

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fibryga, 2 g, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Fibrynogen ludzki

Każda butelka produktu leczniczego Fibryga zawiera 2 g fibrynogenu ludzkiego. Po rekonstytucji w 100 ml wody do wstrzykiwań produkt Fibryga zawiera w przybliżeniu 20 mg/ml fibrynogenu ludzkiego.

Zawartość białka krzepliwego oznaczana jest zgodnie z monografią ludzkiego fibrynogenu podaną w Farmakopei Europejskiej.

Wytworzony z ludzkiego osocza pochodzącego od dawców.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sól w ilości do 264 mg (11,5 mmol) na butelkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

Biały lub białozółty higroskopijny proszek lub krucha, zestalona masa.

Rozpuszczalnik jest bezbarwnym i przezroczystym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie epizodów krwawienia i profilaktyka okołoperacyjna u pacjentów z wrodzoną hipo- lub afibrynogenią ze skłonnością do krwawień.

Jako leczenie uzupełniające do leczenia niekontrolowanego ciężkiego krwotoku u pacjentów z hipofibrynogenią nabytą w przebiegu interwencji chirurgicznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu zaburzeń krzepnięcia.

Dawkowanie

Dawkowanie i czas trwania terapii zastępczej zależą od stopnia ciężkości zaburzenia, lokalizacji i intensywności krwawienia oraz od stanu klinicznego pacjenta.

Należy oznaczać stężenie (czynnościowe) fibrynogenu w celu wyliczenia indywidualnego dawkowania oraz ilości i częstości podawanych dawek u każdego pacjenta poprzez regularne pomiary stężenia fibrynogenu w osoczu i ciągle monitorowanie stanu klinicznego pacjenta i innych stosowanych terapii zastępczych.

W przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych konieczne jest dokładne monitorowanie terapii zastępczej przez oznaczanie parametrów krzepnięcia.

1. Profilaktyka u pacjentów z wrodzonym niedoborem fibrynogenu lub afibrynogenem i znaną skłonnością do krwawień.

Aby zapobiec nadmiernemu krwawieniu podczas zabiegów chirurgicznych zaleca się podawanie profilaktyczne w celu zwiększenia stężenia fibrynogenu do 1 g/l i utrzymania go na tym poziomie do czasu osiągnięcia hemostazy i ponad 0,5 g/l do czasu zagojenia się ran(y).

W przypadku zabiegu chirurgicznego lub leczenia epizodu krwawienia należy wyliczyć dawkę w następujący sposób:

$$\text{Dawka (mg/kg masy ciała)} = \frac{[\text{Stężenie docelowe (g/l)} - \text{stężenie oznaczone (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l na mg/kg masy ciała)}}$$

Dalsze dawkowanie (dawki i częstość wstrzykiwań) powinno być dostosowane do stanu klinicznego pacjenta i wyników testów laboratoryjnych.

Biologiczny okres półtrwania fibrynogenu wynosi 3–4 dni. W związku z tym, przy braku zużycia zwykle ponowne leczenie ludzkim fibrynogenem nie jest wymagane. Biorąc pod uwagę akumulację, do której dochodzi w przypadku ponownego podawania w celach profilaktycznych, dawkę i częstość należy ustalać w zależności od celów terapeutycznych określonych przez lekarza dla konkretnego pacjenta.

Dzieci i młodzież

W przypadku zabiegu chirurgicznego lub leczenia epizodu krwawienia dawkę dla młodzieży należy wyliczyć na podstawie podanego powyżej wzoru dla dorosłych, natomiast dawkę dla dzieci w wieku <12 lat należy wyliczyć w następujący sposób:

$$\text{Dawka (mg/kg masy ciała)} = \frac{[\text{Stężenie docelowe (g/l)} - \text{stężenie oznaczone (g/l)}]}{0,014 \text{ (g/l na mg/kg masy ciała)}}$$

Dalsze dawkowanie powinno być dostosowane do stanu klinicznego pacjenta i wyników testów laboratoryjnych.

Osoby w podeszłym wieku

Badania kliniczne produktu leczniczego Fibryga nie obejmowały pacjentów w wieku 65 lat i starszych w celu przedstawienia rozstrzygających dowodów, czy występowały u nich różnice w odpowiedzi na leczenie porównaniu do młodszych pacjentów.

2. Leczenie krwawienia

Krwawienie u pacjentów z wrodzonym niedoborem fibrynogenu lub afibrynogenem

Leczenie epizodów krwawienia należy prowadzić zgodnie z podanymi powyżej wzorami odpowiednio dla dorosłych/młodzieży i dzieci w celu osiągnięcia zalecanego docelowego stężenia fibrynogenu w osoczu wynoszącego 1 g/l. Stężenie to należy utrzymywać do czasu osiągnięcia hemostazy.

Krwawienie u pacjentów z nabytym niedoborem fibrynogenu

Dorośli

Zwykle początkowo podaje się 1–2 g, a kolejne wlewy w razie potrzeby. W przypadku ciężkiego krwotoku, np. podczas poważnego zabiegu chirurgicznego, wymagana może być większa ilość fibrynogenu (4–8 g).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie należy ustalić na podstawie masy ciała i wskazań klinicznych, ale zwykle wynosi 20–30 mg/kg.

Sposób podawania

Infuzja lub wstrzyknięcie dożylnie.

Produkt leczniczy Fibryga należy podawać powoli dożylnie przy zalecanej maksymalnej szybkości 5 ml na minutę u pacjentów z wrodzoną hipo- lub afibrynogenemią i przy zalecanej maksymalnej szybkości 10 ml na minutę u pacjentów z nabytym niedoborem fibrynogenu.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Przy podawaniu ludzkiego fibrynogenu pacjentom z wrodzonym lub nabytym niedoborem istnieje ryzyko wystąpienia zakrzepicy, zwłaszcza przy dużej dawce leku lub jego wielokrotnym podawaniu. Pacjenci otrzymujący ludzki fibrynogen powinni być dokładnie obserwowani w kierunku przedmiotowych i podmiotowych objawów zakrzepicy.

W przypadku pacjentów z chorobą niedokrwinną serca lub zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie, pacjentów z chorobą wątroby, pacjentów w okresie około- i pooperacyjnym, u noworodków oraz u pacjentów z ryzykiem zdarzeń zakrzepowo-zatorowych lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, należy rozważyć możliwe korzyści z leczenia ludzkim fibrynogenem wobec ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Należy postępować z ostrożnością i dokładnie monitorować stan pacjenta.

Nabyta hipofibrynogenemia jest związana z niskim stężeniem wszystkich czynników krzepnięcia (nie tylko fibrynogenu) oraz inhibitorów w osoczu, należy zatem rozważyć leczenie produktami krwiopochodnymi zawierającymi czynniki krzepnięcia. Konieczne jest staranne monitorowanie układu krzepnięcia.

Reakcje alergiczne i typu anafilaktycznego

W razie wystąpienia reakcji alergicznej lub typu anafilaktycznego, należy natychmiast przerwać wstrzyknięcie/infuzję. W razie wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego należy zastosować odpowiednie standardowe postępowanie lecznicze.

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera sód w ilości do 264 mg na butelkę, co odpowiada 13,2% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia 2 g sodu przez dorosłych. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Bezpieczeństwo wirusologiczne

Standardowe środki ostrożności zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badania przesiewowe poszczególnych donacji i całych pul osocza w kierunku swoistych markerów zakażenia oraz wprowadzenie skutecznych etapów procesu wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Mimo to, w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanych lub pojawiających się od niedawna wirusów i innych patogenów.

Podjęmowane środki ostrożności są uważane za skuteczne wobec wirusów otoczkowych, takich jak HIV, HBV i HCV, jak również wirusa bezotoczkowego HAV. Podjęmowane środki ostrożności mogą mieć ograniczoną skuteczność wobec wirusów bezotoczkowych, takich jak parwovirus B19. Zakażenie parwovirusem B19 może być poważne w przypadku kobiet w ciąży (zakażenie płodu) oraz osób z upośledzeniem odporności lub nasiloną erytropoezą (np. anemia hemolityczna).

W przypadku pacjentów przyjmujących regularnie/wielokrotnie produkty pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć odpowiednie szczepienia (przeciwno WZW typu A i B).

Immunogenność

W przypadku terapii zastępczej czynnikami krzepnięcia przy występowaniu innych wrodzonych niedoborów obserwowano reakcje ze strony przeciwciał, jednakże aktualnie nie ma danych dotyczących koncentratu fibrynogenu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie ma znanych interakcji produktów zawierających ludzki fibrynogen z innymi produktami leczniczymi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Fibryga u kobiet w okresie ciąży. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania produktów zawierających fibrynogen w leczeniu powikłań położniczych sugeruje, że nie należy oczekiwać działań szkodliwych dla przebiegu ciąży ani dla płodu czy noworodka. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu produktu leczniczego Fibryga na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ substancja czynna jest pochodzenia ludzkiego, jest katabolizowana w ten sam sposób, jak własne białko pacjenta. Nie oczekuje się, aby takie fizjologiczne składniki krwi ludzkiej wywierały niekorzystny wpływ na reprodukcję ani na płód.

Należy ocenić korzyści ze stosowania produktu leczniczego Fibryga podczas ciąży, biorąc pod uwagę to, że dostępne są dane kliniczne dotyczące stosowania koncentratów fibrynogenu, brakuje jednak danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Fibryga przenika do mleka ludzkiego. Jednak ze względu na właściwości substancji nie przewiduje się, by miała ona wpływ na karmione piersią noworodki/niemowlęta.

Z tego względu należy podjąć decyzję, czy stosowanie produktu leczniczego Fibryga jest wskazane podczas karmienia piersią, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia.

Płodność

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fibryga nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Nie ma wyczerpujących danych dotyczących częstości występowania działań niepożądanych w badaniach klinicznych tego produktu.

W badaniach klinicznych zgłoszono występowanie następujących działań niepożądanych: gorączka, wysypka polekowa, zapalenie żył i zakrzepica.

Następujące działania niepożądane zostały zgłoszone w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Fibryga i innych koncentratów fibrynogenu:

Klasa układów i narządów MedDRA	Działania niepożądane	Częstość występowania*
Zaburzenia układu immunologicznego:	Reakcje alergiczne i typu anafilaktycznego Reakcje skórne	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe:	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zawał mięśnia sercowego i zatorowość płucna) (patrz punkt 4.4) Zakrzepowe zapalenie żył	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:	Wzrost temperatury ciała (gorączka)	Częstość nieznana

*Częstość jest nieznana, ponieważ nie można było jej obliczyć na podstawie dostępnych danych. Podczas badań klinicznych wystąpiły pojedyncze przypadki niewielkiej gorączki i reakcji skórnych. Reakcje alergiczne i reakcje typu anafilaktycznego, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zawał mięśnia sercowego i zatorowość płucna) oraz zakrzepowe zapalenie żył to działania niepożądane wynikające ze stosowania tej grupy leków.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież:

Do analizy bezpieczeństwa stosowania w przypadku wrodzonego niedoboru fibrynogenu włączono dwadzieścioro sześcioro pacjentów w wieku od 1 do <18 lat, w tym 12 nastolatków w wieku od 12 do <18 lat, 8 dzieci w wieku od 6 do <12 lat i 6 dzieci w wieku od 1 do <6 lat.

Nie stwierdzono różnic w zakresie ogólnego profilu bezpieczeństwa pomiędzy dorosłymi, młodzieżą i dziećmi.

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Fibryga u dzieci z nabytym niedoborem fibrynogenu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Wskazane jest regularne monitorowanie stężenia fibrynogenu w osoczu podczas leczenia, aby uniknąć przedawkowania (patrz punkt 4.2).

W przypadku przedawkowania zwiększone jest ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnadciśnieniowe, fibrynogen, kod ATC: B02BB01

Fibrynogen ludzki (czynnik krzepnięcia I), w obecności trombiny, aktywowanego czynnika krzepnięcia XIII (FXIIIa) oraz jonów wapnia jest przekształcany w stabilny i elastyczny, trójwymiarowy hemostatyczny skrzep fibryny.

Podanie fibrynogenu ludzkiego zapewnia wzrost stężenia fibrynogenu w osoczu i może czasowo ograniczać upośledzenie krzepnięcia u pacjentów z niedoborem fibrynogenu.

W prospektywnym badaniu farmakokinetycznym fazy II prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją i grupą kontrolną w dwóch grupach z zamianą grup leczenia obejmującym jedną dawkę, obejmującym 22 pacjentów z wrodzonym niedoborem fibrynogenu (afibrynogenemia) (patrz punkt 5.2) oceniano także maksymalną twardość skrzepu (MCF) jako zastępczy wskaźnik skuteczności hemostaticznej (FORMA-01). MCF określano na podstawie tromboelastometrii (ROTEM). Dla każdego badanego MCF został określony przed (wartość wyjściowa) i jedną godzinę po podaniu pojedynczej dawki produktu Fibryga. Wartości MCF były statystycznie większe po podaniu produktu Fibryga w porównaniu do wartości wyjściowych (patrz tabela poniżej).

Tabela 1: Maksymalna twardość skrzepu MCF [mm] (populacja ITT), n=22

Punkt czasowy	Średnia ± SD	Mediana (zakres)
Przed infuzją	0 ± 0	0 (0–0)
1 godz. po infuzji	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0–16,0)
Średnia zmiana (analiza główna)*	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0–16,0)

MCF = maksymalna twardość skrzepu; ITT = (populacja) zgodna z zamiarem leczenia.

*p < 0,0001 (95% przedział ufności: 8,37; 10,99)

Przeprowadzono prospektywne wieloośrodkowe badanie fazy III metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej (FORMA-02) obejmujące 25 pacjentów z wrodzonym niedoborem fibrynogenu (afibrynogenemia lub hipofibrynogenemia) w wieku od 12 do 54 lat (6 nastolatków, 19 dorosłych). Badanie objęło leczenie 89 epizodów krwawienia i 12 zabiegów chirurgicznych. Stwierdzono statystycznie zmianę wartości MCF ocenianej badaniem ROTEM i stężenia fibrynogenu w osoczu względem wartości wyjściowych. Mediana dawki produktu leczniczego Fibryga podawanej w ramach jednej infuzji w celu leczenia epizodów krwawienia wynosiła 57,5 mg/kg, a mediana dawki całkowitej wynosiła 59,4 mg/kg. Mediana dawki całkowitej produktu leczniczego Fibryga podawanej na jeden zabieg chirurgiczny wynosiła 85,8 mg/kg. Ogólna skuteczność hemostaticzna została potwierdzona (skuteczność dobra lub doskonała) w przypadku 98,9% leczonych epizodów krwawienia i 100% zabiegów chirurgicznych przez niezależną komisję orzekającą z zastosowaniem obiektywnego systemu oceny.

Przeprowadzono kolejne prospektywne wieloośrodkowe badanie fazy III metodą otwartej próby bez grupy kontrolnej (FORMA-04) obejmujące 14 dzieci z wrodzonym niedoborem fibrynogenu (afibrynogenemia lub hipofibrynogenemia) w wieku od 1 do 10 lat (6 dzieci w wieku <6 lat i 8 dzieci w wieku od 6 do <12 lat). Badanie objęło leczenie 10 epizodów krwawienia i 3 zabiegów chirurgicznych, jak również farmakokinetykę dawki pojedynczej. Stwierdzono znamiennej zmianę wartości MCF ocenianej w badaniu ROTEM i stężenia fibrynogenu w osoczu względem wartości wyjściowych. Mediana dawki produktu leczniczego Fibryga podawanej w ramach jednej infuzji w celu leczenia epizodów krwawienia wynosiła 70,2 mg/kg, a mediana dawki całkowitej wynosiła 73,9 mg/kg. Mediana dawki całkowitej produktu leczniczego Fibryga podawanej na jeden zabieg chirurgiczny wynosiła 108 mg/kg. Ogólna skuteczność hemostatyczna została potwierdzona (skuteczność dobra lub doskonała) w przypadku 100% leczonych epizodów krwawienia i zabiegów chirurgicznych przez niezależną komisję orzekającą z zastosowaniem obiektywnego systemu oceny.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu FORMA-05 z grupą kontrolną oceniano skuteczność hemostatyczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Fibryga w porównaniu z krioprecypitatem jako źródłem suplementacji fibrynogenu u pacjentów z niedoborem fibrynogenu nabytym podczas zabiegu cytoredukcyjnego z powodu rozległego, złośliwego śluzaka rzekomego otrzewnej. W badaniu wzięło udział 43 pacjentów dorosłych w zbiorze analizy zgodnej z protokołem (Per Protocol, PP) – 21 pacjentów leczonych produktem leczniczym Fibryga oraz 22 pacjentów leczonych krioprecypitatem. Śródoperacyjną suplementację fibrynogenu prowadzono prewencyjnie (tj. po 60–90 minutach zabiegu chirurgicznego, gdy obserwowano nadmierną utratę krwi, ale zanim doszło do utraty 2 litrów krwi) produktem leczniczym Fibryga (4 g) lub krioprecypitatem (2 pule po 5 jednostek), powtarzając dawkowanie w razie potrzeby. Podczas $7,8 \pm 1,7$ godziny zabiegu chirurgicznego zastosowano odpowiednio $6,5 \pm 3$ g produktu leczniczego Fibryga (89 ± 39 mg/kg mc.) oraz $4,1 \pm 2,2$ pule po 5 jednostek krioprecypitatu. W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Fibryga i krioprecypitatem mediana podanej śródoperacyjnie dawki KKCz wyniosła odpowiednio 1 jednostkę i 0,5 jednostki, a mediana dawki KKCz w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji w obydwu grupach wyniosła 0 (patrz tabela poniżej). Podczas badania nie przetaczano świeżo mrożonego osocza ani koncentratów płytek krwi. Leczenie hemostatyczne polegające na suplementacji fibrynogenu zostało ocenione jako skuteczne w przypadku 100% zabiegów chirurgicznych w obydwu grupach przez niezależną komisję orzekającą z zastosowaniem obiektywnego systemu oceny.

Tabela 2: Transfuzja KKCz* [jednostki] śródoperacyjnie i w ciągu pierwszych 24 godzin po operacji (populacja PP)

Przedział czasowy	Grupa otrzymująca produkt Fibryga (n=21) Mediana (zakres)	Grupa otrzymująca krioprecypitat (n=22) Mediana (zakres)
Śródoperacyjnie	1 (0–4)	0,5 (0–5)
W ciągu pierwszych 24 godzin po operacji	0 (0–2)	0 (0–2)

KKCz = koncentraty krwinek czerwonych; PP = zgodnie z protokołem*nie doszło do transfuzji innych allogenicznych produktów krwiopochodnych, takich jak świeżo mrożone osocze lub koncentraty płytek krwi

Dzieci i młodzież

W przypadku wrodzonego niedoboru fibrynogenu produkt leczniczy Fibryga podawany był w ramach dwóch badań klinicznych (FORMA-02 i FORMA-04) 20 pacjentom w wieku od 1 do <18 lat, w tym 6 nastolatkom w wieku od 12 do <18 lat, 8 dzieci w wieku od 6 do <12 lat i 6 dzieci w wieku od 1 do <6 lat. Skuteczność hemostatyczna została potwierdzona przez niezależną komisję orzekającą w przypadku wszystkich leczonych epizodów krwawienia (10 epizodów krwawienia u nastolatków, 5 u dzieci w wieku od 6 do <12 lat oraz 5 u dzieci w wieku od 1 do <6 lat), a profilaktyka również została oceniona jako skuteczna w przypadku 4 zabiegów chirurgicznych przeprowadzonych u tych pacjentów (1 u nastolatków i 3 u dzieci w wieku od 1 do <6 lat).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Fibrynogen ludzki jest normalnym składnikiem ludzkiego osocza i działa jak fibrynogen endogeny. Biologiczny okres półtrwania fibrynogenu w osoczu wynosi 3–4 dni. Produkt Fibryga jest podawany dożylnie i jest natychmiast dostępny w osoczu w stężeniu odpowiadającym podanej dawce.

W prospektywnym badaniu fazy II prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją i grupą kontrolną w dwóch grupach z zamianą grup leczenia, obejmującym 22 pacjentów z wrodzonym niedoborem fibrynogenu (afibrynogenemia) w wieku od 12 do 53 lat (6 nastolatków, 16 dorosłych) porównywano właściwości farmakokinetyczne jednej dawki produktu leczniczego Fibryga z właściwościami innego dostępnego na rynku koncentratu fibrynogenu u tych samych pacjentów (FORMA-01). Każdy pacjent otrzymał jednorazową dawkę 70 mg/kg mc. produktu leczniczego Fibryga oraz produktu porównawczego. W punkcie początkowym oraz przez okres do 14 dni po infuzji pobierano próbki krwi w celu oznaczenia aktywności fibrynogenu. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Fibryga w analizie zgodnej z protokołem (PP) (n=21) są podsumowane w tabeli poniżej.

Tabela 3: Farmakokinetyczne parametry (n=21) aktywności fibrynogenu (populacja PP)

Parametr	Średnia ± SD	Zakres
Okres półtrwania [godz.]	75,9 ± 23,8	40,0–157,0
C _{max} [mg/dl]	139,0 ± 36,9	83,0–216,0
AUC _{norm} dla dawki 70 mg/kg mc. [mg*h/ml]	113,7 ± 31,5	59,7–175,5
Klirens [ml/h/kg]	0,67 ± 0,2	0,4–1,2
Średni czas przebywania [h]	106,3 ± 30,9	58,7–205,5
Objętość dystrybucji w stanie równowagi [ml/kg]	70,2 ± 29,9	36,9–149,1

*Jeden pacjent został wykluczony z populacji PP, ponieważ otrzymał <90% zaplanowanej dawki produktu Fibryga i produktu porównawczego.

C_{max} = maksymalne stężenie w osoczu; AUC_{norm} = pole powierzchni pod krzywą znormalizowane względem podanej dawki; SD = odchylenie standardowe

Narastający odzysk *in vivo* (IVR) został określony na podstawie wartości stężenia oznaczonych w okresie do 4 godzin po infuzji. Mediana narastającego IVR wynosiła 1,8 mg/dl (zakres 1,08–2,62 mg/dl) zwiększenia na mg/kg. Taka mediana IVR wskazuje, że dawka 70 mg/kg mc. zwiększy stężenie fibrynogenu w osoczu pacjenta o około 125 mg/dl.

Farmakokinetyka w specjalnych populacjach

Nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy w aktywności fibrynogenu pomiędzy pacjentami płci męskiej i żeńskiej.

Dzieci i młodzież

Dane farmakokinetyczne u młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat uzyskano w badaniu FORMA-02. W analizie PP zaobserwowano niewielką różnicę w zakresie okresu półtrwania u młodzieży (n=5) i u dorosłych (n=16), wynoszącego odpowiednio 72,8 ± 16,5 godz. w porównaniu z 76,9 ± 26,1 godz. Klirens był niemal identyczny w obu grupach wiekowych, tzn. odpowiednio, 0,68 ± 0,18 ml/h/kg oraz 0,66 ± 0,21 ml/h/kg. Badania właściwości farmakokinetycznych produktu leczniczego Fibryga kontynuowano w ramach badania FORMA-04 u 13 dzieci w wieku poniżej 12 lat z wrodzonym niedoborem fibrynogenu (afibrynogenemia). Każdy pacjent otrzymał pojedynczą dawkę dożylną 70 mg/kg produktu leczniczego Fibryga. Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Fibryga podsumowano w tabeli poniżej. Mediana narastającego odzysku *in vivo* wynosiła 1,4 mg/dl (zakres, 1,3–2,1 mg/dl) zwiększenia na mg/kg.

Tabela 4: Parametry farmakokinetyczne (n=13) aktywności fibrynogenu

Parametr	Średnia ± SD	Zakres
Okres półtrwania [godz.]*	63,3 ± 12,0	45,6–91,6
C _{max} [mg/dl]	107,2 ± 16,8	93,0–154,0
AUC _{norm} dla dawki 70 mg/kg mc. [mg*h/ml]*	92,0 ± 20,0	69,7–134,2
Klirens [ml/h/kg]*	0,8 ± 0,2	0,5–1,0
Średni czas przebywania [h]*	88,0 ± 16,8	63,6–126,7
Objętość dystrybucji w stanie równowagi [ml/kg]*	67,6 ± 7,1	52,8–76,8

*Obliczono u 10 spośród 13 pacjentów z powodu niewystarczającej liczby oznaczalnych wartości u 3 pacjentów. IVR = odzysk *in vivo*; C_{max} = maksymalne stężenie w osoczu; AUC_{norm} = pole powierzchni pod krzywą znormalizowane względem podanej dawki; SD = odchylenie standardowe

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Fibryga zostało wykazane w kilku nieklinicznych badaniach farmakologicznych (działanie na układ krążenia, działanie trombogenne) oraz toksyczności (toksyczność ostra, tolerancja miejscowa). Wynikające z tych badań dane niekliniczne nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W teście zastój żylny (test Wesslera) nie wykazano trombogenicznego działania produktu Fibryga przy dawkach do 400 mg/kg masy ciała.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek
Argininy chlorowodorek
Glicyna
Sodu chlorek
Sodu cytrynian dwuwodny

Rozpuszczalnik

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny przy przechowywaniu w temperaturze pokojowej (15°C-25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Częściowo zużyte butelki należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde tekturowe pudełko Fibryga, 2 g zawiera:

- 2 g ludzkiego fibrynogenu w butelce o pojemności 150 ml (szkło typu II) z korkiem (guma bromobutyłowa) i odrywanym wieczkiem (aluminium).
- 100 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań) w fiolce o pojemności 100 ml (szkło typu II) z korkiem (guma halobutyłowa) i odrywanym wieczkiem (aluminium).
- 1 urządzenie do rekonstytucji nextaro.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcje ogólne

- Przygotowany roztwór powinien być niemal bezbarwny i lekko opalizujący. Nie używać roztworów, które są mętne lub zawierają osad.
- Produkt leczniczy Fibryga jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Nie stosować ponownie żadnego ze składników.
- Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną przez 24 godziny przy przechowywaniu w temperaturze pokojowej (15°C-25°C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy użyć natychmiast, chyba że metoda rekonstytucji wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego. Jeżeli produkt leczniczy nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki jego przechowywania przed podaniem. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

Rekonstytucja

1. Upewnić się, że butelka z proszkiem (Fibryga) i fiolka z rozpuszczalnikiem mają temperaturę pokojową. Należy utrzymywać tę temperaturę przez cały proces rekonstytucji. Jeżeli do ogrzewania wykorzystywana jest łaźnia wodna, należy zachować ostrożność, by nie dopuścić do kontaktu wody z gumowymi korkami ani odrywanymi wieczkami pojemników. Temperatura łaźni wodnej nie powinna przekraczać +37°C.
2. Zdjąć odrywane wieczka z butelki z proszkiem (Fibryga) oraz fiolki z rozpuszczalnikiem, aby odsłonić centralną część korka infuzyjnego. Przetrzeć gumowe korki gazikiem z alkoholem i pozostawić do wyschnięcia.
3. Otworzyć opakowanie urządzenia do rekonstytucji (nextaro) poprzez ściągnięcie pokrywki (ryc. 1). Aby zachować jałowość, pozostawić urządzenie do rekonstytucji w przezroczystym opakowaniu blistrowym. Nie dotykać kolca.



Ryc. 1

Urządzenie do rekonstytucji

4. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na płaskiej, czystej powierzchni i mocno przytrzymać. Bez zdejmowania opakowania blistrowego umieścić niebieską część urządzenia do rekonstytucji na górze fiolki z rozpuszczalnikiem. Wcisnąć prosto i mocno w dół, aż do zatrzaśnięcia (ryc. 2). Nie przekręcać podczas podłączania.

Uwaga:

Urządzenie do rekonstytucji należy najpierw przymocować do fiolki z rozpuszczalnikiem, a następnie do butelki z liofilizowanym proszkiem. W przeciwnym razie nastąpi utrata podciśnienia i nie dojdzie do przeniesienia rozpuszczalnika.



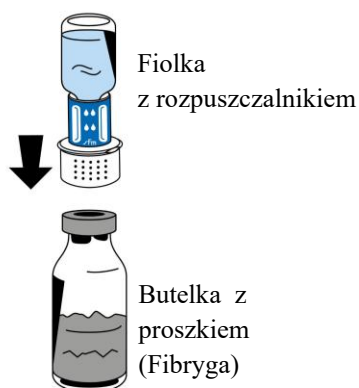
Ryc. 2

5. Trzymając fiolkę z rozpuszczalnikiem, ostrożnie zdjąć opakowanie blistrowe z urządzenia do rekonstytucji (nextaro) poprzez pociągnięcie pionowo do góry. Należy upewnić się, że urządzenie do rekonstytucji jest mocno podłączone do fiolki z rozpuszczalnikiem (ryc. 3).



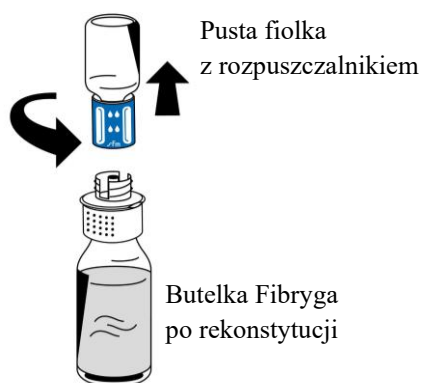
Ryc. 3

6. Umieścić butelkę z proszkiem (Fibryga) na płaskiej, czystej powierzchni i mocno przytrzymać. Wziąć fiolkę z rozpuszczalnikiem z podłączonym urządzeniem do rekonstytucji i obrócić do góry dnem. Umieścić białą część łącznika urządzenia do rekonstytucji na górze butelki z proszkiem (Fibryga) i mocno wcisnąć aż do zatrzaśnięcia (ryc. 4). Nie przekręcać podczas podłączania. Rozpuszczalnik przepływa automatycznie do butelki z proszkiem (Fibryga).



Ryc. 4

7. Z nadal podłączoną fiolką z rozpuszczalnikiem delikatnie obracać butelkę z produktem leczniczym Fibryga, aż proszek całkowicie się rozpuści. Aby uniknąć tworzenia się piany, nie należy wstrząsać butelką. Proszek powinien rozpuścić się całkowicie w ciągu około 5-10 minut. Rozpuszczenie proszku nie powinno trwać dłużej niż 20 minut. Jeśli proszek nie rozpuści się w ciągu 20 minut, produkt należy wyrzucić.
8. W rzadkim przypadku, gdy podczas przenoszenia wody do wstrzykiwań zaobserwuje się unoszenie się na powierzchni niezrekonstruowanego produktu lub gdy czas rekonstrukcji nieoczekiwanie się wydłuży, proces rozpuszczania można przyspieszyć poprzez bardziej energiczne mieszanie fiołki w poziomie.
9. Po zakończeniu rekonstrukcji rozkręcić urządzenie do rekonstrukcji (niebieska część) w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara na dwie części (ryc. 5). Nie dotykać łącznika luer lock na białej części urządzenia do rekonstrukcji.

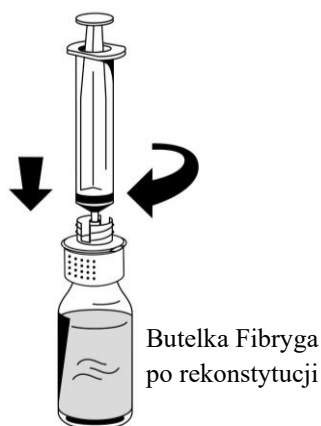


Ryc. 5

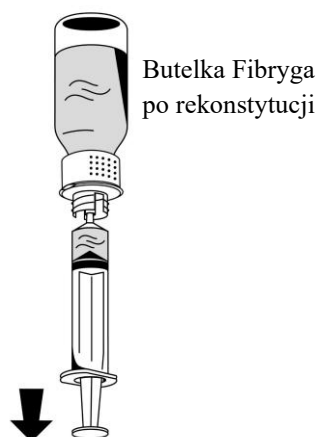
10. Wyrzucić pustą fiolkę z rozpuszczalnikiem razem z podłączoną niebieską częścią urządzenia do rekonstrukcji.

Podanie

1. Ostrożnie podłączyć strzykawkę do łącznika luer lock na białej części urządzenia do rekonstrukcji (ryc. 6).
2. Obrócić butelkę Fibryga do góry dnem i pobrać roztwór do strzykawki (ryc. 7).

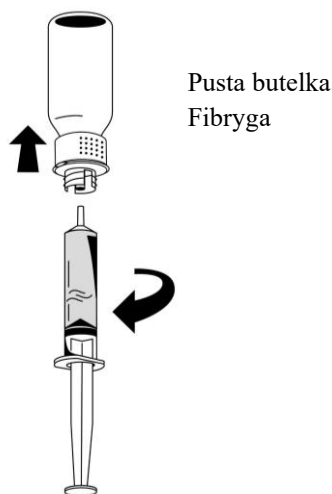


Ryc. 6



Ryc. 7

3. Po przeniesieniu roztworu mocno przytrzymać tłok strzykawki (trzymając tłok strzykawki skierowany w dół) i wyjąć strzykawkę z urządzenia do rekonstytucji (ryc. 8).



Ryc. 8

4. Wyrzucić białą część urządzenia do rekonstytucji razem z pustą butelką Fibryga.

Zaleca się dożylnie podanie przygotowanego roztworu w temperaturze pokojowej przy użyciu standardowego zestawu do infuzji.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Octapharma (IP) SPRL
Route de Lennik 451
1070 Anderlecht
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO