

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

humani fibrinogen

Ena viala vsebuje nominalno 1 g humanega fibrinogena.

Zdravilo Prufibry vsebuje približno 20 mg/ml humanega fibrinogena po rekonstituciji s 50 ml vehikla (vode za injekcije).

Vsebnost koagulabilnih beljakovin se določi v skladu z Evropsko farmakopejo za humani fibrinogen.

Izdelano iz plazme človeških darovalcev.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje približno 132,2 mg natrija (5,8 mmol) in 25,5 mg polisorbata 80.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bel prašek in bister, brezbarven vehikel.

Zdravilo Prufibry ima vrednost pH 6,5-7,5 in osmolalnost ≥ 240 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Prufibry je indicirano:

- za zdravljenje in perioperativno profilakso krvavitev pri bolnikih s prirojeno hipo- ali afibrinogenemijo z nagnjenostjo h krvavitvam.
- kot dopolnilno zdravljenje za obvladovanje nenadzorovane hude krvavitve pri pridobljeni hipofibrinogenemiji, ki je posledica kirurškega posega ali poškodbe.

Zdravilo Prufibry je indicirano pri odraslih, otrocih in mladostnikih (0-18 let).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Odmerjanje

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

Za izračun individualnega odmerka je treba določiti (funkcionalno) raven fibrinogena, količino zdravila in pogostnost dajanja pa je treba določiti za vsakega posameznega bolnika posebej z rednim merjenjem ravni fibrinogena v plazmi in stalnim spremljanjem kliničnega stanja bolnika ter drugih uporabljenih nadomestnih zdravljenj.

Normalna raven fibrinogena v plazmi je v razponu 1,5-4,5 g/l. Pri prirojeni hipo- ali afibrinogenemiji je kritična raven fibrinogena v plazmi, pod katero se lahko pojavijo krvavitve, približno 0,5-1,0 g/l.

V primeru večjega kirurškega posega je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja s koagulacijskimi testi.

1. Perioperativna profilaksa in zdravljenje krvavitev pri bolnikih s prirojeno hipo- ali afibrinogenemijo z nagnjenostjo h krvavitvam

V primeru kirurških posegov se za preprečevanje prekomernega krvavenja med kirurškim posegom priporoča profilaktično zdravljenje za dvig ravni fibrinogena na 1 g/l in vzdrževanje fibrinogena na tej ravni, dokler ni zagotovljena hemostaza, ter nad 0,5 g/l, dokler se rana ne zaceli.

V primeru epizod krvavitve se priporoča ciljna raven fibrinogena v plazmi 1 g/l.

V obeh primerih, pri kirurškem posegu ali zdravljenju epizode krvavitve, je treba odmerek izračunati na naslednji način:

Odrasli, otroci in mladostniki (6-18 let):

$$\text{Odmerek } \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ telesne mase} \right) = \frac{\text{ciljna raven fibrinogena } \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] - \text{izmerjena raven fibrinogena } \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right]}{1,8 \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \text{ na } \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ telesne mase} \right)}$$

Otroci < 6 let:

$$\text{Odmerek } \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ telesne mase} \right) = \frac{\text{ciljna raven fibrinogena } \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right] - \text{izmerjena raven fibrinogena } \left[\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right]}{1,6 \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \text{ na } \frac{\text{mg}}{\text{kg}} \text{ telesne mase} \right)}$$

Kadar raven fibrinogena ni znana, se priporoča naslednji začetni odmerek:

Odrasli, otroci in mladostniki (0-18 let):

70 mg/kg telesne mase.

Nadaljnje odmerjanje (odmerke in pogostnost injekcij) je treba prilagoditi glede na klinično stanje bolnika in laboratorijske izvide.

Biološki razpolovni čas fibrinogena je 3-4 dni. Zato ponavljajoče se zdravljenje s humanim fibrinogenom običajno ni potrebno, če ni porabe. Zaradi kopičenja, do katerega pride v primeru ponavljajočega se dajanja pri profilaktični uporabi, je treba odmerek in pogostnost določiti v skladu s cilji zdravljenja, ki jih zdravnik opredeli za posameznega bolnika.

2. Zdravljenje krvavitev pri bolnikih s pridobljeno hipofibrinogenemijo

Odrasli:

Na začetku se običajno da 1-2 g, nato pa se po potrebi dajejo nadaljnje infuzije. V primeru hude krvavitve, tj. pri večjem kirurškem posegu, so lahko potrebne večje količine fibrinogena (4-8 g).

Otroci in mladostniki (0-18 let):

Odmerek je treba določiti glede na telesno maso in klinične potrebe, vendar je običajno 20-30 mg/kg.

Način uporabe

Intravensko infundiranje ali injiciranje.

Zdravilo Prufibry je treba dajati počasi intravensko. Priporočena največja hitrost dajanja je:

Skupina bolnikov	Največja hitrost infundiranja
Odrasli, otroci in mladostniki (6–18 let) s prirojeno hipo- ali afibrinogenemijo	5 ml/min (100 mg/min)
Otroci (< 6 let) s prirojeno hipo- ali afibrinogenemijo	< 5 ml/min (< 100 mg/min) z infuzijsko črpalko, prilagojeno glede na starost, telesno maso in zdravstveno stanje
Odrasli, otroci in mladostniki (0-18 let) s pridobljenim pomanjkanjem fibrinogena	250 ml/min (5 g/min)

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavji 6.2 in 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 fibrinogena, ki se zdravijo s humanim fibrinogenom, obstaja tveganje za trombozo, zlasti pri velikih odmerkih ali pri ponavljajočem se odmerjanju. Bolnike, ki prejmejo humani fibrinogen, je treba natančno spremljati glede znakov ali simptomov tromboze.

Pri bolnikih z anamnezo koronarne bolezni srca ali miokardnega infarkta, pri bolnikih z boleznijo jeter, pri bolnikih v peri- ali pooperativnem obdobju, 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. Prav tako sta potrebna previdnost in natančno spremljanje.

Pridobljena hipofibrinogenemija je povezana z nizkimi plazemskimi koncentracijami vseh koagulacijskih faktorjev (ne le fibrinogena) in zaviralcev, zato je treba razmisliti o zdravljenju s krvnimi pripravki, ki vsebujejo koagulacijske faktorje. Potrebno je skrbno spremljanje koagulacijskega sistema.

Alergijske reakcije ali reakcije anafilaktičnega tipa

Če se pojavijo alergijske reakcije ali reakcije anafilaktičnega tipa, je treba injiciranje/infundiranje takoj prekiniti. V primeru anafilaktičnega šoka je treba uvesti standardno zdravljenje za šok.

Prenosljivi povzročitelji

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki so posledica uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo selekcijo darovalcev, presejalno testiranje posameznih enot darovane krvi in celotne količine zbrane plazme na prisotnost specifičnih markerjev okužbe ter vključitev učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo/odstranitev virusov. Kljub temu pa pri dajanju zdravil, izdelanih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče povsem izključiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za neznane ali nove viruse in druge povzročitelje bolezni.

Sprejeti ukrepi veljajo za učinkovite proti virusom z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV), ter proti virusu hepatitisa A brez ovojnice (HAV).

Učinkovitost uporabljenih ukrepov je lahko omejena, ko gre za viruse brez ovojnice, kot je na primer 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/večkrat prejemajo zdravila, pridobljena iz človeške plazme, je treba razmisliti o ustreznem cepljenju (proti hepatitisu A in B).

Imunogenost

V primeru nadomestnega zdravljenja s koagulacijskimi faktorji pri drugih prirojenih pomanjkanjih so opazili reakcije s protitelesi, vendar za fibrinogen trenutno ni podatkov.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje približno 132,2 mg (5,8 mmol) natrija na vialo, kar je enako 6,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Vsebnost polisorbata 80

To zdravilo vsebuje približno 25,5 mg polisorbata 80 na vialo. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

Pediatrična populacija

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi, omenjene pri odraslih, je treba upoštevati tudi pri pediatrični populaciji.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Medsebojno delovanje zdravil, ki vsebujejo humani fibrinogen, z drugimi zdravili ni znano.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Varnost uporabe zdravila Prufibry med nosečnostjo ni bila ugotovljena v nadzorovanih kliničnih preskušanjih. Klinične izkušnje z zdravili, ki vsebujejo fibrinogen, pri zdravljenju porodnih zapletov kažejo, da ni pričakovati škodljivih učinkov na potek nosečnosti ali zdravje ploda ali novorojenčka.

Dojenje

Varnost uporabe zdravila Prufibry med dojenjem ni bila ugotovljena v nadzorovanih kliničnih preskušanjih.

Plodnost

Podatkov o plodnosti ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Prufibry nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice:

Spodnja preglednica je skladna s klasifikacijo organskih sistemov (SOC - system organ classification) in prednostnih izrazov (PT - Preferred Term)) po MedDRA.

Pogostnost neželenih učinkov je bila ocenjena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$); neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

O naslednjih neželenih učinkih so poročali pri zdravilu Prufibry v dveh nadzorovanih kliničnih preskušanjih oziroma so znani pri drugih zdravilih s fibrinogenom:

Organski sistem po MedDRA	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija	občasni
Bolezni imunskega sistema	alergijske reakcije/reakcije anafilaktičnega tipa	neznana pogostnost
Žilne bolezni	trombembolični dogodki (vključno z miokardnim infarktom in pljučno embolijo (glejte poglavje 4.4))	pogosti*
Bolezni kože in podkožja	urtikarija, pruritus	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	občasni

* Pogostnost temelji na združeni analizi enega kliničnega preskušanja z enim krakom in enega kliničnega preskušanja, nadzorovanega z učinkovino (incidenca: 1,3 % preiskovancev). V preskušanju, nadzorovanem z učinkovino, je bila pogostnost večja v primerjalni skupini (0,9 % v primerjavi s 3,6 % oseb).

Za informacije o varnosti v zvezi s prenosljivimi povzročitelji glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Štiriindvajset bolnikov, starih od 1 leto do < 18 let, se je zdravilo v kliničnem preskušanju faze I/III pri prirojenem pomanjkanju fibrinogena (glejte poglavje 5.1). Celokupni varnostni profil se pri odraslih, mladostnikih in otrocih ne razlikuje. Podatkov o uporabi zdravila Prufibry pri pediatričnih bolnikih s pridobljenim pomanjkanjem fibrinogena ni na voljo.

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 bi se izognili prevelikemu odmerjanju, je med zdravljenjem indicirano redno spremljanje ravni fibrinogena v plazmi (glejte poglavje 4.2).

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, humani fibrinogen, oznaka 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 hemostatski strdek.

Mehanizem delovanja

Uporaba humanega fibrinogena povzroči zvišanje ravni fibrinogena v plazmi in lahko začasno popravi motnjo strjevanja krvi pri bolnikih s pomanjkanjem fibrinogena.

Farmakodinamični učinki

V prospektivnem, odprtem, multicentričnem kliničnem preskušanju faze I so farmakodinamične lastnosti zdravila Prufibry ovrednotili pri 27 bolnikih vseh starostnih skupin z afibrinogenemijo ali hudo hipofibrinogenemijo. Ocena je temeljila na ravneh aktivnosti fibrinogena (FiAc - fibrinogen activity) v plazmi po enkratnem i.v. dajanju 70 mg/kg telesne mase (TM). Največja trdnost strdka (MCF - maximum clot firmness), kot nadomestni parameter klinične učinkovitosti, je pokazala močno pozitivno korelacijo z ravnmi FiAc zdravila Prufibry (Pearsonov koeficient korelacije > 0,7) pri bolnikih vseh starostnih skupin.

Klinična učinkovitost in varnost

Prirojena hipofibrinogenemija ali afibrinogenemija

V prospektivnem, odprtem, multicentričnem kliničnem preskušanju faze III so preučevali učinkovitost in varnost enkratnega ali ponavljajočega se dajanja zdravila Prufibry za zdravljenje po potrebi (ODT - on-demand treatment) ali profilakso po potrebi (ODP - on-demand prophylaxis) pri 175 dogodkih krvavitve pri 36 bolnikih vseh starostnih skupin s prirojenim pomanjkanjem fibrinogena. Kot končni cilj učinkovitosti je raziskovalec ocenil celokupni hemostatski odziv (OHR - overall haemostatic response) za vsak kirurški poseg in vsak zdravljen dogodek krvavitve z uporabo vnaprej določene lestvice. Odmerki zdravila Prufibry, uporabljeni pred kirurškim posegom za dogodke krvavitve pri kirurškem posegu, so znašali približno 58 mg/kg TM pri odraslih in 71-83 mg/kg TM pri pediatrični populaciji. OHR pri kakršni koli spontani krvavitvi, krvavitvi pri kirurškem posegu ali posttravmatski krvavitvi je pokazal uspešnost zdravljenja pri 173 od 175 dogodkov krvavitve (98,9 %, vključno z odličnim OHR (85,7 %) in dobrim OHR (13,1 %)). Po i.v. dajanju zdravila Prufibry so s časom opazili pomembno povečanje povprečne MCF v vseh starostnih skupinah.

Rezultati vseh končnih ciljev učinkovitosti niso pokazali niti pomembnih razlik med starostnimi skupinami niti razlik glede na vrsto zdravljenja (ODT ali ODP) in resnost krvavitve.

Dokazano je bilo, da je enkratno ali ponavljajoče se infundiranje zdravila Prufibry varno in da ga vse starostne skupine s prirojenim pomanjkanjem fibrinogena dobro prenašajo. Varnostni profil se ujema z naravo osnovne bolezni, farmakološkim mehanizmom delovanja in je skladen s pričakovanim varnostnim profilom zdravil s humanim fibrinogenom.

Pridobljena hipofibrinogenemija

V prospektivnem, randomiziranem, z učinkovino nadzorovanem, multicentričnem, delno slepim kliničnim preskušanjem faze III pri odraslih, pri katerih je bila opravljen večji kirurški poseg na hrbtenici ali v trebušni votlini (citoreduktivni poseg zaradi psevdomiksoma peritoneja (PMP)), so preučevali učinkovitost in varnost intraoperativnega i.v. dajanja zdravila Prufibry kot dopolnilnega zdravljenja za obvladovanje nenadzorovane hude krvavitve pri pridobljeni hipofibrinogenemiji. V dveh kirurških populacijah so uporabili različne sheme odmerjanja zaradi razlik v kirurških posegih (operacija hrbtenice - individualizirano odmerjanje, vodeno s FIBTEM, in operacija PMP - fiksno, preventivno odmerjanje). Rezultati iz obeh kirurških populacij so potrdili navodila za odmerjanje zdravila Prufibry pri pridobljeni hipofibrinogenemiji, navedena v poglavju 4.2. Primarni cilj učinkovitosti je bil dokazati neinferiornost zdravila Prufibry v primerjavi s standardnim zdravljenjem (sveže zamrznjena plazma/krioprecipitat (FFP - fresh frozen plasma/Cryo - cryoprecipitate)) z mejo neinferiornosti 150 ml pri zmanjšanju intraoperativne izgube krvi.

Dokazana je bila neinferiornost zdravila Prufibry v primerjavi s FFP/Cryo (van Elterenova vrednost $p < 0,001$). Zdravilo Prufibry je zelo učinkovito v različnih podskupinah, kar dokazujejo značilno manjša povprečna izguba krvi v skupini z zdravilom Prufibry v primerjavi s skupino s FFP/Cryo, kar so potrdile tudi analize občutljivosti. Pri vseh bolnikih je bila povprečna (SD) izguba krvi po odločitvi

za zdravljenje z zdravilom Prufibry oziroma FFP/Cryo do konca kirurškega posega 1444,4 ml (992,77 ml) v skupini z zdravilom Prufibry oziroma 1735,1 ml (1029,17 ml) v skupini s FFP/Cryo. Razlika med srednjima vrednostma po metodi najmanjših kvadratov med obema skupinama zdravljenja je bila -279,43 ml, zgornja meja dvostranskega 95-% IZ za razliko pa je bila -6,48 ml, kar ni bilo več od vnaprej določene meje neinferiornosti 150 ml. Skupni odmerek zdravila Prufibry je znašal od 1 g do 9 g, pri čemer je večina bolnikov prejela od 1 g do 4 g. V skupini z zdravilom Prufibry je odmerjanje povzročilo manjšo celokupno izgubo krvi v primerjavi s skupino s FFP/Cryo.

Podatki so potrdili ugoden varnostni profil zdravila Prufibry. Opaženi neželeni učinki in klinični parametri so v skladu s pričakovanji za tovrstne kirurške posege in za zdravila s humanim fibrinogenom.

Pediatrična populacija

Zdravilo Prufibry so uporabili v kliničnem preskušanju faze I/III pri skupno 28 pediatričnih bolnikih s prirojenim pomanjkanjem fibrinogena (12 bolnikov v fazi I/16 bolnikov v fazi III. 4 bolniki so bili zdravljeni z zdravilom Prufibry v obeh fazah). V kliničnem preskušanju faze I so bile ocenjene farmakokinetične (FK) in farmakodinamične (FD) lastnosti pri 6 otrocih (starih < 6 let), 3 otrocih (starih od 6 let do < 12 let) in 3 mladostnikih (starih od 12 let do < 18 let). V kliničnem preskušanju faze III so bili zdravljeni 3 otroci (stari < 6 let), 9 otrok (starih od 6 let do < 12 let) in 4 mladostniki (stari od 12 let do < 18 let).

Poročani podatki ne kažejo pomembnih razlik v izpostavljenosti zdravilu Prufibry in obnovitvi ravni fibrinogena med odraslimi, otroki in mladostniki.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Prufibry za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju pridobljenega pomanjkanja fibrinogena (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Humani fibrinogen je normalna sestavina človeške plazme in deluje enako kot endogeni fibrinogen. Zdravilo Prufibry se daje intravensko in je takoj na voljo v plazemski koncentraciji, ki ustreza uporabljenemu odmerku. V plazmi je biološki razpolovni čas fibrinogena 3-4 dni.

Farmakokinetične lastnosti zdravila Prufibry so bile raziskane na podlagi ravni FiAg in FiAc v plazmi po enkratnem i.v. dajanju 70 mg/kg TM pri bolnikih s prirojeno afibrinogenemijo ali hudo hipofibrinogenemijo iz vseh starostnih skupin.

FK značilnosti FiAg po i.v. dajanju zdravila Prufibry so bile dobro opisane z dvo-kompartimentnim modelom porazdelitve z eliminacijo prvega reda. Napovedi, uporabljene za nekompartimentno analizo (NCA - non-compartmental analysis) plazemske ravni FiAg, so se v preskušanju dobro ujemale z individualnimi opažanji FiAg. V spodnji preglednici so povzeti farmakokinetični parametri FiAg in FiAc na podlagi individualnih parametrov NCA z uporabo populacijskega modela FK/FD.

Preglednica 1: Povzetek farmakokinetičnih parametrov (n = 27) zdravila Prufibry

Parameter	Povprečje (SD)	Razpon
Antigen fibrinogena		
$t_{1/2}$ [h]	67,9 (15,3)	45,7-96,4
C_{max} [g/l]	1,81 (0,42)	0,713-2,81
$AUC_{0-\infty}$ [g×h/l]	173 (45,4)	104-289
$MRT_{0-\infty}$ [h]	133 (17,4)	99,4-166
Vd_{ss} na kg [ml/kg]	57,8 (19,1)	32,9-112
CL na kg (ml/[h×kg])	0,43 (0,1)	0,24-0,67
IR (mg/dl na odmerek mg/kg)	2,63 (0,652)	(1-4,42)
Aktivnost fibrinogena		
$t_{1/2}$ [h]	60,3 (13,3)	41,2-90,3
C_{max} [g/l]	1,26 (0,4)	0,403-2,26
$AUC_{0-\infty}$ [g×h/l]	104 (33,5)	55,5-200
$MRT_{0-\infty}$ [h]	124 (16,2)	95,8-159
Vd_{ss} na kg [ml/kg]	92,4 (34,7)	43-201
CL na kg (ml/[h×kg])	0,733 (0,2)	0,35-1,26
IR (mg/dl na odmerek mg/kg)	1,88 (0,61)	0,56-3,17

Okrajšave: $AUC_{0-\infty}$ = AUC od časa 0 do neskončnosti; C_{max} = največja koncentracija (maximum concentration); CL: očistek (clearance); IR: postopno okrevanje na podlagi opazanj (incremental recovery based on observations); $MRT_{0-\infty}$: povprečni zadrževalni čas (mean residence time), ekstrapoliran na ∞ ; n: število bolnikov; SD: standardna deviacija; $t_{1/2}$: razpolovni čas; Vd_{ss} : volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja (volume of distribution at steady state).

Pridobljeni podatki kažejo, da uporaba zdravila Prufibry povzroči povečanje sistemske koncentracije fibrinogena (FiAg) (od 0 g/l pred odmerjanjem na 1,86 g/l ob koncu infundiranja) pri bolnikih, v kombinaciji s povečano aktivnostjo fibrinogena (FiAc) (do 1,28 g/l v pediatričnih skupinah in 1,34 g/l pri odraslih). Torej je bilo dokazano, da je zdravilo Prufibry ustrezno nadomestno zdravljenje za bolnike s pomanjkanjem fibrinogena.

Pediatrična populacija

Povprečna $AUC_{0-\infty}$ tako FiAg kot FiAc je bila v vseh 3 pediatričnih skupinah nižja kot pri odraslih. Zmanjšana $AUC_{0-\infty}$ pri otrocih je bila pričakovana posledica odmerjanja glede na TM, kjer je znano, da se presnovna zmogljivost na kilogram povečuje z zmanjševanjem telesne mase.

Drugi FK parametri ne kažejo klinično pomembnih razlik med starostnimi skupinami.

Poleg tega podatki o FK/FD dokazujejo ustreznost uporabe zdravila Prufibry v vseh starostnih skupinah z uporabo odmerjanja na podlagi telesne mase.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri enkratnem odmerku in trombogenosti (Wesslerjev test) ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Predkliničnih študij s ponavljajočim se odmerjanjem (kronična ali reproduktivna toksičnost, kancerogenost in mutagenost) ni mogoče smiselno izvesti na običajnih živalskih modelih zaradi razvoja protiteles po uporabi heteroloških humanih beljakovin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek: argininijev klorid, polisorbit 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, trehaloza dihidrat.
Vehikel: voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili in ga je treba dajati z ločeno injekcijsko/infuzijsko linijo.

Za intravensko uporabo rekonstituirane raztopine pri sobni temperaturi se priporoča standardni infuzijski set.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Kemijska in fizikalna stabilnost rekonstituirane raztopine med uporabo je bila dokazana za 24 ur pri sobni temperaturi (največ 25 °C).

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj po rekonstituciji. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja med uporabo odgovoren uporabnik. Rekonstituirana raztopina se ne sme zamrzniti ali shranjevati v hladilniku.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

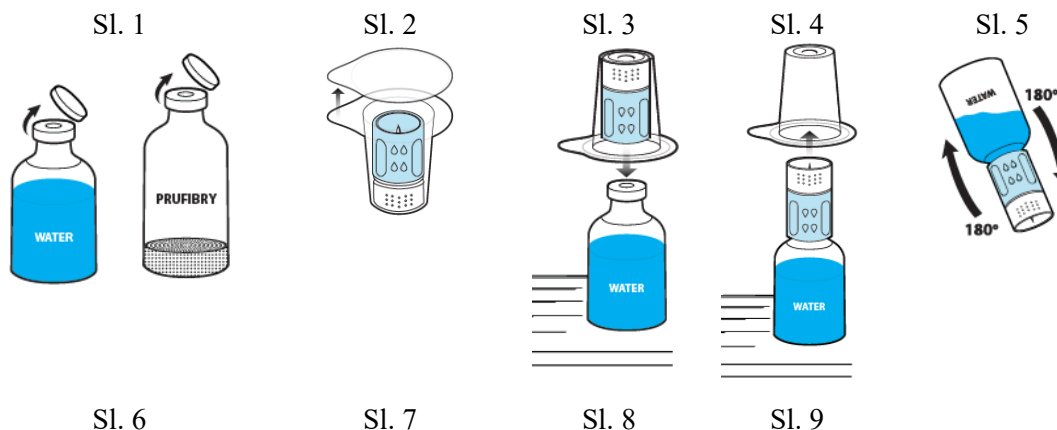
1 pakiranje zdravila Prufibry vsebuje:

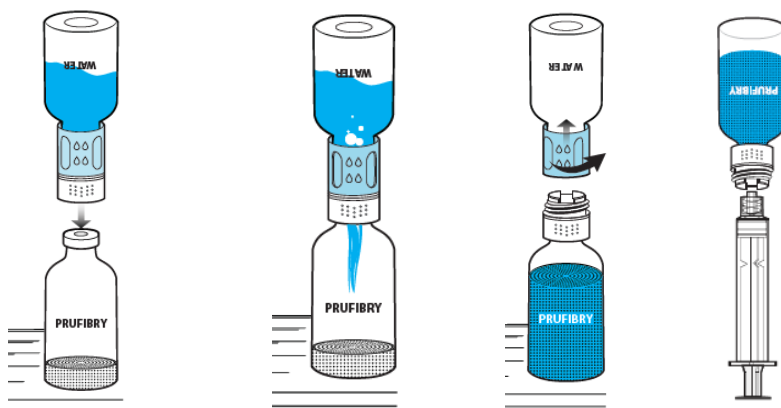
- 1 g humanega fibrinogena v 100-ml brezbarvni viali (steklo tipa I), zaprti z zamaškom iz bromobutilne gume in zatesnjeni s flip-off zaporko iz aluminija in plastike.
- 50 ml vehikla (vode za injekcije) v 50-ml brezbarvni viali (steklo tipa I), zaprti z zamaškom iz klorobutilne gume in zatesnjeni s flip-off zaporko iz aluminija in plastike.
- 1 pripomoček za prenos z vgrajenim filtrom

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Navodila za uporabo in rokovanje:

V vseh korakih postopka je treba zagotoviti absolutno sterilnost!





Raztapljanje koncentrata:

- Neodprte vial z vehiklom (vodo za injekcije) in zdravilom segrejte na sobno temperaturo.
- Odstranite pokrovčka z vial z vehiklom in vial z zdravilom, da odkrijete osrednja dela gumijastih zamaškov (slika 1). Poskrbite, da bodo gumijasti zamaški vial z zdravilom in vehiklom razkuženi.
- Popolnoma odstranite zgornji del ovojnine sistema za prenos (slika 2). Da ohranite sterilnost, pripomočka za prenos ne odstranjajte iz prozornega pretisnega omota. Ne dotikajte se konice.
- Vialo z vehiklom postavite na ravno površino. Modri del sistema za prenos, ki je v pretisnem omotu, potisnite naravnost na pokonci stoječo vialo z vehiklom (slika 3), tako da se zaskoči na svoje mesto. Sistema za prenos ne zvijajte!
- Odstranite preostali del pretisnega omota s sistema za prenos. Sedaj je viden beli del sistema za prenos (slika 4).
- Vialo z zdravilom postavite na ravno površino.
- Kombinacijo sistema za prenos in vial z vehiklom obrnite na glavo (slika 5). Konico belega dela adapterja potisnite naravnost navzdol skozi zamašek vial z zdravilom (slika 6), tako da se zaskoči na mesto. Vakuum v viali z zdravilom povzroči, da vehikel steče v vialo z zdravilom (slika 7).
- Enoto, sestavljeno iz sistema za prenos, vial z zdravilom in vial z vehiklom, nežno obračajte, da spodbujate raztapljanje pripravka. Enote ne stresajte, da ne povzročite penjenja. Prašek se mora popolnoma raztopiti v približno 3 minutah. Raztapljanje praška ne sme trajati več kot 30 minut. Če se prašek ne raztopi v 30 minutah, je treba zdravilo zavreči. Raztopina je bistra ali rahlo opalescentna.
- Nato modri del sistema za prenos skupaj z vialo z vehiklom odvijte v nasprotni smeri urnega kazalca (slika 8). Zavrzite vialo z vehiklom, na katero je pritrjen modri del sistema za prenos. Luer-Lock priključek je zdaj viden. Za ohranitev sterilnosti se ne dotikajte Luer-Lock priključka.

Raztopino, ki je pripravljena na uporabo, je treba uporabiti takoj po raztapljanju. Rekonstituirano zdravilo je treba pred dajanjem vizualno pregledati glede prisotnosti delcev in spremenjene barve. Raztopina mora biti skoraj brezbarvna. Ne uporabljajte raztopin, ki so motne ali vsebujejo vidne delce.

Injiciranje:

- Ko ste prašek raztopili, kot je opisano zgoraj, privijte brizgo na Luer-Lock priključek vial z zdravila z belim delom sistema za prenos (slika 9). To vam omogoča, da raztopljeno zdravilo enostavno povlečete v brizgo. To je treba narediti z enakomerno silo, da se prepreči penjenje. Ločen filter ni potreben, saj ima sistem za prenos vgrajen lasten filter.
- Previdno odklopite vialo z belim delom sistema za prenos z brizge. Za intravensko uporabo rekonstituirane raztopine se priporoča standardni infuzijski set. Zdravila Prufibry ne smemo mešati z drugimi zdravili in ga je treba dajati z ločeno injekcijsko/infuzijsko linijo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstraße 5
63303 Dreieich
Nemčija

Tel.: +49 6103 801-0
Telefaks: +49 6103 801-150
E pošta: mail@biotest.com

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

H/26/03356/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 26.8.2026

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5.7.2026