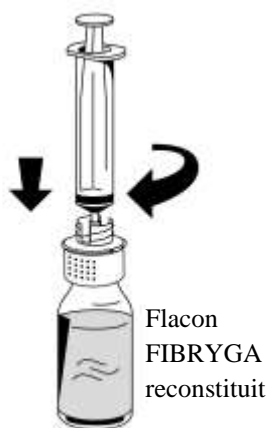


Fig. 6

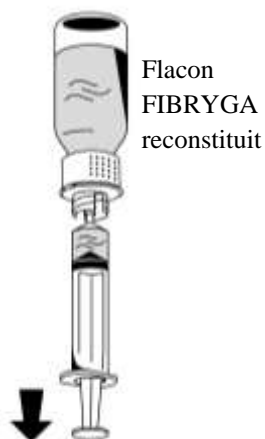


Fig. 7

3. După ce soluția a fost transferată, țineți ferm cilindrul seringii (ținând pistonul seringii cu capul în jos) și scoateți siringa de pe dispozitivul de transfer (Fig. 8).

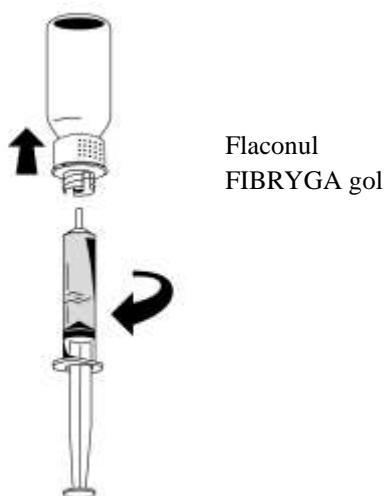


Fig. 8

4. Aruncați partea albă a dispozitivului de transfer împreună cu flaconul FIBRYGA gol.

Se recomandă utilizarea unui set de perfuzie standard pentru administrarea intravenoasă a soluției reconstituite la temperatura camerei.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## 7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Octapharma (IP) SPRL  
Allée de la Recherche 65  
1070 Anderlecht  
Belgia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

14395/2022/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Septembrie 2020

Data reînnoirii autorizației: Aprilie 2022

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iunie 2024