

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Fibryga 1 g prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Fibrinogenum humanum

Jedna lahvička přípravku Fibryga obsahuje fibrinogenum humanum 1 g. Po rekonstituci s 50 ml vody pro injekci obsahuje přípravek Fibryga přibližně fibrinogenum humanum 20 mg/ml.

Obsah koagulovatelného proteinu je stanoven v souladu s Ph. Eur. monografií pro lidský fibrinogen (fibrinogenum humanum).

Vyrobena z plazmy lidských dárců.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna lahvička obsahuje až 132 mg (5,8 mmol) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční/infuzní roztok.

Prášek je bílý nebo světle žlutý a hygroskopický, a může též vypadat jako drolivá hmota.

Rozpouštědlo je čirá a bezbarvá kapalina.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba epizod krvácení a perioperační profylaxe u pacientů s vrozenou hypofibrinogenemií nebo afibrinogenemií s tendencí ke krvácení.

Jako doplňková terapie při řešení nekontrolovaného závažného krvácení u pacientů se získanou hypofibrinogenemií při chirurgickém zákroku.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena pod dohledem lékaře, který má zkušenostmi s léčbou poruch koagulace krve.

##### Dávkování

Dávkování a délka substituční terapie závisí na závažnosti onemocnění, místě a rozsahu krvácení a na klinickém stavu pacienta.

Pro výpočet individuální dávky se stanoví hladina (funkčního) fibrinogenu. Množství a frekvence podávání se určí individuálně pro každého pacienta na základě pravidelného stanovení hladin plazmatického fibrinogenu a kontinuálním sledováním klinického stavu pacienta a dalších použitých substitučních terapií.

V případě velkých chirurgických výkonů je zásadní přesné monitorování substituční terapie koagulačními testy.

## 1. Profylaxe u pacientů s vrozenou hypofibrinogenemií nebo afibrinogenemií a známou tendencí ke krvácení.

Aby se zabránilo nadměrnému krvácení během chirurgických zákroků, je doporučována profylaktická léčba ke zvýšení hladiny fibrinogenu na 1 g/l a udržení hladiny fibrinogenu na této úrovni až do dosažení hemostázy a nad 0,5 g/l až do kompletního zhojení rány.

V případě chirurgických výkonů nebo léčby krvácení se dávka vypočítá takto:

$$\text{Dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)} = \frac{[\text{cílová hladina (g/l)} - \text{naměřená hladina (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l na mg/kg tělesné hmotnosti)}}$$

Následné dávkování (dávky a četnost injekcí) je třeba upravit na základě klinického stavu pacienta a výsledků laboratorních vyšetření.

Biologický poločas fibrinogenu je 3–4 dny. Tudíž při absenci spotřeby není opakovaná léčba lidským fibrinogenem obvykle nutná. Vzhledem k tomu, že dochází k akumulaci v případě opakovaného podávání k profylaxi, dávka a frekvence se určí v závislosti na terapeutickém cíli lékaře pro daného pacienta.

### *Pediatrická populace*

V případě chirurgických výkonů nebo léčby epizody krvácení se dávka u dospívajících vypočítá podle vzorce popsaného výše pro dospělé, zatímco dávka u dětí ve věku <12 let se vypočítá takto:

$$\text{Dávka (mg/kg tělesné hmotnosti)} = \frac{[\text{cílová hladina (g/l)} - \text{naměřená hladina (g/l)}]}{0,014 \text{ (g/L na mg/kg tělesné hmotnosti)}}$$

Následné dávkování je třeba upravit na základě klinického stavu pacienta a výsledků laboratorních vyšetření.

### *Starší pacienti*

Klinické studie přípravku Fibryga nezahrnovaly pacienty ve věku 65 let a starší, a není tedy přesvědčivý důkaz o tom, zda reagují jinak než mladší pacienti.

## 2. Léčba krvácení

### **Krvácení u pacientů s vrozenou hypofibrinogenemií nebo afibrinogenemií**

Epizody krvácení je třeba léčit podle vzorců uvedených výše pro dospělé/dospívající a děti, v uvedeném pořadí tak, aby byla dosažena doporučená cílová plazmatická hladina fibrinogenu 1 g/l. Tuto hladinu je třeba udržovat do dosažení hemostázy.

### **Krvácení u pacientů se získaným nedostatkem fibrinogenu**

#### *Dospělí*

Zpravidla se podává nejprve 1-2 g s následnými infuzemi dle potřeby. V případě závažného krvácení, např. při rozsáhlých zákrocích, může být zapotřebí větší množství fibrinogenu (4-8 g).

#### *Pediatrická populace*

Dávkování má být určeno podle hmotnosti pacienta a klinického stavu, ale obvykle je 20-30 mg/kg.

### Způsob podání

Intravenózní infuze nebo injekce.

Přípravek Fibryga se podává pomalu do žíly při doporučené maximální rychlosti 5 ml za minutu u pacientů s vrozenou hypofibrinogenemií nebo afibrinogenemií a při doporučené maximální rychlosti 10 ml za minutu u pacientů se získaným nedostatkem fibrinogenu.

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### *Sledovatelnost*

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### *Tromboembolismus*

U pacientů s vrozeným nebo získaným deficitem existuje riziko vzniku trombózy, pokud jsou léčeni lidským fibrinogenem, a to zejména při vysokých dávkách nebo po opakovaném podání. Pacienti, kterým je podáván lidský fibrinogen, musí být pečlivě sledováni na známky a příznaky trombózy.

U pacientů s anamnézou ischemické choroby srdeční nebo infarktu myokardu, u pacientů s jaterním onemocněním, u pacientů v průběhu nebo po operaci, u novorozenců nebo u pacientů s rizikem tromboembolických příhod nebo diseminované intravaskulární koagulace musí být zváženo potenciální přínos léčby lidským plazmatickým fibrinogenem proti riziku tromboembolických komplikací. Opatrnost a pečlivé sledování je nezbytné.

Získaná hypofibrinogenemie je spojena s nízkými plazmatickými koncentracemi všech koagulačních faktorů (nejen fibrinogenu) a inhibitorů, a tak má být zvážena léčba přípravky z krve, které obsahují koagulační faktory. Je nutné pečlivé sledování koagulačního systému.

#### *Reakce alergického nebo anafylaktického typu*

Pokud dojde k alergické nebo anafylaktické reakci, musí být injekce/infuze okamžitě zastavena. V případě anafylaktického šoku je třeba dodržovat standardní lékařské postupy pro léčbu šoku.

#### *Obsah sodíku*

Tento léčivý přípravek obsahuje až 132 mg sodíku v jedné lahvičce; což odpovídá 6,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. To je třeba zvážit u pacientů, kteří jsou na dietě s kontrolovaným obsahem sodíku.

#### *Virová bezpečnost*

Standardní opatření k prevenci infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a směsí plazmy na specifické markery infekce a zařazení účinných výrobních kroků k inaktivaci/odstranění virů. Přes všechna tato opatření není možné, při podání léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy, zcela vyloučit přenos infekčních agens. To platí také pro jakékoli neznámé nebo nově vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření jsou považována za účinná u obalených virů, jako jsou např. HIV, HBV a HCV, a u neobaleného viru HAV. Přijatá opatření mohou mít omezenou účinnost vůči neobaleným virům, jako

je např. parvovirus B19. Infekce parvovirem B19 může být závažná u těhotných žen (infekce plodu) a u pacientů s imunodeficiencí nebo zvýšenou erytropoézou (např. hemolytická anemie).

Vhodné očkování (proti hepatitidě A a B) má být zváženo u pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají přípravky získané z lidské plazmy.

#### *Imunogenicita*

V případě substituční terapie s koagulačními faktory u jiných vrozených deficitů byly pozorovány protilátkové reakce, ale v současné době nejsou žádné údaje o koncentrátu fibrinogenu.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nejsou známy žádné interakce lidského fibrinogenu s ostatními léčivými přípravky.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Bezpečnost přípravku Fibryga pro použití v těhotenství u člověka nebyla v kontrolovaných klinických studiích stanovena. Klinické zkušenosti s fibrinogenovými přípravky v léčbě porodních komplikací naznačují, že se nedají očekávat žádné škodlivé účinky na průběh těhotenství nebo zdraví plodu či novorozence. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nebyly s přípravkem Fibryga provedeny (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že léčivá látka je lidského původu, je metabolizována stejným způsobem jako pacientovy vlastní proteiny. Nepředpokládá se, že tyto fyziologické složky lidské krve mají negativní vliv na reprodukci nebo na plod.

Přínos přípravku Fibryga během těhotenství musí být posouzen s ohledem na to, že jsou k dispozici klinické zkušenosti s koncentráty fibrinogenu, ale chybí údaje z kontrolovaných klinických studií.

#### Kojení

Není známo, zda je přípravek Fibryga vylučován do mateřského mléka. Avšak s ohledem na povahu látky se neočekávají žádné účinky na kojeného novorozence/dítě.

Je třeba se rozhodnout, zda je léčba přípravkem Fibryga vhodná během kojení, přičemž se má vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby pro ženu.

#### Fertilita

Údaje o fertilitě nejsou k dispozici.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Fibryga nemá žádný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Robustní údaje o frekvenci nežádoucích účinků z klinických hodnocení s tímto přípravkem nejsou k dispozici.

V klinických studiích byly hlášeny následující nežádoucí účinky: pyrexie, polékový kožní výsev, flebitida a trombóza.

Pro přípravek Fibryga a další koncentráty fibrinogenu byly hlášeny níže uvedené nežádoucí účinky:

| Třída orgánových systémů MedDRA           | Nežádoucí účinky                                                                                     | Frekvence* |
|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| Poruchy imunitního systému                | Alergické nebo anafylaktické reakce<br>Kožní reakce                                                  | Není známo |
| Cévní poruchy                             | Tromboembolické příhody (včetně infarktu myokardu a plicní embolie) (viz bod 4.4)<br>Tromboflebitida | Není známo |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Zvýšení tělesné teploty (pyrexie)                                                                    | Není známo |

\*Frekvence není známo, protože ji nelze z dostupných údajů určit. Během klinických studií se jednorázově vyskytly mírná pyrexie a kožní reakce. Alergické reakce nebo reakce anafylaktického typu, tromboembolické příhody (včetně infarktu myokardu a plicní embolie) a tromboflebitida jsou účinky této třídy přípravků.

Informace o bezpečnosti v souvislosti s přenosnými agens viz bod 4.4.

#### Pediatrická populace:

Do bezpečnostní analýzy vrozeného deficitu fibrinogenu bylo zařazeno dvacet šest pacientů ve věku 1 až <18 let, z nichž 12 byli dospívající ve věku 12 až <18 let, 8 dětí ve věku 6 až <12 let a 6 dětí ve věku 1 až <6 let.

Celkový bezpečnostní profil se u dospělých, dospívajících a dětí neliší.

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití přípravku Fibryga u pediatrických pacientů se získaným nedostatkem fibrinogenu.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Aby se předešlo předávkování, je v průběhu léčby indikováno pravidelné monitorování plazmatické hladiny fibrinogenu (viz bod 4.2).

V případě předávkování se zvyšuje riziko rozvoje tromboembolických komplikací.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: hemostyptika/hemostatika, fibrinogen, ATC kód: B02BB01

Lidský fibrinogen (koagulační faktor I) se v přítomnosti trombinu, aktivovaného koagulačního faktoru XIII (FXIIIa) a iontů vápníku přemění na stabilní a elastickou trojrozměrnou fibrinovou hemostatickou sraženinu.

Podáním lidského fibrinogenu se zvyšuje plazmatická hladina fibrinogenu a může se jím dočasně

korigovat koagulační porucha u pacientů s deficitem fibrinogenu.

Otevřená, prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná, dvouramenná zkřížená farmakokinetická studie fáze 2 s jednorázovou dávkou u 22 pacientů s vrozeným deficitem fibrinogenu (afibrinogenemie) (viz bod 5.2) hodnotila též maximální pevnost sraženiny (maximum clot firmness, MCF) jakožto zástupný marker hemostatické účinnosti (FORMA-01). MCF byla stanovena tromboelastometrickým vyšetřením (ROTEM). U každého pacienta byla MCF stanovena před podáním jednorázové dávky přípravku Fibryga (výchozí stav) a jednu hodinu po něm. Hodnoty MCF byly výrazně vyšší po podání přípravku Fibryga v porovnání s výchozím stavem (viz tabulka níže).

**Tabulka 1: Maximální pevnost sraženiny (MCF) [mm] (populace ITT) n = 22**

| Časový bod                         | Průměr ± směrodatná odchylka | Medián (rozmezí) |
|------------------------------------|------------------------------|------------------|
| Před infuzí                        | 0 ± 0                        | 0 (0–0)          |
| 1 hod. po infuzi                   | 9,7 ± 3,0                    | 10,0 (4,0–16,0)  |
| Průměrná změna (primární analýza)* | 9,7 ± 3,0                    | 10,0 (4,0–16,0)  |

MCF = maximální pevnost sraženiny (maximum clot firmness); ITT = intention-to-treat analýza

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

Prospektivní, otevřená, nekontrolovaná, multicentrická studie fáze 3 (FORMA-02) byla provedena u 25 pacientů s vrozeným deficitem fibrinogenu (afibrinogenemie nebo hypofibrinogenemie) ve věku od 12 do 54 let (6 dospívajících, 19 dospělých). Tato studie zahrnovala léčbu 89 epizod krvácení a 12 chirurgických zákroků. MCF měřená metodou ROTEM a plazmatické hladiny fibrinogenu vykazaly výraznou změnu oproti výchozím hodnotám. Medián dávky přípravku Fibryga v jedné infuzi pro léčbu epizod krvácení byl 57,5 mg/kg a medián celkové dávky byl 59,4 mg/kg. Medián celkové dávky přípravku Fibryga na jednu operaci byl 85,8 mg/kg. Celková hemostatická účinnost byla vyhodnocena nezávislou hodnotící komisí za použití objektivního skórovacího systému jako úspěšná (úspěšnost hodnocena jako dobrá nebo vynikající) u 98,9 % léčených epizod krvácení a u 100 % chirurgických zákroků.

Další prospektivní, otevřená, nekontrolovaná, multicentrická studie fáze 3 (FORMA-04) byla provedena u 14 dětí s vrozeným deficitem fibrinogenu (afibrinogenemie a hypofibrinogenemie) ve věku od 1 do 10 let (6 dětí ve věku <6 let a 8 dětí ve věku 6 až <12 let). To zahrnovalo léčbu 10 epizod krvácení a 3 chirurgické zákroky a také farmakokinetiku jednotlivých dávek. Oproti výchozímu stavu došlo k významné změně MCF měřené pomocí měření ROTEM a plazmatických hladin fibrinogenu. Medián dávky přípravku Fibryga v jedné infuzi pro léčbu epizod krvácení byl 70,2 mg/kg a medián celkové dávky byl 73,9 mg/kg. Medián celkové dávky přípravku Fibryga na jednu operaci byl 108 mg/kg. Celková hemostatická účinnost byla vyhodnocena nezávislou hodnotící komisí za použití objektivního skórovacího systému jako úspěšná (úspěšnost hodnocena jako dobrá nebo vynikající) u 100 % léčených epizod krvácení a chirurgických zákroků.

V prospektivní, randomizované, kontrolované studii FORMA-05 se zkoumala hemostatická účinnost a bezpečnost přípravku Fibryga porovnáním s kryoprecipátem jako zdrojem suplementace fibrinogenu u pacientů, u kterých se během cytoreduktivního chirurgického zákroku z důvodu rozsáhlého abdominálního maligního pseudomyxomu peritonea vyvinula získaná nedostatečnost fibrinogenu. Studie zahrnovala 43 dospělých pacientů v analytickém souboru podle protokolu (PP), 21 pacientů léčených přípravkem Fibryga a 22 pacientů léčených kryoprecipátem. Suplementace fibrinogenem během chirurgického zákroku se vykonávala preventivním způsobem (tj. po 60 – 90 minutách průběhu chirurgického zákroku, kdy se pozorovala nadměrná ztráta krve, ale dříve, než došlo ke ztrátě 2 litrů krve) pomocí dávek 4 g přípravku Fibryga nebo 2 dávek 5 jednotek kryoprecipátu, opakování podle potřeby. Během chirurgického zákroku ( $7,8 \pm 1,7$  h) se použilo  $6,5 \pm 3$  g přípravku Fibryga ( $89 \pm 39$  mg/kg tělesné hmotnosti) a  $4,1 \pm 2,2$  dávky 5 jednotek kryoprecipátu. Medián 1 jednotky a 0,5 jednotky RBC byly podávány během chirurgického zákroku pacientům léčeným přípravkem Fibryga a kryoprecipátem, v uvedeném pořadí, s mediánem 0 jednotek RBC během prvních 24 hodin po chirurgickém zákroku v obou skupinách (viz tabulka níže). Během studie nedošlo k transfúzi žádné čerstvé zmrazené plazmy ani koncentráty krevních destiček. Nezávislá rozhodovací komise pomocí systému objektivního skórování vyhodnotila hemostatickou léčbu založenou na suplementaci

fibrinogenu jako úspěšnou v případě 100 % chirurgických zákroků v obou skupinách.

**Tabulka 2: Transfúze RBC\* [jednotky] během chirurgického zákroku a během prvních 24 hodin po chirurgickém zákroku (populace PP)**

| Časový rámec                         | Skupina s přípravkem Fibryga (n = 21)<br>Medián (rozmezí) | Skupina s kryoprecipitátem (n = 22)<br>Medián (rozmezí) |
|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Během chirurgického zákroku          | 1 (0–4)                                                   | 0,5 (0–5)                                               |
| Prvních 24 h po chirurgickém zákroku | 0 (0–2)                                                   | 0 (0–2)                                                 |

RBC = koncentráty červených krvinek; PP = podle protokolu.

\*nedošlo k žádné transfúzi jiných alogenních krevních produktů, například čerstvé zmrazené plazmy nebo koncentrátů destiček

#### Pediatrická populace

U vrozeného deficitu fibrinogenu byl přípravek Fibryga podáván ve dvou klinických studiích (FORMA-02 a FORMA 04) 20 pacientům ve věku od 1 do <18 let, z nichž bylo 6 dospívajících ve věku 12 až <18 let, 8 dětí ve věku 6 až <12 let a 6 dětí ve věku 1 až <6 let. Hemostatická účinnost byla vyhodnocena nezávislou hodnotící komisí jako úspěšná u všech léčených epizod krvácení (10 epizod krvácení u dospívajících, 5 u dětí ve věku 6 až <12 let a 5 u dětí ve věku 1 až <6 let) a profylaxe byla rovněž hodnocena jako úspěšná u 4 chirurgických zákroků provedených u těchto pacientů (1 u dospívajících a 3 u dětí ve věku 1 až <6 let).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Lidský fibrinogen je běžnou součástí lidské plazmy a chová se jako endogenní fibrinogen. Biologický poločas fibrinogenu v plazmě je 3–4 dny. Přípravek Fibryga se podává intravenózně a je okamžitě dostupný v plazmatické koncentraci odpovídající podané dávce.

Otevřená, prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná, dvouramenná zkřížená - studie fáze 2 u 22 pacientů s vrozeným deficitem fibrinogenu (afibrinogenemie) ve věku od 12 do 53 let (6 dospívajících, 16 dospělých) porovnávala farmakokinetické vlastnosti jednorázově podané dávky přípravku Fibryga s vlastnostmi jiného komerčně dostupného koncentrátu fibrinogenu u stejných pacientů (FORMA-01). Každému pacientovi byla podána jednorázová intravenózní dávka přípravku Fibryga 70 mg/kg a srovnávací přípravek. Byly odebrány vzorky krve ke stanovení aktivity fibrinogenu ve výchozím stavu a do 14 dní po infuzi. Farmakokinetické parametry přípravku Fibryga v analýze pacientů léčených dle protokolu (per protocol, PP) (n = 21) jsou shrnuty v níže uvedené tabulce.

**Tabulka 3: Farmakokinetické parametry (n = 21) aktivity fibrinogenu (populace PP\*)**

| Parametr                                         | Průměr ± směrodatná odchylka | Rozmezí    |
|--------------------------------------------------|------------------------------|------------|
| Poločas [h]                                      | 75,9 ± 23,8                  | 40,0–157,0 |
| C <sub>max</sub> [mg/dl]                         | 139,0 ± 36,9                 | 83,0–216,0 |
| AUC <sub>norm</sub> pro dávku 70 mg/kg [mg*h/ml] | 113,7 ± 31,5                 | 59,7–175,5 |
| Clearance [ml/h/kg]                              | 0,67 ± 0,2                   | 0,4–1,2    |
| Průměrná doba setrvání v těle [h]                | 106,3 ± 30,9                 | 58,7–205,5 |
| Distribuční objem v ustáleném stavu [ml/kg]      | 70,2 ± 29,9                  | 36,9–149,1 |

\*Jeden pacient byl z populace PP vyloučen vzhledem k tomu, že mu bylo podáno <90 % plánované dávky přípravku Fibryga a srovnávacího přípravku

C<sub>max</sub> = maximální plazmatická koncentrace; AUC<sub>norm</sub> = plocha pod křivkou normalizovaná podle podané dávky; SD = směrodatná odchylka

Přírůstková *in vivo* recovery (IVR) byla stanovena podle hladin naměřených do 4 hodin po infuzi.

Mediánem přírůstkové IVR bylo zvýšení o 1,8 mg/dl na mg/kg (rozmezí 1,08–2,62 mg/dl). Medián IVR značí, že dávka 70 mg/kg povede ke zvýšení plazmatické koncentrace fibrinogenu u pacienta přibližně o 125 mg/dl.

#### Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly mezi aktivitou fibrinogenu u účastníků studie mužského a ženského pohlaví.

#### Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje u dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let byly získány ze studie FORMA-02. V PP analýze byl pozorován malý rozdíl mezi poločasem u dospívajících (n=5) a u dospělých (n=16), a to  $72,8 \pm 16,5$  hodiny oproti  $76,9 \pm 26,1$  hodiny. Clearance byla u obou věkových skupin téměř shodná, tj.  $0,68 \pm 0,18$  ml/h/kg a  $0,66 \pm 0,21$  ml/h/kg, v uvedeném pořadí.

Farmakokinetické vlastnosti přípravku FIBRYGA byly dále hodnoceny ve studii FORMA-04 u 13 dětí ve věku do 12 let s vrozeným nedostatkem fibrinogenu (afibrinogenemie). Každý pacient dostal jednorázovou intravenózní dávku 70 mg/kg přípravku Fibryga. Farmakokinetické parametry přípravku Fibryga jsou shrnuty v následující tabulce. Medián přírůstku IVR byl 1,4 mg/dl (rozmezí 1,3–2,1 mg/dl) zvýšení na mg/kg.

**Tabulka 4: Farmakokinetické parametry (n=13) aktivity fibrinogenu**

| Parametr                                          | Průměr ± SD      | Rozmezí    |
|---------------------------------------------------|------------------|------------|
| Poločas [h]*                                      | $63,3 \pm 12,0$  | 45,6–91,6  |
| $C_{\max}$ [mg/dl]                                | $107,2 \pm 16,8$ | 93,0–154,0 |
| AUC <sub>norm</sub> pro dávku 70 mg/kg [mg*h/ml]* | $92,0 \pm 20,0$  | 69,7–134,2 |
| Clearance [ml/h/kg]*                              | $0,8 \pm 0,2$    | 0,5–1,0    |
| Průměrná doba setrvání [h]*                       | $88,0 \pm 16,8$  | 63,6–126,7 |
| Distribuční objem při ustálném stavu [ml/kg]*     | $67,6 \pm 7,1$   | 52,8–76,8  |

\*Vypočteno u 10 ze 13 pacientů z důvodu nedostatečného počtu kvantifikovatelných hodnot u 3 pacientů.

IVR = in vivo zotavení;  $C_{\max}$  = maximální plazmatická koncentrace; AUC<sub>norm</sub> = plocha pod křivkou normalizovaná na podanou dávku; SD = směrodatná odchylka

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Bezpečnost přípravku Fibryga byla prokázána v několika neklinických bezpečnostních farmakologických (kardiovaskulární účinky, trombogenní potenciál) a toxikologických (akutní toxicita, lokální tolerance) studiích. Neklinická data získaná na základě těchto studií neukazují žádné zvláštní riziko pro člověka. Test venózní stázy (Wesslerův test) prokázal, že přípravek Fibryga není trombogenní při dávkách do 400 mg/kg tělesné hmotnosti.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek

Arginin-hydrochlorid

Glycin

Chlorid sodný

Dihydrát natrium-citrátu

#### Rozpouštědlo

Voda pro injekci



## 6.2 Inkompatibility

Tento přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

## 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Chemická a fyzikální stabilita roztoku rekonstituovaného přípravku před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě (max. 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě po rekonstituci. Není-li rekonstituovaný přípravek použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po rekonstituci a před použitím jsou v odpovědnosti uživatele. Rekonstituovaný roztok se nesmí zmrazovat ani uchovávat v chladničce. Částečně použité lahvičky je třeba zlikvidovat.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedno balení obsahuje:

- Fibrinogenum humanum 1 g (lidský fibrinogen) ve 100ml bezbarvé skleněné lahvičce, třída II Ph. Eur., uzavřené infuzní zátkou (brombutylová pryž) a hliníkovým odtrhovacím víčkem.
- 50 ml rozpouštědla (voda pro injekci) v 50ml bezbarvé skleněné injekční lahvičce, třída II Ph. Eur., uzavřené infuzní zátkou (halobutylová pryž) a hliníkovým odtrhovacím víčkem.
- 1 přepouštěcí zařízení nextaro

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

### *Všeobecné pokyny*

- Rekonstituovaný roztok má být takřka bezbarvý a mírně opalizující. Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují usazeniny.
- Přípravek Fibryga je určen pouze pro jednorázové použití. Žádnou z jeho složek nepoužívejte opakovaně.
- Kvůli zajištění mikrobiologické bezpečnosti je třeba roztok podat okamžitě po rekonstituci. Chemická a fyzikální stabilita roztoku rekonstituovaného přípravku před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při pokojové teplotě (max. 25 °C). Po rekonstituci roztok přípravku Fibryga neuchovávejte v chladničce ani nezmrazujte.

### *Rekonstituce*

1. Dbejte na to, aby měla lahvička s práškem (přípravek Fibryga) a injekční lahvička s rozpouštědlem pokojovou teplotu. Tuto teplotu je během rekonstituce třeba zachovat. Pokud se k zahřátí používá vodní lázeň, je nutné zajistit, aby voda nepřišla do styku s pryžovými zátkami nebo odtrhovacími víčky nádob. Teplota vodní lázně nemá překročit +37 °C.
2. Odstraňte odtrhovací víčko z lahvičky s práškem (přípravek Fibryga) a z injekční lahvičky s rozpouštědlem, abyste odkryli střední část infuzní zátky. Očistěte pryžové zátky alkoholovým tamponem a nechte je uschnout.
3. Odlopněte víčko z obalu přepouštěcího zařízení nextaro (obr. 1). K zachování sterility ponechte přepouštěcí zařízení v průhledném blistrovém obalu. Nedotýkejte se bodce.

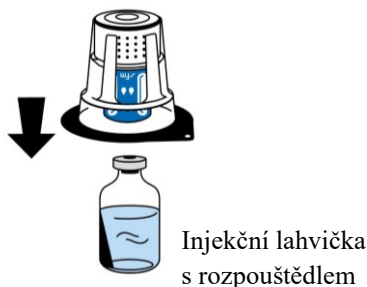


Obr. 1

4. Položte lahvičku s rozpouštědlem na rovný, čistý povrch a pevně ji přidržte. Modrou část přepouštěcího zařízení, které je stále ještě v blistrovém obalu, nasadte na injekční lahvičku s rozpouštědlem. Zařízení pevně tlačte v přímém směru dolů, až zapadne na místo (obr. 2). Při nasazování zařízením neotáčejte.

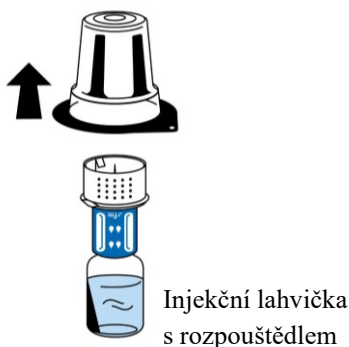
**Poznámka:**

*Přepouštěcí zařízení je nutné nasadit nejdříve na injekční lahvičku s rozpouštědlem a pak teprve na lahvičku s lyofilizovaným práškem. Pokud by tento postup nebyl dodržen, dojde k úniku vakua a rozpouštědlo se nepřemísí.*



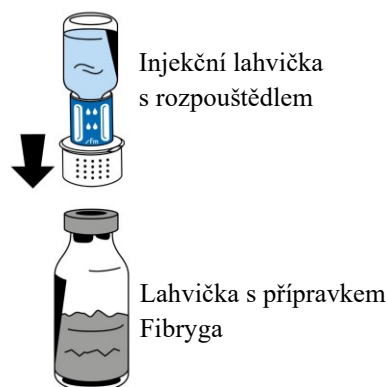
Obr. 2

5. Držte injekční lahvičku s rozpouštědlem a tahem nahoru v přímém směru opatrně sejměte blistrový obal z přepouštěcího zařízení (nextaro). Dbejte na to, aby bylo přepouštěcí zařízení stále pevně nasazeno na injekční lahvičku s rozpouštědlem (obr. 3).



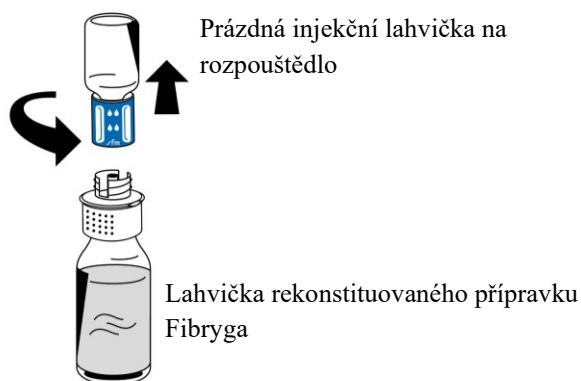
Obr. 3

6. Položte lahvičku s práškem (přípravek Fibryga) na rovný, čistý povrch a pevně ji přidržte. Uchopte injekční lahvičku s rozpouštědlem s nasazeným přepouštěcím zařízením a převraťte ji dnem vzhůru. Nasadte bílou část konektoru přepouštěcího zařízení na lahvičku s práškem (přípravek Fibryga) a pevně ji zatlačte dolů, až zapadne na místo (obr. 4). Při nasazování injekční lahvičkou neotáčejte. Rozpouštědlo se automaticky přepustí do lahvičky s práškem (přípravek Fibryga).



Obr. 4

7. Se stále nasazenou injekční lahvičkou s rozpouštědlem, opatrně kružte lahvičkou s přípravkem Fibryga, dokud se prášek zcela nerozpustí. Aby se netvořila pěna, lahvičkou netřepejte. Prášek by se měl úplně rozpustit během přibližně 5 minut. Rozpuštění by nemělo trvat déle než 20 minut. Pokud se prášek do 20 minut nerozpustí, je třeba přípravek zlikvidovat.
8. Ve vzácných případech, kdy lze během přepouštění vody pro injekci pozorovat plovoucí nerekonstituovaný prášek nebo kdy se doba rekonstituce neočekávaně prodlužuje, je možné proces rozpouštění urychlit intenzivnějším protřepáváním injekční lahvičky ve vodorovném směru.
9. Po dokončení rekonstituce rozdělte přepouštěcí zařízení (modrá část) šroubováním proti směru hodinových ručiček na dvě části (obr. 5). Nedotýkejte se konektoru *Luer lock* na bílé části přepouštěcího zařízení.

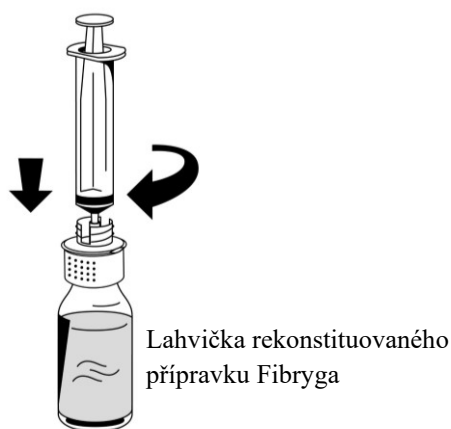


Obr. 5

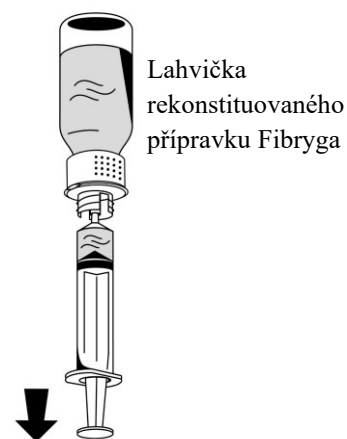
10. Prázdnou injekční lahvičku na rozpouštědlo i modrou část přepouštěcího zařízení zlikvidujte.

### **Podání**

1. Na konektor *Luer lock* na bílé části přepouštěcího zařízení opatrně nasadíte injekční stříkačku (obr. 6).
2. Převraťte lahvičku s přípravkem Fibryga dnem vzhůru a natáhněte roztok do injekční stříkačky (obr. 7).

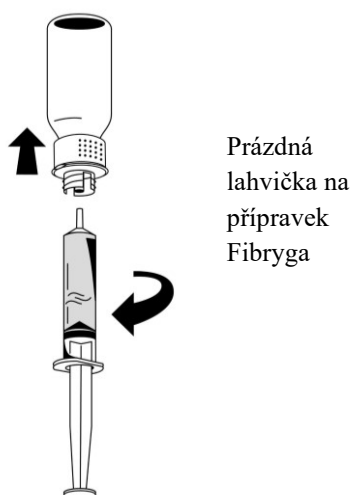


Obr. 6



Obr. 7

3. Po natažení roztoku uchopte pevně tělo injekční stříkačky (s pístem stříkačky směřujícím dolů) a vysuňte injekční stříkačku z prepouštěcího zařízení (obr. 8).



Obr. 8

4. Bílou část prepouštěcího zařízení i prázdnou lahvičku na přípravek Fibryga zlikvidujte.

K intravenóznímu podání rekonstituovaného roztoku při pokojové teplotě se doporučuje použít standardní infuzní set.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

75/800/16-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 26. 7. 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 30. 11. 2021

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

22. 12. 2023