

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fibrema 1 g prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Humani fibrinogen

Ena steklenica zdravila Fibrema vsebuje 1 g humanega fibrinogena. Zdravilo Fibrema po rekonstituciji s 50 ml vode za injicije vsebuje približno 20 mg/ml humanega fibrinogena.

Vsebnost proteina, ki koagulira, je določena skladno z Evropsko farmakopejo za humani fibrinogen.

Izdelano iz plazme človeških darovalcev.

Pomožne snovi z znanim učinkom: do 132 mg (5,8 mmol) natrija na steklenico.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje.

Prašek je bel ali svetlo rumen in higroskopski, tudi kot krhka trdna masa.

Vehikel je prozorna in brezbarvna tekočina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje epizod krvavitev in perioperativna profilaksa pri bolnikih s prirojeno hipo- ali afibrinogenemijo z nagnjenostjo h krvavitvam.

Kot komplementarna terapija za obvladovanje nenadzorovanih hudih krvavitev pri bolnikih s pridobljeno hipofibrinogenemijo med kirurškimi posegi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba uvesti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem motenj strjevanja krvi.

Odmerjanje

Odmerjanje in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od resnosti motnje, mesta in obsega krvavitve ter bolnikovega kliničnega stanja.

Za izračun posameznega odmerka je treba ugotoviti (funkcionalno) raven fibrinogena, količino zdravila in pogostnost dajanja pa je treba določiti za vsakega bolnika posebej tako, da se izvaja redno merjenje koncentracije fibrinogena v plazmi in stalno spremljanje kliničnega stanja bolnika ter drugih uporabljenih nadomestnih zdravljenj.

V primeru velikega kirurškega posega je potrebno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja s koagulacijskimi testi.

1. Profilaksa krvavitev pri bolnikih s prirojeno hipo- ali afibrinogenemijo z nagnjenostjo h krvavitvam.

Za preprečevanje čezmernih krvavitev med kirurškim posegom se priporoča profilaksa za dvig koncentracije fibrinogena na 1 g/l in njenega vzdrževanja na tej ravni, dokler ni vzpostavljena hemostaza, in nad 0,5 g/l, dokler se rana ne zaceli.

V primeru kirurškega posega ali zdravljenja epizode krvavitve odmerek izračunajte po naslednji enačbi:

$$\text{Odmerek (mg/kg telesne mase)} = \frac{[\text{ciljna koncentracija (g/l)} - \text{izmerjena koncentracija (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l na mg/kg telesne mase)}}$$

Naknadno odmerjanje (odmerek in pogostost injiciranja) mora temeljiti na kliničnem stanju bolnika in njegovih rezultatih laboratorijskih preiskav.

Biološki razpolovni čas fibrinogena je 3–4 dni. V primeru zamujenega odmerka zdravljenja s humanim fibrinogenom običajno ni treba ponoviti. Zaradi kopičenja v primeru ponavljajočega dajanja pri profilaktični uporabi je treba odmerek in pogostost dajanja določiti skladno s cilji zdravljenja, ki jih zdravnik opredeli za določenega bolnika.

Pediatrična populacija

V primeru kirurškega posega ali zdravljenja epizode krvavitve je treba odmerek pri mladostnikih izračunati po enačbi za odrasle, navedeni zgoraj, odmerek za otroke, stare < 12 let, pa po naslednji enačbi:

$$\text{Odmerek (mg/kg telesne mase)} = \frac{[\text{ciljna koncentracija (g/l)} - \text{izmerjena koncentracija (g/l)}]}{0,014 \text{ (g/l na mg/kg telesne mase)}}$$

Naknadno odmerjanje mora temeljiti na kliničnem stanju bolnika in njegovih rezultatih laboratorijskih preiskav.

Starejši bolniki

V klinične študije z zdravilom Fibrema ni bilo vključenih bolnikov, starih 65 let in več, zato ni trdnih dokazov, da bi se ti bolniki drugače odzivali na zdravljenje z zdravilom kot mlajši bolniki.

2. Zdravljenje krvavitev

Krvavitve pri bolnikih s prirojeno hipo- ali afibrinogenemijo

Epizode krvavitev je treba zdraviti na podlagi zgoraj navedenih enačb za odrasle/mladostnike oziroma otroke, tako da se doseže priporočena ciljna koncentracija fibrinogena v plazmi 1 g/l. To raven je treba vzdrževati, dokler ni dosežena hemostaza.

Krvavitve pri bolnikih s pridobljenim pomanjkanjem fibrinogena

Odrasli

Na začetku običajno damo 1–2 g, čemur po potrebi sledijo nadaljnje infuzije. Pri hudih krvavitvah, npr. večjih kirurških posegih, bodo morda potrebne večje količine fibrinogena (4–8 g).

Pediatrična populacija

Odmerek je treba določiti na podlagi telesne mase ter klinične potrebe in običajno znaša 20–30 mg/kg.

Način uporabe

Intravensko infundiranje ali injiciranje.

Zdravilo Fibrema počasi intravensko injicirajte ali infundirajte s priporočeno največjo hitrostjo 5 ml na minuto pri bolnikih s prirojeno hipo- ali afibrinogenemijo, ter s priporočeno največjo hitrostjo 10 ml na minuto pri bolnikih s pridobljenim pomanjkanjem fibrinogena.

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Trombembolija

Pri bolnikih s prirojenim ali pridobljenim pomanjkanjem, ki se zdravijo s humanim fibrinogenom, zlasti pri velikih odmerkih ali ponavljajočem odmerjanju, obstaja tveganje za nastanek tromboze. Bolnike, ki so prejeli humani fibrinogen, je treba natančno opazovati glede znakov ali simptomov tromboze.

Pri bolnikih, ki imajo v anamnezi koronarno srčno bolezen ali miokardni infarkt, pri bolnikih z boleznijo jeter, pri bolnikih med in po kirurškem posegu, pri novorojenčkih ali pri bolnikih s tveganjem za trombembolične dogodke ali diseminirano intravaskularno koagulacijo, je treba pretehtati možne koristi zdravljenja s humanim fibrinogenom iz plazme glede na tveganje za trombembolične zaplete. Potrebna je previdnost in skrbno spremljanje.

Pridobljena hipofibrinogenemija je povezana z nizkimi koncentracijami vseh koagulacijskih faktorjev (ne zgolj fibrinogena) in zaviralcev v plazmi, zato je treba razmisliti o zdravljenju s krvnimi pripravki, ki vsebujejo koagulacijske faktorje. Koagulacijski sistem je treba skrbno spremljati.

Alergijske reakcije ali reakcije anafilaktičnega tipa

Če pride do alergijske reakcije ali reakcije anafilaktičnega tipa, je treba nemudoma prekiniti injiciranje/infundiranje. V primeru anafilaktičnega šoka je treba izvesti standardne ukrepe za zdravljenje šoka.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje do 132 mg natrija na steklenico, kar je enako 6,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Varnost pred virusi

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, nastalih zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo selekcijo darovalcev, presejalno testiranje posameznih enot darovane krvi in plazme na specifične označevalce okužbe ter vključitev učinkovitih postopkov za inaktivacijo/odstranitev virusov v proces izdelave zdravila. Kljub temu pa pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti za prenos povzročiteljev okužb. To velja tudi za doslej še neznanе ali porajajoče se viruse in druge povzročitelje bolezni.

Navedeni postopki so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so HIV, HBV in HCV, ter proti virusom brez ovojnice, kot je virus HAV. Ukrepi, ki se izvajajo, so morda manj učinkoviti proti virusom brez ovojnice, kot je parvovirus B19. Okužba s parvovirusom B19 je lahko resna za nosečnice (okužba ploda) in za posameznike z imunsko pomanjkljivostjo ali povečano eritropoezo (npr. hemolitična anemija).

Pri bolnikih, ki redno ali večkrat prejemajo zdravila, pridobljena iz človeške plazme, razmislimo o ustreznem cepljenju (proti hepatitisu A in hepatitisu B).

Imunogenost

Pri nadomestnem zdravljenju s koagulacijskimi faktorji pri drugih prirojenih motnjah so opazili reakcije protiteles, vendar za koncentrat fibrinogena trenutno ni nobenih podatkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni znanih primerov medsebojnega delovanja med koncentratom humanega fibrinogena in drugimi zdravili.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih varnosti uporabe zdravila Fibrema med nosečnostjo niso ugotavljali. Klinične izkušnje z zdravili s fibrinogenom pri zdravljenju porodnih zapletov nakazujejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali zdravje ploda ali novorojenčka. Z zdravilom Fibrema niso bile opravljene študije razmnoževanja pri živalih (glejte poglavje 5.3). Ker je učinkovina humanega izvora, se razgradi na enak način kot bolnikove lastne beljakovine. Ni pričakovati, da bi te fiziološke komponente človeške krvi povzročile neželene učinke na razmnoževanje ali na plod.

Koristi zdravila Fibrema med nosečnostjo je treba oceniti ob upoštevanju, da so na voljo klinične izkušnje s koncentratom fibrinogena, vendar manjkajo podatki iz nadzorovanih kliničnih preskušanj.

Dojenje

Ni znano, ali se zdravilo Fibrema izloča v materino mleko. Kljub temu zaradi narave snovi ne pričakujemo učinkov na dojenega novorojenčka/dojenčka.

Zato je treba sprejeti odločitev o tem, ali je zdravljenje z zdravilom Fibrema indicirano med dojenjem, ob upoštevanju koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o plodnosti ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Fibrema nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na voljo ni trdnih dokazov glede frekvence neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj s tem zdravilom.

V kliničnih študijah so poročali o naslednjih neželenih učinkih: pireksiji, medikamentnem izpuščaju, flebitisu in trombozi.

Za zdravilo Fibrema in druge koncentrate fibrinogena so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinki	Pogostnost*
Bolezni imunskega sistema:	Alergijske reakcije ali reakcije anafilaktičnega tipa Kožne reakcije	Neznana

Žilne bolezni:	Trombembolični dogodki (vključno z miokardnim infarktom in pljučno embolijo) (glejte poglavje 4.4) Tromboflebitis	Neznana
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:	Povišana telesna temperatura (pireksija)	Neznana

*Pogostnost je neznana, ker je na podlagi razpoložljivih podatkov ni bilo mogoče izračunati. Blaga pireksija in kožne reakcije so se v kliničnih študijah pojavile samo enkrat. Alergijske reakcije ter reakcije anafilaktičnega tipa, trombembolične epizode (vključno z miokardnim infarktom in pljučno embolijo) ter tromboflebitis so učinki, značilni za skupino zdravil.

Za podatke o varnosti glede prenosljivih povzročiteljev glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija:

Šestindvajset bolnikov, starih od 1 do < 18 let, je bilo vključenih v analizo varnosti pri prirojenem pomanjkanju fibrinogena, od tega je bilo 12 mladostnikov, starih od 12 do < 18 let, 8 otrok, starih od 6 do < 12 let, in 6 otrok, starih od 1 do < 6 let.

Celokupni varnostni profil se pri odraslih, mladostnikih in otrocih ne razlikuje.

O uporabi zdravila Fibrema pri pediatričnih bolnikih s pridobljenim pomanjkanjem fibrinogena ni na voljo nobenih podatkov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Da se izognemo prevelikemu odmerjanju, je med zdravljenjem potrebno redno spremljati koncentracijo fibrinogena v plazmi (glejte poglavje 4.2).

V primeru prevelikega odmerjanja obstaja povečano tveganje za razvoj trombemboličnih zapletov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, fibrinogen, ozka ATC: B02BB01

Humani fibrinogen (koagulacijski faktor I) se v prisotnosti trombina, aktiviranega koagulacijskega faktorja XIII (FXIIIa) in kalcijevih ionov pretvori v stabilen in elastičen tridimenzionalni fibrinski hemostatični strdek.

Uporaba humanega fibrinogena povzroči povišanje koncentracije fibrinogena v plazmi in lahko začasno odpravi motnjo koagulacije pri bolnikih s pomanjkanjem fibrinogena.

V odprti, prospektivni, randomizirani, s placebom kontrolirani, navzkrižni študiji 2. faze z enkratnim odmerkom in dvema skupinama, ki je vključevala 22 bolnikov s prirojenim pomanjkanjem fibrinogena (afibrinogenemija) (glejte poglavje 5.2), so ocenjevali maksimalno čvrstost strdka (MCF, Maximum Clot Firmness), ki se je uporabljala kot nadomestni označevalec hemostatske učinkovitosti (FORMA-01). MCF so merili s tromboelastometrijo (ROTEM). Pri vsakem posamezniku so določili MCF pred (na izhodišču) enkratnim odmerkom zdravila Fibrema in po njem. Vrednosti MCF so bile bistveno višje po dajanju zdravila Fibrema kot v izhodišču (glejte spodnjo preglednico).

Preglednica 1: Maksimalna čvrstost strdka (MCF) [mm] (populacija ITT) n=22

Časovna točka	Povprečje ± SD	Mediana (razpon)
Pred infundiranjem	0 ± 0	0 (0-0)
1 ura po infundiranju	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0–16,0)
Povprečna sprememba (primarna analiza)*	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0–16,0)

MCF = maksimalna čvrstost strdka; ITT = namera zdravljenja.

*p < 0,0001 (95-odstotni interval zaupanja 8,37; 10,99)

Prospektivna, odprta, nekontrolirana, multicentrična študija 3. faze (FORMA-02) je zajela 25 bolnikov s prirojenim pomanjkanjem fibrinogena (afibrinogenemija ali hipofibrinogenemija), ki so bili stari od 12 do 54 let (6 mladostnikov, 19 odraslih). Vključevala je 89 epizod krvavitev in 12 kirurških posegov. Zabeležili so bistveno spremembo vrednosti MCF od izhodišča, ki so jo izmerili z ROTEM, in koncentracijo fibrinogena v plazmi. Mediani odmerek zdravila Fibrema na infuzijo za zdravljenje epizod krvavitev je bil 57,5 mg/kg, mediani skupni odmerek pa je bil 59,4 mg/kg. Mediani skupni odmerek zdravila Fibrema na kirurški poseg je bil 85,8 mg/kg. Celokupno hemostatično učinkovitost je neodvisni presojevalni odbor z uporabo vnaprej določene vrstilne ocenjevalne lestvice za krvavitve ocenil kot uspešno (učinkovitost ocenjena kot dobra ali odlična) pri 98,9 % zdravljenih epizod krvavitev in pri 100 % kirurških posegov.

Druga prospektivna, odprta, nekontrolirana, multicentrična študija 3. faze (FORMA-04) je zajela 14 otrok s prirojenim pomanjkanjem fibrinogena (afibrinogenemija ali hipofibrinogenemija), ki so bili stari od 1 do 10 let (6 starih < 6 let in 8 starih od 6 do < 12 let). Vključevala je zdravljenje 10 epizod krvavitev in 3 kirurške posege ter tudi farmakokinetiko po enkratnem odmerku. Zabeležili so bistveno spremembo vrednosti MCF od izhodišča, ki so jo izmerili z ROTEM, in koncentracij fibrinogena v plazmi. Mediani odmerek zdravila Fibrema na infuzijo za zdravljenje epizod krvavitev je bil 70,2 mg/kg, mediani skupni odmerek pa je bil 73,9 mg/kg. Mediani skupni odmerek zdravila Fibrema na kirurški poseg je bil 108 mg/kg. Celokupno hemostatično učinkovitost je neodvisni presojevalni odbor, ki je uporabljal sistem objektivnega točkovanja, ocenil kot uspešno (učinkovitost ocenjena kot dobra ali odlična) pri 100 % zdravljenih epizod krvavitev in kirurških posegov.

V prospektivni randomizirani kontrolirani študiji FORMA-05 so raziskovali hemostatično učinkovitost in varnost zdravila Fibrema v primerjavi s krioprecipatom kot virom za nadomeščanje fibrinogena pri bolnikih, ki so med citoreduktivnim kirurškim posegom zaradi obsežnega malignega peritonealnega psevdomiksoma razvili pridobljeno pomanjkanje fibrinogena. V študiji je bilo v nabor podatkov za analizo po protokolu (PP) vključenih 43 odraslih bolnikov, 21 bolnikov, ki so jih zdravili z zdravilom Fibrema, ter 22 bolnikov, ki so jih zdravili s krioprecipatom. Intraoperativno nadomeščanje fibrinogena je bilo izvedeno preventivno (tj. po 60–90 minutah med kirurškim posegom, ko so zaznali obsežno izgubo krvi, vendar pred izgubo 2 litrov krvi) v odmerku 4 g zdravila Fibrema ali v 2 serijah po 5 enot krioprecipitata, ki so ju po potrebi ponovili. Med 7,8 ± 1,7 ure trajanja kirurškega posega so uporabili 6,5 ± 3 g zdravila Fibrema (89 ± 39 mg/kg telesne mase) in 4,1 ± 2,2 serije po 5 enot krioprecipitata. Intraoperativno so bolnikom, ki so jih zdravili z zdravilom Fibrema dali mediano 1 enoto RBC, bolnikom, ki so jih zdravili s krioprecipatom, pa 0,5 enote RBC, medtem ko so v prvih 24 urah pooperativno pri obeh skupinah dali mediano 0 enot RBC (glejte spodnjo preglednico). Med študijo niso izvedli nobene transfuzije sveže zamrznjene plazme ali koncentriranih trombocitov. Neodvisni ocenjevalni odbor, ki je uporabljal sistem objektivnega točkovanja, je ocenil hemostatično zdravljenje na osnovi nadomeščanja fibrinogena kot uspešno pri 100 % kirurških posegov v obeh skupinah.

Preglednica 2: transfuzija RBC* [v enotah] intraoperativno in v prvih 24 urah pooperativno (populacija PP)

Časovni okvir	Skupina, zdravljena z zdravilom Fibrema (n = 21) Mediana (razpon)	Skupina, zdravljena s krioprecipitatom (n = 22) Mediana (razpon)
Intraoperativno	1 (0–4)	0,5 (0–5)
Prvih 24 ur pooperativno	0 (0–2)	0 (0–2)

RBC = koncentrirani eritrociti (red blood cells); PP = po protokolu

*brez transfuzij drugih alogeničnih krvnih pripravkov, kot so sveža zamrznjena plazma ali koncentrirani trombociti

Pediatrična populacija

Zdravilo Fibrema so pri prirojenem pomanjkanju fibrinogena uporabili v dveh kliničnih študijah (FORMA-02 in FORMA-04) pri 20 bolnikih, starih od 1 do < 18 let, med katerimi je bilo 6 mladostnikov, starih od 12 do < 18 let, 8 otrok, starih od 6 do < 12 let, in 6 otrok, starih od 1 do < 6 let. Hemostatično učinkovitost je neodvisni presojevalni odbor ocenil kot uspešno pri vseh zdravljenih epizodah krvavitev (10 epizod krvavitev pri mladostnikih, 5 pri otrocih, starih od 6 do < 12 let, in 5 pri otrocih, starih od 1 do < 6 let), kot uspešno pa je ocenil tudi profilakso pri 4 kirurških posegih, ki so jih opravili pri teh bolnikih (1 pri mladostnikih in 3 pri otrocih, starih od 1 do < 6 let).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Humani fibrinogen je običajna sestavina človeške plazme in deluje podobno kot endogeni fibrinogen. Biološki razpolovni čas fibrinogena v plazmi je 3–4 dni. Zdravilo Fibrema se daje intravensko in je takoj razpoložljivo v plazmi v koncentraciji, ki je sorazmerna danemu odmerku.

V odprti, prospektivni, randomizirani, s placebom kontrolirani, navzkrižni študiji 2. faze z dvema skupinama, ki je vključevala 22 bolnikov s prirojenim pomanjkanjem fibrinogena (afibrinogenemija), starih od 12 do 53 let (6 mladostnikov, 16 odraslih), so farmakokinetične lastnosti zdravila Fibrema v enkratnem odmerku primerjali z lastnostmi drugih komercialnih koncentratov fibrinogena pri istih bolnikih (FORMA-01). Vsak bolnik je prejel enkratni intravenski odmerek 70 mg/kg zdravila Fibrema in komparator. Za ugotovitev aktivnosti fibrinogena na izhodišču in do 14 dni po infundiranju so bolnikom odvzeli vzorce krvi. Farmakokinetični rezultati zdravila Fibrema v analizi (n=21) po protokolu (PP, Per Protocol) so na voljo v naslednji preglednici.

Preglednica 3: Farmakokinetični rezultati (n=21) za aktivnost fibrinogena (populacija PP*)

Parameter	Povprečje ± SD	Razpon
Razpolovni čas [hr]	75,9 ± 23,8	40,0–157,0
C _{max} [mg/dl]	139,0 ± 36,9	83,0–216,0
AUC _{norm} za odmerek 70 mg/kg [mg*hr/ml]	113,7 ± 31,5	59,7–175,5
Očistek [ml/hr/kg]	0,67 ± 0,2	0,4–1,2
Povprečni zadrževalni čas [hr]	106,3 ± 30,9	58,7–205,5
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja [ml/kg]	70,2 ± 29,9	36,9–149,1

*Iz populacije PP je bil izključen en bolnik, ker je prejel <90 % predvidenega odmerka zdravila Fibrema in komparatorja.

C_{max} = maksimalna plazemska koncentracija; AUC_{norm} = površina pod krivuljo, normalizirana na odmerek; SD = standardni odklon

Na podlagi vrednosti, ki so bile pridobljene do 4 ure po infuziji, so določili prirast *in vivo* povrnitve aktivnosti (IVR, In Vivo Recovery). Mediani prirast IVR je bil 1,8 mg/dl (razpon 1,08–2,62 mg/dl) na mg/kg. Mediana IVR pomeni, da odmerek 70 mg/kg poveča koncentracijo fibrinogena v plazmi bolnika za približno 125 mg/dl.

Farmakokinetika pri specifičnih populacijah

Med bolniki moškega in ženskega spola niso ugotovili statistično pomembnih razlik v aktivnosti

fibrinogena.

Pediatrična populacija

Farmakokinetični podatki za mladostnike, stare od 12 do manj kot 18 let, so bili pridobljeni v študiji FORMA-02. V analizi PP so opazili majhno razliko med razpolovnim časom pri mladostnikih ($n = 5$) in odraslih ($n = 16$), in sicer je ta pri mladostnikih znašal $72,8 \pm 16,5$ ure, v primerjavi s $76,9 \pm 26,1$ ure pri odraslih. V obeh starostnih skupinah je bil opažen skoraj enak očistek, tj. $0,68 \pm 0,18$ ml/hr/kg in $0,66 \pm 0,21$ ml/hr/kg.

Farmakokinetične lastnosti zdravila Fibrema so nadalje raziskali v študiji FORMA-04 pri 13 otrocih, mlajših od 12 let, s prirojenim pomanjkanjem fibrinogena (afibrinogenemijo). Vsak bolnik je prejel enkratni intravenski odmerek zdravila Fibrema 70 mg/kg. Farmakokinetični rezultati zdravila Fibrema so povzeti v spodnji preglednici. Mediani prirast IVR je bil 1,4 mg/dl (razpon 1,3–2,1 mg/dl) na mg/kg.

Preglednica 4: Farmakokinetični rezultati ($n = 13$) za aktivnost fibrinogena

Parameter	Povprečje \pm SD	Razpon
Razpolovni čas [hr]*	$63,3 \pm 12,0$	45,6–91,6
C_{max} [mg/dl]	$107,2 \pm 16,8$	93,0–154,0
AUC _{norm} za odmerek 70 mg/kg [mg*hr/ml]*	$92,0 \pm 20,0$	69,7–134,2
Očistek [ml/hr/kg]*	$0,8 \pm 0,2$	0,5–1,0
Povprečni zadrževalni čas [hr]*	$88,0 \pm 16,8$	63,6–126,7
Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja [ml/kg]*	$67,6 \pm 7,1$	52,8–76,8

* izračunano pri 10 od 13 bolnikov zaradi nezadostnega števila izmerljivih vrednosti pri 3 bolnikih

IVR = *in vivo* povrnitev aktivnosti (In Vivo Recovery); C_{max} = maksimalna plazemska koncentracija;

AUC_{norm} = površina pod krivuljo, normalizirana na odmerek; SD = standardni odklon

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Varnost zdravila Fibrema je bila dokazana v več predkliničnih farmakoloških študijah varnosti (kardiovaskularni učinki, trombogeni potencial) in toksikoloških študijah (akutna toksičnost, lokalna toleranca). Predklinični podatki na podlagi teh študij ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Test venostaze (Wesslerjev test) potrjuje, da zdravilo Fibrema pri odmerkih do 400 mg/kg telesne mase nima trombogenega učinka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek

L-argininijev klorid

Glicin

Natrijev klorid

Natrijev citrat dihidrat

Vehikel

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo sta bili dokazani za 24 ur pri sobni temperaturi (do 25°C). Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Rekonstituirane raztopine ne shranjujte v hladilniku ali zamrzujte. Steklenico z neporabljenim zdravilom zavržite.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Ne zamrzujte. Steklenico shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ena škatla vsebuje

- 1 g humanega fibrinogena v 100-ml brezbarvni steklenici, steklo tipa II po Ph.Eur., zaprta z infuzijskim zamaškom (iz bromobutilne gume) ter zatesnjena z aluminijasto dvižno zaporko.
- 50 ml vehikla (voda za injekcije) v 50-ml brezbarvni stekleni viali, steklo tipa II po Ph.Eur., zaprta z infuzijskim zamaškom (iz halobutilne gume) ter zatesnjena z aluminijasto dvižno zaporko.
- 1 prenosni set Nextaro

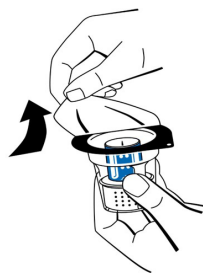
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Splošna navodila

- Rekonstituirana (pripravljena) raztopina mora biti vedno skoraj brezbarvna in rahlo opalescentna. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali vsebujejo delce.
- Zdravilo Fibrema je samo za enkratno uporabo. Nobene komponente ne uporabite ponovno.
- Za mikrobiološko varnost je treba raztopino dati takoj po rekonstituciji. Kemična in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo sta dokazani za 24 ur pri sobni temperaturi (največ 25°C). Po rekonstituciji raztopine zdravila Fibrema ne shranjujte v hladilniku in je ne zamrzujte.

Rekonstitucija

1. Zagotovite, da sta steklenica s praškom (Fibrema) in viala z vehiklom sobne temperature. To temperaturo morate ohraniti med rekonstitucijo. Če za segrevanje uporabljate vodno kopel, morate preprečiti stik vode z gumijastimi zamaški ali odstranljivimi zaporkami vsebnikov. Temperatura vodne kopeli ne sme biti višja od +37°C.
2. Snemite odstranljivo zaporko s steklenice s praškom (Fibrema) in z viala z vehiklom, da razkrijete osrednji del infuzijskega zamaška. Gumijasti zamašek očistite z alkoholnim zložencem in počakajte, da se posuši.
3. Odprite ovojnino prenosnega seta (Nextaro), tako da odlepate pokrov (sl. 1). Da ohranite sterilnost, prenosni set pustite v prozorni pretisni ovojnini. Ne dotikajte se prebodne igle.



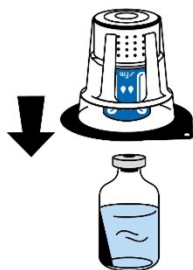
Prenosni
set

Sl. 1

4. Vialo z vehiklom postavite na ravno, čisto površino in jo čvrsto primite. Ne da bi odstranili pretisno ovojnino, na vrh vialo z vehiklom namestite modri del prenosa seta. Pritisnite naravnost in čvrsto navzdol, da se zaskoči na mestu (sl. 2). Med pritrditvijo ne sučite.

Opomba:

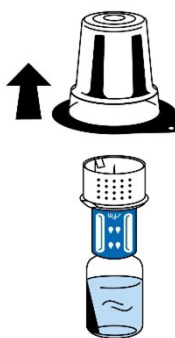
Prenosni set je treba najprej pritrditi na vialo z vehiklom in šele nato na steklenico z liofiliziranim praškom. V nasprotnem primeru se izgubi vakuum in vehikel se ne prenese.



Viala z
vehiklom

Sl. 2

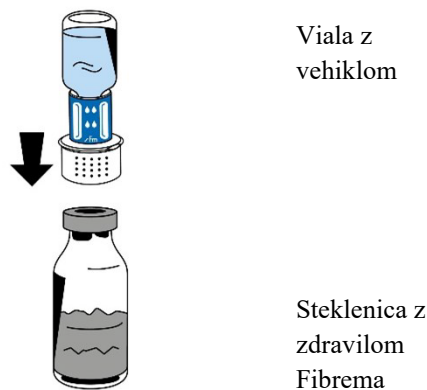
5. Medtem ko držite vialo z vehiklom, previdno odstranite pretisno ovojnino s prenosa seta (Nextaro), tako da jo povlečete naravnost navzgor. Pazite, da je prenosni set čvrsto pritrjen na vialo z vehiklom (sl. 3).



Viala z
vehiklom

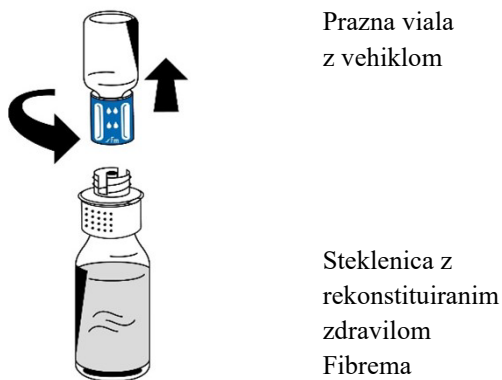
Sl. 3

6. Steklenico s praškom (Fibrema) postavite na ravno, čisto površino in jo čvrsto primite. Vzemite vialo z vehiklom in pritrjenim prenosnim setom ter jo obrnite na glavo. Beli del konektorja na prenosnem setu namestite na vrh steklenice s praškom (Fibrema) in ga čvrsto pritisnite navzdol, da se zaskoči na mestu (sl. 4). Med pritrditvijo ne sučite. Vehikel bo samodejno stekel v steklenico s praškom (Fibrema).



Sl. 4

7. Ko je viala z vehiklom še vedno pritrjena, steklenico z zdravilom Fibrema nežno obračajte, dokler se prašek popolnoma ne raztopi. Steklenice ne stresajte, da ne nastane pena. Prašek naj bi se popolnoma raztopil v približno 5 minutah. Prašek se mora povsem raztopiti v največ 20 minutah. Če se prašek ne raztopi v 20 minutah, zdravilo zavržite.
8. V redkih primerih, ko med prenosom vode za injekcije opazite plavajoči nerekonstituirani prašek ali ko se čas rekonstitucije nepričakovano podaljša, lahko postopek raztapljanja pospešite z bolj sunkovitim mešanjem viala v vodoravni smeri.
9. Po končani rekonstituciji odvijte prenosni set (modri del) v nasprotni smeri urnega kazalca, da ga ločite na dva dela (sl. 5). Ne dotikajte se konektorja Luer lock na belem delu prenosnega seta.

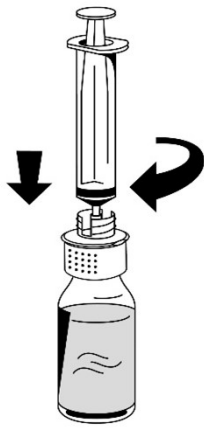


Sl. 5

10. Zavržite prazno vialo vehikla skupaj z modrim delom prenosnega seta.

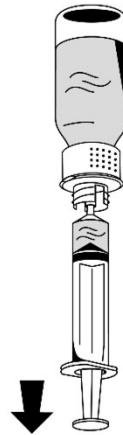
Dajanje

1. Previdno pritrdite brizgo na konektor Luer lock na belem delu prenosnega seta (sl. 6).
2. Steklenico zdravila Fibrema obrnite na glavo in izvlecite raztopino v brizgo (sl. 7).



Sl. 6

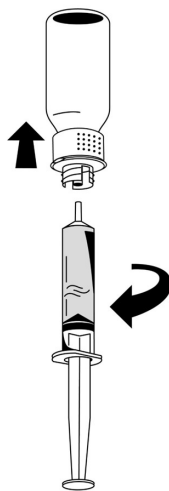
Steklenica z
rekonstituiranim
zdravilom
Fibrema



Sl. 7

Steklenica z
rekonstituiranim
zdravilom
Fibrema

3. Ko ste raztopino prenesli, čvrsto primite valj brizge (tako da je bat brizge obrnjen navzdol) in brizgo odstranite s prenosnega seta (sl. 8).



Sl. 8

Prazna steklenica
zdravila Fibrema

4. Zavrzite beli del prenosnega seta skupaj s prazno steklenico zdravila Fibrema.

Za intravensko aplikacijo rekonstituirane raztopine pri sobni temperaturi se priporoča uporaba standardnega infuzijskega seta.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02375/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 8. 2017

Datum zadnjega podaljšanja: 13. 12. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 12. 2023