

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Fibryga, 1g, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV Fibrinogen, humani.

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

Sadržaj zgrušavajućeg proteina je određen u skladu sa Europskom farmakopejom za humani fibrinogen.

Proizvedeno iz humane (ljudske) plazme.

Pomoćne supstance s poznatim učinkom: do 132 mg natrija (5,8 mmol) po bočici. Za listu pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.

Prašak je bijel do blijedo žut, higroskopan, izgleda kao grumen koji se mrvi. Rastvarač je bistra i bezbojna tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Liječenje epizoda krvarenja i perioperativna profilaksa krvarenja kod pacijenata sa urođenom hipo- ili afibrinogenemijom uz sklonost krvarenju.
- Kao komplementarna terapija tokom hirurške intervencije za zbrinjavanje nekontrolisanog teškog krvarenja kod pacijenata sa stečenom hipofibrinogenemijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti pod kontrolom ljekara 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 pacijenta.

Za izračun individualnog doziranja potrebno je odrediti nivo (funkcionalnog) fibrinogena, a dozu i učestalost primjene potrebno je odrediti za svakog pojedinog pacijenta na osnovu redovnog

Odobreno
ALMBIH
7.6.2024.

mjerenja nivoa fibrinogena u plazmi i kontinuiranog praćenja kliničkog stanja pacijenta i drugih primijenjenih nadomjesnih terapija.

U slučaju velikih hirurških zahvata od ključne je važnosti precizno praćenje nadomjesne terapije pomoću testova koagulacije.

1. Profilaksa kod pacijenata sa kongenitalnom hipo- ili afibrinogenemijom i poznatom sklonošću krvarenju.

Za sprečavanje izraženog krvarenja tokom hirurških zahvata preporučuje se profilaktičko liječenje s ciljem podizanja nivoa fibrinogena na 1 g/l i održavanja fibrinogena na tom nivou dok se ne osigura hemostaza te iznad 0,5 g/l dok rana ne zaraste.

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

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

Dalje doziranje (doze i učestalost injekcija) potrebno je prilagoditi na osnovu kliničkog stanja pacijenta i laboratorijskih nalaza.

Biološko poluvrijeme eliminacije fibrinogena iznosi 3-4 dana. Zato, u odsustvu potrošnje, obično nije potrebno ponoviti liječenje humanim fibrinogenom. Uzimajući u obzir nakupljanje do kojeg dolazi u slučaju ponovljene primjene radi profilakse, dozu i učestalost je potrebno odrediti u skladu sa terapijskim ciljevima koje ljekar želi postići za pojedinog pacijenta.

Pedijatrijski pacijenti

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

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

Naknadno doziranje treba prilagoditi na osnovu kliničkog statusa pacijenta i laboratorijskih rezultata.

Stariji pacijenti

Klinička ispitivanja lijeka Fibryga nisu uključivala pacijente u dobi od 65 godina i starije te za njih ne postoje uvjerljivi dokazi reaguju li drugačije u odnosu na mlađe pacijente.

2. Liječenje krvarenja

Krvarenje kod pacijenata sa kongenitalnom hipo- ili afibrinogenemijom

Epizode krvarenja potrebno je liječiti prema gornjim formulama za odrasle/adolescente, odnosno djecu, do postizanja preporučenog ciljnog nivoa fibrinogena u plazmi od 1 g/l. Ovaj nivo je potrebno održavati dok se ne osigura hemostaza.

Krvarenje kod pacijenata sa stečenom deficijencijom fibrinogena

Odrasli

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

Pedijatrijski pacijenti

Doziranje je potrebno odrediti u skladu sa tjelesnom težinom i kliničkom slikom, ali obično iznosi 20- 30 mg/kg.

Način primjene

Intravenska infuzija ili injekcija.

Lijek Fibryga je potrebno sporo primjenjivati, intravenski, pri preporučenoj maksimalnoj brzini od 5 ml u minuti za pacijente s kongenitalnom hipo- ili afibrinogenemijom i pri preporučenoj maksimalnoj brzini od 10 ml u minuti za pacijente sa stečenom deficijencijom fibrinogena. Za uputstvo o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

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

Tromboembolija

Kada se pacijenti, bilo sa kongenitalnom ili sa stečenom deficijencijom, liječe humanim fibrinogenom, naročito ako se primjenjuje visoka doza ili ponovljeno doziranje, postoji rizik od tromboze. Kod pacijenata koji primaju humani fibrinogen potrebno je pažljivo pratiti javljaju li se znakovi ili simptomi tromboze.

Potencijalnu korist liječenja fibrinogenom iz humane plazme potrebno je pažljivo procijeniti u odnosu na rizik od tromboembolijskih komplikacija kod pacijenata s koronarnim bolestima srca ili infarktom miokarda u anamnezi, kod pacijenata sa bolestima jetre, u peri- ili postoperativnih pacijenata, kod novorođenčadi ili kod pacijenata 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 proizvodima koji sadrže koagulacijske faktore. Potrebno je pažljivo praćenje sistema 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 mora uzeti u obzir kod pacijenata na prehrani sa niskim udjelom natrija.

Sigurnost od virusa

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

Unatoč tome, kada se primjenjuju lijekovi proizvedeni iz humane 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 sa 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 odgovarajuće vakcinisanje (hepatitis A i B) kod pacijenata kod kojih se redovito/ponovljeno primjenjuju proizvodi proizvedeni iz humane plazme.

Imunogenost

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Sigurnost primjene lijeka Fibryga kod trudnica nije utvrđena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Kliničko iskustvo u liječenju opstetričkih komplikacija lijekovima koji sadrže fibrinogen ukazuje da se ne očekuju štetni efekti na tok trudnoće ili zdravlje fetusa ili novorođenčeta. Ispitivanja reprodukcije na životinjama nisu provedena s lijekom Fibryga (vidjeti dio 5.3). Budući da je aktivna supstanca humanog porijekla, katabolizira se na isti način kao i

humani (pacijentovi) proteini. Za ove fiziološke sastojke humane krvi ne očekuje se uticaj na reprodukciju ili na fetus.

Korist primjene lijeka Fibryga tokom 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 lijek Fibryga u majčino mlijeko. Međutim, zbog prirode supstance, ne očekuju se učinci na novorođenčad/dojenčad. Zato se mora procijeniti da li je lijek Fibryga indiciran tokom 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 mašinama

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

4.8 Neželjena djelovanja

Sažetak sigurnosnog profila

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

U kliničkim ispitivanjima prijavljena su sljedeća neželjena djelovanja: pireksija, kožne promjene uzrokovane lijekom, flebitis i tromboza.

Sljedeće nuspojave prijavljene su tokom primjene lijeka Fibryga i drugih koncentrata fibrinogena:

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Neželjena djelovanja	Učestalost*
Poremećaji imunološkog sistema	Alergijske reakcije ili reakcije anafilaktičkog tipa	
Vaskularni poremećaji	Tromboembolijske epizode (uključujući infarkt miokarda i plućnu emboliju) (vidjeti dio 4.4)	Vaskularni poremećaji
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 tokom kliničkih ispitivanja. Alergijske ili anafilaktičke reakcije, tromboembolijske epizode (uključujući infarkt miokarda i plućnu emboliju) i tromboflebitis su neželjena djelovanja povezana s ovom grupom lijekova.

Za sigurnost u pogledu prijenosnih agenasa, vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Dvadeset šest pacijenata 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 lijeka Fibryga kod pedijatrijskih pacijenata sa stečenom deficijencijom fibrinogena.

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje potpunije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Radi izbjegavanja predoziranja, tokom terapije je indicirano redovno praćenje nivoa 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, ATC oznaka: B02BB01

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

Primjena humanog fibrinogena omogućuje povećanje nivoa fibrinogena u plazmi i može privremeno korigovati koagulacijski defekt kod pacijenata sa deficijencijom fibrinogena.

Otvoreno, prospektivno, randomizirano, kontrolirano, križno (cross-over) ispitivanje faze II

farmakokinetike pojedinačnih doza u dvije grupe provedeno je kod 22 pacijenata sa 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 pacijenta, 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 tačka	Srednja vrijednosti \pm SD	Medijan (raspon)
prije infuzije	0 \pm 0	0 (0-0)
1 sat nakon infuzije	9,7 \pm 3,0	10,0 (4,0-16,0)
Srednja promjena (primarna analiza)*	9,7 \pm 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, nekontrolisano, multicentrično ispitivanja faze 3 (FORMA-02) provedeno je kod 25 pacijenata sa 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 tokom 12 hirurških zahvata. Test ROTEM i mjerenje nivoa 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 hirurškom zahvatu bila je 85,5 mg/kg. Nezavisna komisija za odlučivanje (Neovisno prosudbeno povjerenstvo) je, primjenom objektivnog sistema bodovanja, ocijenila ukupnu hemostatsku efikasnost kao uspješnu (s dobrom ili izvrsnom djelotvornošću) za 98,9% liječenih epizoda krvarenja i za 100% liječenja tokom hirurških zahvata.

Još jedno prospektivno, otvoreno, nekontrolisano, multicentrično ispitivanje faze 3 (FORMA04) 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 tokom 3 hirurška zahvata, kao i farmakokinetiku pojedinačnih doza. Došlo je do značajne promjene u odnosu na početnu vrijednost u MCF-u mjerenom ROTEM-om i nivoima 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 hirurškom zahvatu bila je 108 mg/kg. Nezavisna komisija za odlučivanje (Neovisno prosudbeno povjerenstvo) je, primjenom objektivnog sistema bodovanja ocijenila ukupnu hemostatsku efikasnost kao uspješnu (ocjena dobre ili izvrsne djelotvornosti) za 100% liječenih epizoda krvarenja i hirurških zahvata.

Prospektivno, randomizirano, kontrolisano ispitivanje FORMA-05 istražilo je hemostatsku djelotvornost i sigurnost primjene Fibryge u usporedbi sa krioprecipitatom kao nadomjesnim izvorima fibrinogena kod pacijenata u kojih se razvija stečena deficijencija fibrinogena tokom citoredukcijskog hirurškog zahvata kod izraženog abdominalnog malignoma pseudomyxoma peritonei. Ispitivanje je uključivalo 43 odrasla pacijenta u grupi prema protokolu (PP), 21 pacijenta liječenog Fibrygom i 22 pacijenta liječena krioprecipitatom. Intraoperativni nadomjestak fibrinogena izveden je preventivno (tj. nakon 60-90 minuta hirurškog 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. Tokom 7,8 ± 1,7 sati hirurškog 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 kod pacijenata liječenih Fibrygom odnosno krioprecipitatom, a vrijednost medijana od 0 jedinica RBC-a primijenjene su tokom prvih 24 sata nakon hirurškog zahvata u obje skupine (vidjeti također tablicu u nastavku). Tokom ispitivanja nije bilo transfuzija svježe smrznutih koncentrata plazme ili krvnih pločica. Nezavisna komisija za odlučivanje je, pomoću objektivnog sistema, ocijenila hemostatsku terapiju temeljenu na nadomjestku fibrinogena uspješnom za liječenje tokom 100% hirurških zahvata u obje skupine.

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

Vremenski okvir	FIBRYGA grupa (n=21) Medijan (raspon)	krioprecipitat grupa (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 proizvoda, poput svježe smrznutih koncentrata plazme ili krvnih pločica

Pedijatrijska populacija

Za liječenje kongenitalne deficijencije fibrinogena, tokom dva klinička ispitivanja (FORMA-02 i FORMA-04) Fibryga je bila primijenjena kod 20 pacijenata 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. Nezavisna komisija za odlučivanje ocijenila je ukupnu hemostatsku efikasnost kao uspješnu za sve liječene epizode krvarenja (10 epizoda krvarenja kod adolescenata, 5 epizoda krvarenja kod djece u dobi od 6 do <12 godina i 5 epizoda krvarenja kod djece u dobi od 1 do <6 godina starosti) kao i za profilaksu za 4 hirurška zahvata kod ovih pacijenata (1 zahvat kod adolescenta i 3 hirurška zahvata kod djece u dobi od 1 do <6 godina starosti).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Humani fibrinogen je normalni sastojak humane 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.

Odobreno
ALMBIH
7.6.2024.

Otvoreno, prospektivno, randomizirano, kontrolisano, križno (cross-over) ispitivanje faze II farmakokinetike pojedinačnih doza u dvije skupine, provedeno je kod 22 pacijenta sa 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 kod istih pacijenata (FORMA-01).

Svaki pacijent 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 \pm SD	Raspon
Poluvijek [sati]	75,9 \pm 23,8	40,0-157,0
Cmax [mg/dl]	139,0 \pm 36,9	83,0-216,0
AUCnorm za dozu od 70 mg/kg [mg*sati/ml]	113,7 \pm 31,5	59,7-175,5
Klirens [ml/sati/kg]	0,67 \pm 0,2	0,4-1,2
Srednje vrijeme zadržavanja [sati]	106,3 \pm 30,9	58,7-205,5
Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže [ml/kg]	70,2 \pm 29,9	36,9-149,1

*Jedan pacijent je bio isključen iz populacije PP jer je primio <90% planirane doze lijeka Fibryga i usporednog lijeka. Cmax = maksimalna koncentracija u plazmi; AUCnorm = 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 nivoa 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 \pm 16,5 sati u odnosu na 76,9 \pm 26,1 sati. Klirens je bio gotovo identičan u ove dvije dobne skupine, tj. 0,68 \pm 0,18 ml/sati/kg, odnosno 0,66 \pm 0,21 ml/sati/kg.

Farmakokinetička svojstva Fibryge dodatno su istražena u kliničkom ispitivanju FORMA-04 na 13 pacijenata (djeca mlađa od 12 godina) sa kongenitalnom deficijencijom fibrinogena (afibrinogenemija). Svaki je pacijent 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
Cmax [mg/dl]	107.2 ± 16.8	93.0-154.0
AUCnorm 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 pacijenata, zbog nedovoljnog broja mjerljivih vrijednosti kod 3 pacijenta

IVR = in vivo oporavak; Cmax = maksimalna koncentracija u plazmi; AUCnorm = 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 efekti, 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. Lista pomoćnih supstanci

Prašak
L-arginin hidrohlorid
glicin natrijev
hlorid
natrijev citrat dihidrat

Rastavarač
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije se miješati s drugim lijekovima.

Odobreno
ALMBIH
7.6.2024.

6.3. Rok trajanja

2 godine.

Hemijska i fizikalna stabilnost rastvora 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 rastvor ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja nakon rekonstitucije odgovornost su korisnika.

Rekonstituirani rastvor 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.

Uslove čuvanja nakon rekonstitucije vidjeti u dijelu 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja Jedno pakovanje sadrži:

- 1 g humanog fibrinogena u bezbojnoj staklenoj bočici tipa II (Ph.Eur.) od 100 ml, zatvorenoj infuzijskim čepom od bromobutilne gume i aluminijskom flip-off kapičom - 50 ml rastvarača (voda za injekcije) u bezbojnoj staklenoj bočici tipa II (Ph.Eur.) od 50 ml, zatvorenoj infuzijskim čepom od halobutilne gume i aluminijskom flip-off kapičom
- 1 Octajet set za prijenos
- 1 filter čestica

6.6. uputstvo za upotrebu I rukovanje I posebne mjere za ukljanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Općenite upute

- Rekonstituirani rastvor treba izgledati gotovo bezbojno i blago opalescentno. Ne koristiti rastvore koji su mutni ili imaju talog.

Rekonstitucija

1. Prašak (Fibryga) i rastvarač (vodu za injekcije) u neotvorenim bočicama zagrijati na sobnu temperaturu. Tu temperaturu potrebno je održavati tokom rekonstitucije. Ako se za zagrijavanje koristi vodeno kupatilo, potrebno je paziti da voda ne dođe u kontakt s gumenim čepovima ili kapičama bočica. Temperatura vodenog kupatila ne smije preći +37°C (98 °F).
2. Ukloniti kapiču sa bočice sa praškom (Fibryga) i rastvaračem kako bi se izložio srednji dio infuzijskog čepa. Gumene čepove očistiti kompresom natopljenom alkoholom i pustiti ih da se osuše.
3. Odvojiti poklopac vanjskog pakovanja sa Octajet seta za prijenos. Radi održavanja sterilnosti, ostaviti Octajet set za prijenos u prozirnog vanjskog pakovanju.

Odobreno
ALMBIH
7.6.2024.

4. Uzeti Octajet u vanjskom pakovanju i preokrenuti ga na bočicu s praškom (Fibryga). Bez vađenja iz vanjskog pakovanja pritisnuti set za prijenos na sredinu čepa bočice sa praškom sve dok se (bezbojne) stezaljke šiljka ne uklope na bočicu. Uz istovremeno držanje bočice sa praškom, pažljivo ukloniti vanjsko pakovanje sa Octajeta, pazeći pritom da se ne dodirne šiljak za vodu (plavi) i ostavi Octajet čvrsto pričvršćen na bočici s praškom. (Slika 1)



Slika 1

5. Držeći čvrsto bočicu sa praškom (Fibryga) na podlozi, preokrenuti bočicu sa rastvaračem i staviti je na sredinu šiljka za vodu. Čvrsto pritisnuti plavi plastični šiljak Octajeta kroz gumeni čep bočice sa rastvaračem. (Slika 2)



Slika 2

6. Ukloniti razdvojni prsten (Slika 3) i pritisnuti bočicu sa rastvaračem prema dole (Slika 4). Rastvarač će poteći u bočicu s praškom (Fibryga).



Slika 3



Slika 4

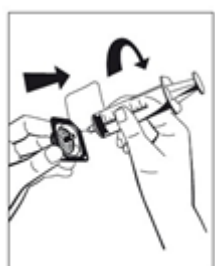
7. Kada je prenos rastvarača završio, nježno okrenuti bočicu sa lijekom sve dok se prašak ne rastvori. Ne tresti bočicu radi izbjegavanja nastanka pjene. Prašak će se potpuno rastvoriti unutar približno 5 minuta. Rastvaranje praška ne smije trajati duže od 30 minuta. Ako prašak nije rastvoren unutar 30 minuta, lijek se mora baciti.
8. Okrenuti plavi dio seta za prijenos na bočici sa rastvaračem (oba smjera su moguća) kako bi se



Slika 5

poklopile pozicijske oznake i ukloniti bočicu rastvarača zajedno sa šiljkom za vodu. (Slika 5)

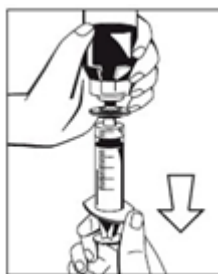
9. Pričvrstiti špricu na dostavljeni filter (Slika 6) i spojiti filter na Octajet Luer Lock na bočici sa praškom (Slika 7). Povuci rastvor kroz filter u špricu. (Slika 8).



Slika 6



slika 7



slika 8

10. Odvojiti napunjenu špricu sa filtera i baciti praznu bočicu.

Za intravensku primjenu rekonstituiranog rastvora na sobnoj temperature preporučuje se standardni infuzijski set.

Neiskorišteni lijek ili otpadni material potrebno je zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)

Octapharma AG

Seidenstrasse 2

Lachen

Švicarska

Proizvođač gotovog lijeka

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.,

Odobreno
ALMBIH
7.6.2024.

Oberlaaer Strasse 235,
1100 Beč, Austrija

Octapharma AB,
Lars Forssells gata 23,
112 75 Stockholm, Švedska

Nosilac odobrenja

Remedia d.o.o. Sarajevo
Kranjčevićeva 37
71000 Sarajevo

8. Broj i datum rješenja o dozvoli za stavljanje gotovog lijeka u promet:
04-07.3-1-10764/22 od 07.06.2024. godine

**Odobreno
ALMBIH
7.6.2024.**