

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fibryga 1 g, polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Fibrinógeno humano.

Cada frasco de Fibryga contiene 1 g de fibrinógeno humano. Una vez reconstituida con 50 ml de agua para preparaciones inyectables, Fibryga contiene aproximadamente 20 mg/ml de fibrinógeno humano.

El contenido de proteína coagulable se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea para el fibrinógeno humano.

Producido a partir del plasma de donantes humanos.

Excipiente(s) con efecto conocido: sodio hasta 132 mg (5,8 mmol) por frasco.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable y para perfusión.

El polvo es blanco o amarillo pálido e higroscópico, con aspecto también de sólido friable.

El disolvente es un líquido transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis perioperatoria de episodios hemorrágicos en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado.

Como terapia complementaria al tratamiento de la hemorragia grave no controlada en pacientes con hipofibrinogenemia adquirida durante el transcurso de una intervención quirúrgica.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de la coagulación.

Posología

La dosis y la duración del tratamiento de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, así como de la localización y alcance de las hemorragias y del estado clínico del paciente.

El nivel de fibrinógeno (funcional) debe determinarse para calcular la dosis individual, y la cantidad y la frecuencia de la administración deben determinarse en cada paciente mediante la medición regular del nivel plasmático de fibrinógeno y la monitorización continua del estado clínico del paciente y de otros tratamientos de sustitución utilizados.

En el caso de intervenciones de cirugía mayor, es esencial la monitorización precisa del tratamiento de sustitución mediante análisis de coagulación.

1. Profilaxis en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita y tendencia al sangrado conocida.

Para prevenir el sangrado excesivo durante los procedimientos quirúrgicos, se recomienda el tratamiento profiláctico para elevar los niveles de fibrinógeno a 1 g/l y mantener el fibrinógeno a este nivel hasta que la hemostasia esté asegurada y por encima de 0,5 g/l hasta que la cicatrización de la herida sea completa.

En caso de procedimiento quirúrgico o tratamiento de un episodio hemorrágico, la dosis debe ser calculada de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (mg/kg de peso corporal)} = \frac{[\text{Nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$$

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe adaptarse en función del estado clínico del paciente y de los resultados de laboratorio.

La semivida biológica del fibrinógeno es de 3-4 días. Por lo tanto, en ausencia de consumo, no suele ser necesario repetir el tratamiento con fibrinógeno humano. Dada la acumulación que se produce en caso de administración repetida para uso profiláctico, la dosis y la frecuencia deben determinarse de acuerdo con los objetivos terapéuticos del médico para cada paciente determinado.

Población pediátrica

En caso de procedimiento quirúrgico o tratamiento de un episodio hemorrágico, la dosis en adolescentes debe calcularse conforme a la fórmula descrita anteriormente para los adultos, mientras que la dosis en niños <12 años de edad debe calcularse de la siguiente manera:

$$\text{Dosis (mg/kg de peso corporal)} = \frac{[\text{Nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}]}{0,014 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$$

La posología posterior debe adaptarse en función del estado clínico del paciente y de los resultados de laboratorio.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos con Fibryga no incluyeron pacientes de 65 años o más como para proporcionar pruebas concluyentes sobre si estos pacientes responden o no de manera diferente a los pacientes más jóvenes.

2. Tratamiento de hemorragias

Hemorragia en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita

Los episodios hemorrágicos deben ser tratados conforme a las fórmulas anteriormente indicadas para adultos/adolescentes y niños, respectivamente, hasta alcanzar un nivel de fibrinógeno en plasma objetivo recomendado de 1 g/l. Este nivel debe mantenerse hasta que la hemostasia esté asegurada.

Hemorragia en pacientes con deficiencia de fibrinógeno adquirida

Adultos

Generalmente se administran 1-2 g al inicio, con perfusiones posteriores según sea necesario. En caso de hemorragia grave, por ejemplo durante una cirugía mayor, pueden requerirse cantidades mayores (4-8 g) de fibrinógeno.

Población pediátrica

La dosis se debe determinar de acuerdo con el peso corporal y la necesidad clínica, aunque normalmente es de 20-30 mg/kg.

Forma de administración

Perfusión o inyección intravenosa.

Fibryga se debe administrar lentamente por vía intravenosa a una velocidad máxima recomendada de 5 ml por minuto en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita, y a una velocidad máxima recomendada de 10 ml por minuto en pacientes con deficiencia de fibrinógeno adquirida.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Tromboembolia

Existe riesgo de trombosis cuando los pacientes, ya sea con deficiencia congénita o adquirida, son tratados con fibrinógeno humano, particularmente con dosis altas o repetidas. Los pacientes que reciben fibrinógeno humano deben ser vigilados estrechamente para detectar signos o síntomas de trombosis.

En pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad hepática, en pacientes peri o postoperatorios, en neonatos, y en pacientes con riesgo de acontecimientos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada, el beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno plasmático humano debe sopesarse con el riesgo de complicaciones tromboembólicas. También se debe tener precaución y vigilar estrechamente al paciente.

La hipofibrinogenemia adquirida se asocia con concentraciones plasmáticas bajas de todos los factores de coagulación (no sólo del fibrinógeno) e inhibidores, por lo que debe considerarse el tratamiento con hemoderivados que contengan factores de coagulación. Es necesario un control cuidadoso del sistema de coagulación.

Reacciones alérgicas y de tipo anafiláctico

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, debe interrumpirse inmediatamente la inyección o perfusión. En caso de shock anafiláctico, se debe instaurar el tratamiento médico de referencia para casos de shock.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 132 mg (5,8 mmol) de sodio por frasco, equivalente a 6,6% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. A tener en cuenta por los pacientes con dietas pobres en sodio.

Agentes transmisibles

Las medidas estándar para prevenir las infecciones por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el cribado de las donaciones individuales y de las mezclas de plasma para detectar marcadores específicos de infección así como la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación y eliminación de los virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la

posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es válido para los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus encapsulados como el VIH, el VHB y el VHC, y para el virus no encapsulado VHA. Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado contra los virus no encapsulados como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave en las mujeres embarazadas (infección fetal) y en los individuos con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (p. ej., anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en los pacientes que reciben de forma periódica o repetida derivados del plasma humano.

Inmunogenicidad

En casos de terapia sustitutiva con factores de coagulación para otras deficiencias congénitas, se han observado reacciones por anticuerpos, pero actualmente no se dispone de datos relativos al concentrado de fibrinógeno.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se conocen interacciones entre productos de fibrinógeno humano y otros medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de Fibryga en ensayos clínicos controlados para el uso durante el embarazo en seres humanos. La experiencia clínica con productos de fibrinógeno para el tratamiento de complicaciones obstétricas sugiere que no es de esperar ningún efecto perjudicial para el desarrollo del embarazo o la salud del feto o del recién nacido.

No se han realizado estudios de reproducción animal con Fibryga (ver sección 5.3). Dado que el principio activo es de origen humano, se cataboliza de la misma manera que la proteína del propio paciente. No se espera que estos componentes fisiológicos de la sangre humana induzcan efectos adversos sobre la reproducción o el feto.

El beneficio de Fibryga durante el embarazo debe evaluarse teniendo en cuenta que se tiene experiencia clínica con concentrados de fibrinógeno, pero que faltan datos de ensayos clínicos controlados.

Lactancia

Se desconoce si Fibryga se excreta en la leche materna. No obstante, debido a la naturaleza de la sustancia, no se prevén efectos en recién nacidos/niños lactantes.

Por ello, ha de tomarse la decisión de si está indicada la terapia con Fibryga durante el período de lactancia teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Fibryga sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

No hay datos sólidos sobre frecuencia de las reacciones adversas de ensayos clínicos realizados con este medicamento.

En los estudios clínicos se han notificado las siguientes reacciones adversas: pirexia, erupción por medicamentos, flebitis y trombosis.

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas para Fibryga y otros concentrados de fibrinógeno:

| Sistema de clasificación de órganos estándar MedDRA | Reacciones adversas | Frecuencia* |
|--|--|-------------|
| Trastornos del sistema inmunológico: | Reacciones alérgicas y de tipo anafiláctico Reacciones cutáneas | No conocida |
| Trastornos vasculares: | Episodios tromboembólicos (incluyendo infarto de miocardio y embolia pulmonar) (ver sección 4.4) Tromboflebitis | No conocida |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: | Aumento de la temperatura corporal (pirexia) | No conocida |

*Frecuencia desconocida, ya que no se ha podido calcular a partir de los datos disponibles. La pirexia moderada y las reacciones cutáneas fueron acontecimientos únicos durante los estudios clínicos. Las reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, los episodios tromboembólicos (incluidos el infarto de miocardio y la embolia pulmonar) y la tromboflebitis son efectos de clase.

En cuanto a la seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Población pediátrica:

Veintiséis pacientes, de 1 y <18 años de edad, fueron incluidos en el análisis de seguridad de la deficiencia congénita de fibrinógeno, , de los cuales 12 eran adolescentes de entre 12 y <18 años de edad, 8 eran niños de entre 6 y <12 años de edad y 6 eran niños de entre 1 y <6 años de edad.

El perfil de seguridad general no difiere entre los adultos, los adolescentes y los niños.

No se dispone de datos sobre el uso de Fibryga en pacientes pediátricos con deficiencia de fibrinógeno adquirida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Para evitar una sobredosis, está indicada la monitorización periódica de la concentración plasmática de fibrinógeno durante el tratamiento (ver sección 4.2).

En caso de sobredosis, el riesgo de desarrollo de complicaciones tromboembólicas aumenta.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, fibrinógeno, código ATC: B02BB01

El fibrinógeno humano (factor de coagulación I), en presencia de trombina, factor de coagulación XIII activado (FXIIIa) e iones de calcio, se convierte en un coágulo hemostático de fibrina tridimensional estable y elástico.

La administración de fibrinógeno humano produce un aumento en el nivel plasmático de fibrinógeno y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación de los pacientes con deficiencia de fibrinógeno.

Un estudio abierto de farmacocinética de fase 2, de dosis única, con dos grupos cruzados, prospectivo, aleatorizado y controlado, realizado en 22 pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno (afibrinogenemia) (ver sección 5.2) también evaluó la firmeza máxima del coágulo (FMC) como marcador indirecto de la eficacia hemostática (FORMA-01). La FMC se determinó mediante pruebas de tromboelastometría (ROTEM). Para cada paciente, se determinó la FMC antes (situación inicial) y una hora después de la administración de la dosis única de FIBRYGA. Los valores de FMC fueron significativamente más altos después de la administración de Fibryga que en la situación inicial (ver la tabla siguiente).

Tabla 1: Firmeza máxima del coágulo, FMC [mm] (población por ITT) n=22

| Momento temporal | Valor medio \pm SD | Mediana (intervalo) |
|---------------------------------------|----------------------|---------------------|
| Antes de la perfusión | 0 \pm 0 | 0 (0-0) |
| 1 hora después de la perfusión | 9,7 \pm 3,0 | 10,0 (4,0-16,0) |
| Variación media (análisis principal)* | 9,7 \pm 3,0 | 10,0 (4,0-16,0) |

FMC = Firmeza máxima del coágulo; ITT = intención de tratar.

*p < 0,0001 (intervalo de confianza del 95%: 8,37; 10,99)

Se realizó un estudio fase 3 prospectivo, abierto, no controlado y multicéntrico (FORMA-02) con 25 pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia), de edades comprendidas entre los 12 y los 54 años (6 adolescentes, 19 adultos). Esto incluyó el tratamiento de 89 episodios de hemorragia y 12 procedimientos quirúrgicos. Hubo una variación significativa con respecto al valor inicial en la FMC, medida a través de los niveles ROTEM y de fibrinógeno plasmático. La mediana de la dosis de Fibryga por perfusión para el tratamiento de los episodios hemorrágicos fue de 57,5 mg/kg y la mediana de la dosis total fue de 59,4 mg/kg. La mediana de la dosis total de Fibryga por procedimiento quirúrgico fue de 85,8 mg/kg. La eficacia hemostática global fue calificada como exitosa (calificación de la eficacia buena o excelente) para el 98,9 % de los episodios hemorrágicos tratados y para el 100 % de los procedimientos quirúrgicos por un comité de adjudicación independiente que utilizó un sistema de puntuación objetiva.

Se realizó otro estudio de fase 3 prospectivo, abierto, no controlado y multicéntrico (FORMA-04) con 14 niños con deficiencia congénita de fibrinógeno (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia), de edades comprendidas entre 1 y 10 años (6 <6 años de edad y 8 entre 6 y <12 años de edad). Esto incluyó el

tratamiento de 10 episodios hemorrágicos y 3 procedimientos quirúrgicos, así como la farmacocinética de una dosis única. Hubo una variación significativa con respecto al valor inicial en la FMC, medida a través de los niveles ROTEM y de fibrinógeno plasmático. La mediana de la dosis de Fibryga por perfusión para el tratamiento de los episodios hemorrágicos fue de 70,2 mg/kg y la mediana de la dosis total fue de 73,9 mg/kg. La mediana de la dosis total de Fibryga por procedimiento quirúrgico fue de 108 mg/kg. La eficacia hemostática global fue calificada como exitosa (calificación de la eficacia buena o excelente) para el 100 % de los episodios hemorrágicos tratados y de los procedimientos quirúrgicos por un comité de adjudicación independiente que utilizó un sistema de puntuación objetiva.

El ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado FORMA-05 estudió la eficacia hemostática y la seguridad de la Fibryga, en comparación con el crioprecipitado como fuente de suplementación de fibrinógeno, en pacientes que desarrollaron una deficiencia de fibrinógeno adquirida durante una cirugía citorréductora para tratar una neoplasia abdominal extensa por Pseudomixoma peritonei. El ensayo incluyó 43 pacientes adultos del conjunto de análisis por protocolo (PP), de ellos 21 pacientes tratados con Fibryga y 22 pacientes tratados con crioprecipitado. La suplementación intraoperatoria de fibrinógeno se realizó de manera preventiva (es decir, después de 60-90 minutos de operación, cuando se observaba una pérdida excesiva de sangre, pero antes de que hubieran perdido 2 litros de sangre) con dosis de 4 g de Fibryga o de 2 mezclas de 5 unidades de crioprecipitado, repetidas según era necesario. Durante $7,8 \pm 1,7$ horas de cirugía, se utilizaron $6,5 \pm 3$ gramos de Fibryga (89 ± 39 mg/kg de peso corporal) y $4,1 \pm 2,2$ mezclas de 5 unidades de crioprecipitado, respectivamente. Durante la cirugía se administró una mediana de 1 unidad y 0,5 unidades de concentrados de eritrocitos a los pacientes tratados con Fibryga y crioprecipitado, respectivamente, con una mediana de 0 unidades de concentrados de eritrocitos durante las primeras 24 horas del posoperatorio en ambos grupos (ver la tabla siguiente). Durante el estudio no se transfundió plasma fresco congelado ni concentrados plaquetarios. El tratamiento hemostático basado en la suplementación de fibrinógeno fue calificado como exitoso en el 100 % de las intervenciones quirúrgicas en ambos grupos por un comité de adjudicación independiente que utilizó un sistema de puntuación objetiva.

Tabla 2: Transfusión de concentrados de eritrocitos* [unidades], intraoperatoriamente y durante las primeras 24 horas después de la operación (población PP)

| Período | Grupo de Fibryga (n=21) Mediana (intervalo) | Grupo de crioprecipitado (n=22) Mediana (intervalo) |
|---|--|--|
| Intraoperatorio | 1 (0-4) | 0,5 (0-5) |
| Primeras 24 horas después de la operación | 0 (0-2) | 0 (0-2) |

PP = por protocolo.

* no se realizaron transfusiones de otros productos sanguíneos alogénicos, como plasma fresco congelado o concentrados de plaquetas

Población pediátrica

En la deficiencia congénita de fibrinógeno, Fibryga se administró en dos estudios clínicos (FORMA-02 y FORMA-04) a 20 pacientes de entre 1 y <18 años de edad, de los cuales 6 eran adolescentes de entre 12 y <18 años de edad, 8 eran niños de entre 6 y <12 años de edad y 6 eran niños de entre 1 y <6 años de edad. La eficacia hemostática fue valorada como exitosa por un comité de adjudicación independiente para todos los episodios hemorrágicos tratados (10 episodios hemorrágicos en adolescentes, 5 en niños de entre 6 y

<12 años de edad y 5 en niños de entre 1 y <6 años de edad) y la profilaxis también fue valorada como exitosa para los 4 procedimientos quirúrgicos realizados en estos pacientes (1 en adolescentes y 3 en niños de entre 1 y <6 años de edad).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El fibrinógeno humano es un componente normal del plasma humano y actúa como el fibrinógeno endógeno. En el plasma, la semivida biológica del fibrinógeno es de 3-4 días. Fibryga se administra por vía intravenosa y está disponible inmediatamente con una concentración plasmática correspondiente a la dosis administrada.

Un estudio abierto de fase 2, con dos grupos cruzados, prospectivo, aleatorizado y controlado, realizado en 22 pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno (afibrinogenemia) de edades comprendidas entre los 12 y los 53 años (6 adolescentes, 16 adultos), comparó en los mismos pacientes las propiedades farmacocinéticas de una dosis única de Fibryga con las de otro concentrado de fibrinógeno disponible en el mercado (FORMA-01). Cada paciente recibió una dosis única intravenosa de 70 mg/kg de Fibryga y del producto de comparación. Se tomaron muestras de sangre para determinar la actividad del fibrinógeno al inicio y hasta 14 días después de la perfusión. Los parámetros farmacocinéticos de Fibryga en el análisis por protocolo (PP) (n=21) se resumen en la siguiente tabla.

Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos (n=21) para la actividad del fibrinógeno (población PP*)

| Parámetro | Valor medio \pm SD | Intervalo |
|---|----------------------|------------|
| Semivida [h] | 75,9 \pm 23,8 | 40,0-157,0 |
| C _{máx} [mg/dl] | 139,0 \pm 36,9 | 83,0-216,0 |
| AUC _{norm} para la dosis de 70 mg/kg [mg*h/ml] | 113,7 \pm 31,5 | 59,7-175,5 |
| Aclaramiento [ml/h/kg] | 0,67 \pm 0,2 | 0,4-1,2 |
| Tiempo medio de residencia [h] | 106,3 \pm 30,9 | 58,7-205,5 |
| Volumen de distribución en estado estacionario [ml/kg] | 70,2 \pm 29,9 | 36,9-149,1 |

*Un paciente fue excluido de la población PP por haber recibido <90 % de la dosis planificada de Fibryga y el producto de comparación

C_{máx} = concentración plasmática máxima; AUC_{norm} = área bajo la curva normalizada según la dosis administrada; SD = desviación estándar

La recuperación incremental in vivo (RIV) se determinó a partir de los niveles obtenidos hasta 4 horas después de la perfusión. La mediana de la RIV incremental fue de 1,8 mg/dl (intervalo, 1,08-2,62 mg/dl) de incremento por mg/kg. La mediana de la RIV indica que una dosis de 70 mg/kg aumentará la concentración plasmática de fibrinógeno del paciente en aproximadamente 125 mg/dl.

Farmacocinética en poblaciones específicas

No se ha observado diferencias estadísticamente relevantes en la actividad del fibrinógeno entre los participantes masculinos y femeninos del estudio

Población pediátrica

Se obtuvieron datos farmacocinéticos en adolescentes de entre 12 y menos de 18 años de edad en el estudio FORMA-02. En el análisis de PP, se observó una pequeña diferencia entre la semivida para los adolescentes (n = 5) y para los adultos (n = 16), 72,8 \pm 16,5 horas en comparación con 76,9 \pm 26,1 horas, respectivamente. El aclaramiento fue casi idéntico en los dos grupos etarios, es decir, 0,68 \pm 0,18 ml/h/kg y 0,66 \pm 0,21 ml/h/kg, respectivamente.

Las propiedades farmacocinéticas de Fibryga se continuaron investigando en el estudio FORMA-04 con 13 niños menores de 12 años de edad con deficiencia congénita de fibrinógeno (afibrinogenemia). Cada paciente recibió una única dosis intravenosa de 70 mg/kg de Fibryga. Los parámetros farmacocinéticos de Fibryga se resumen en la tabla siguiente. La mediana de la RIV incremental fue de un aumento de 1,4 mg/dl (intervalo, 1,3-2,1 mg/dl) por mg/kg.

Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos (n = 13) para la actividad del fibrinógeno

| Parámetro | Valor medio \pm SD | Intervalo |
|--|----------------------|------------|
| Semivida [h]* | 63,3 \pm 12,0 | 45,6-91,6 |
| C _{máx} [mg/dl] | 107,2 \pm 16,8 | 93,0-154,0 |
| AUC _{norm} para la dosis de 70 mg/kg [mg*h/ml]* | 92,0 \pm 20,0 | 69,7-134,2 |
| Aclaramiento [ml/h/kg]* | 0,8 \pm 0,2 | 0,5-1,0 |
| Tiempo medio de residencia [h]* | 88,0 \pm 16,8 | 63,6-126,7 |
| Volumen de distribución en estado estacionario [ml/kg]* | 67,6 \pm 7,1 | 52,8-76,8 |

*Calculado en 10 de 13 pacientes debido a un número insuficiente de valores cuantificables en 3 pacientes

RIV = recuperación *in vivo*; C_{máx} = concentración plasmática máxima; AUC_{norm} = área bajo la curva normalizada según la dosis administrada; SD = desviación estándar

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La seguridad de Fibryga ha sido demostrada en varios estudios no clínicos de seguridad farmacológica (efectos cardiovasculares, potencial trombogénico) y toxicológica (toxicidad aguda, tolerancia local). Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos basados en estos estudios. En la prueba de insuficiencia venosa (prueba de Wessler), Fibryga demostró ser no trombogénica en dosis de hasta 400 mg/kg de peso corporal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polvo

Hidrocloruro de L-arginina

Glicina

Cloruro de sodio

Citrato de sodio dihidrato

Disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos

6.3. Periodo de validez

2 años.

Se ha comprobado la estabilidad química y física de la solución reconstituida en uso durante 24 horas a temperatura ambiente (máx. 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debería utilizar inmediatamente tras la reconstitución. Si no se usa de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación previas a su uso son responsabilidad del usuario. La solución reconstituida no se debe congelar ni conservarse en nevera. Los frascos usados parcialmente deben ser desechados.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar. Conservar el frasco en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada envase contiene:

- 1 g de fibrinógeno humano en un frasco de vidrio incoloro de 100 ml, tipo II Ph.Eur., sellado con tapón de perfusión (goma de bromobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio flip-off
- 50 ml de disolvente (agua para preparaciones inyectables) en un vial de vidrio incoloro de 50 ml, tipo II Ph.Eur., sellado con tapón de perfusión (goma de halobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio flip-off
- 1 dispositivo de transferencia Octajet
- 1 filtro de partículas

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones generales

- La solución reconstituida debe ser prácticamente incolora y ligeramente opalescente. No use soluciones turbias o con sedimentos.

Reconstitución

1. Caliente tanto el polvo (Fibryga) como el disolvente (agua para preparaciones inyectables) en los envases sin abrir hasta temperatura ambiente. Esta temperatura debe mantenerse durante la reconstitución. Si se utiliza un baño de agua para calentar, se debe tener cuidado de evitar que el agua entre en contacto con los tapones de goma o las cápsulas de cierre de los envases. La temperatura del baño de agua no debe superar los +37 °C (98 °F).
2. Retire la cápsula de cierre del frasco de polvo (Fibryga) y el disolvente para dejar a la vista la parte central del tapón de perfusión. Limpie los tapones de goma con una toallita con alcohol y deje que los tapones de goma se sequen.
3. Retire la tapa del embalaje exterior del dispositivo de transferencia Octajet. Para mantener la esterilidad, deje el dispositivo Octajet en el embalaje exterior transparente.

4. Tome el Octajet en su embalaje exterior e inviértalo sobre el frasco de polvo (Fibryga). Coloque el dispositivo, manteniéndolo en su embalaje exterior, sobre el centro del frasco de polvo hasta que los clips del pincho del producto (incolore) encajen. Mientras sujeta el frasco de polvo, retire cuidadosamente el embalaje exterior del Octajet, teniendo cuidado de no tocar el pincho de agua (azul) y dejando el Octajet sujeto firmemente al frasco de polvo (Fig. 1).

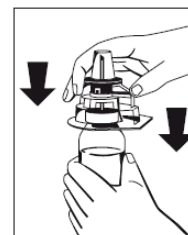


Fig. 1

5. Con el frasco de polvo (Fibryga) sostenido firmemente sobre una superficie plana, invierta el vial de disolvente y colóquelo en el centro del pincho de agua. Empuje firmemente el pincho de plástico azul de Octajet a través del tapón de goma del vial del disolvente (Fig. 2).

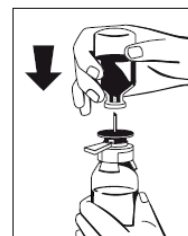


Fig. 2

6. Retire el anillo distanciador (Fig. 3) y presione el vial de disolvente hacia abajo (Fig. 4). El disolvente fluirá en el frasco del polvo (Fibryga).



Fig. 3

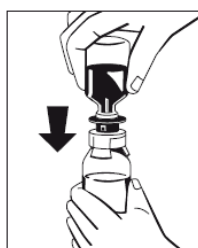


Fig. 4

7. Cuando la transterencia del disolvente se haya completado, haga girar suavemente el frasco de producto hasta que el polvo se haya disuelto completamente. No agite la frasco para evitar la formación de espuma. El polvo debe estar completamente disuelto en aproximadamente 5 minutos. No debería tardar más de 30 minutos en disolverse el polvo. Si el polvo no se disuelve en 30 minutos, el medicamento debe ser desechado.

8. Gire el conector azul del vial del disolvente (posible en ambas direcciones) para unir los marcadores de posición y retire el vial del disolvente junto con el pincho de agua (Fig. 5).

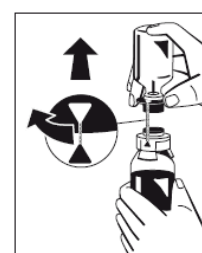


Fig. 5

9. Acople una jeringa al filtro suministrado (Fig. 6) y conecte el filtro al Luer Lock de Octajet del frasco del polvo (Fig. 7). Saque la solución a través del filtro para que entre en la jeringa (Fig. 8).

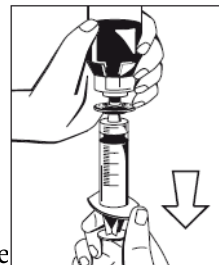
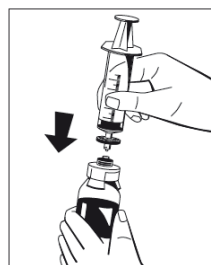
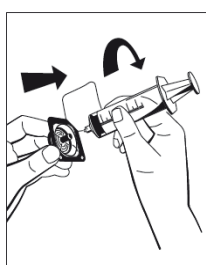


Fig. 6

Fig 7

Fig. 8

Fig. 6

Fig 7

Fig. 8

10. Suelte la jeringa llena del filtro y deseche el frasco vacío.

Se recomienda un equipo de perfusión estándar para la administración intravenosa de la solución reconstituida a temperatura ambiente.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Octapharma, S.A.
Av. Castilla, 2 (P.E. San Fernando)
Ed. Dublín - 2ª Planta
28830 San Fernando de Henares
Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85322

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Agosto 2020

Fecha de la última renovación: Mayo 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)