

# The fast move to control bleeding

**fibryga**<sup>®</sup>

Fibrinogeno Umano

**Fibryga** è autorizzato per:

- Trattamento del sanguinamento e profilassi perioperatoria in pazienti affetti da **ipo- o afibrinogenemia congenita** con tendenza al sanguinamento.
- Come terapia complementare alla gestione di emorragie gravi non controllate durante un intervento chirurgico in pazienti affetti da **ipofibrinogenemia acquisita**<sup>1</sup>

**Fibryga** è un concentrato di fibrinogeno ad **elevata purezza, pienamente funzionale**, con un contenuto di proteine coagulabili del 98% ed un rapporto attività/antigene del fibrinogeno = 1<sup>2</sup>

**Fibryga** contiene **0,2 UI di F XIII per mg di fibrinogeno**. Studi *in vitro* condotti con **Fibryga** hanno mostrato un *cross-linking* delle catene y-y pressochè completo, senza aggiunta di ulteriore F XIII<sup>2</sup>

**Fibryga** è sottoposto a **2 step specifici di inattivazione/eliminazione virale**: trattamento Solvente/Detergente + nanofiltrazione a 20 nm<sup>2</sup>

**Fibryga** viene distribuito insieme ad **Octajet**, un dispositivo appositamente progettato per permettere una **ricostituzione completa in circa 5 minuti**<sup>1</sup>

La soluzione, una volta ricostituita, rimane **stabile per 24 ore a temperatura ambiente** (massimo 25°C)<sup>1</sup>

octapharma



Fibrinogeno Umano

### RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse. **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** FIBRYGA 1 g. Polvere e solvente per soluzione iniettabile/per infusione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Fibrinogeno umano. Ogni flacone di FIBRYGA contiene 1 g di fibrinogeno umano. Dopo ricostituzione con 50 mL di acqua per preparazioni iniettabili, FIBRYGA contiene circa 20 mg/mL di fibrinogeno umano. Il contenuto di proteina coagulabile è determinato secondo la Farmacopea europea per il fibrinogeno umano. Prodotto dal plasma di donatori umani. Ecipienti con effetti noti: sodio fino a 132 mg (5,8 mmol) per flacone. Per l'elenco completo degli ecipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Polvere e solvente per soluzione iniettabile/per infusione. La polvere è di colore bianco o giallo pallido ed è igroscopica; ha anche l'aspetto di un solido friabile. Il solvente è un liquido trasparente e incolore. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento del sanguinamento e profilassi periperatoria in pazienti affetti da ipo- o afibrinogenemia congenita con tendenza al sanguinamento. Come terapia complementare alla gestione di emorragie gravi non controllate durante un intervento chirurgico in pazienti affetti da ipofibrinogenemia acquisita. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Il trattamento deve essere avviato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della coagulazione. **Posologia** Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità del disturbo, dalla localizzazione e dall'entità del sanguinamento e dalle condizioni cliniche del paziente. Al fine di calcolare il dosaggio individuale deve essere determinato il livello di fibrinogeno (funzionale) e la quantità e la frequenza di somministrazione devono essere determinate per ogni singolo paziente mediante misurazione regolare del livello plasmatico di fibrinogeno e monitoraggio continuo delle condizioni cliniche del paziente e delle altre terapie sostitutive utilizzate. In caso di intervento chirurgico maggiore, è essenziale un monitoraggio preciso della terapia sostitutiva mediante test della coagulazione. **1. Profilassi in pazienti affetti da ipo- o afibrinogenemia congenita e tendenza nota al sanguinamento.** Per impedire il sanguinamento eccessivo durante interventi chirurgici, è raccomandato un trattamento profilattico per innalzare i livelli di fibrinogeno a 1 g/L e mantenere il fibrinogeno a tale livello finché l'emostasi non è assicurata e al di sopra di 0,5 g/L finché la guarigione della ferita non è completa. In caso di intervento chirurgico o trattamento di un episodio di sanguinamento, la dose deve essere calcolata nel modo seguente: Dose (mg/kg di peso corporeo) =  $\frac{\text{Livello desiderato (g/L)} - \text{livello misurato (g/L)}}{0,176}$  (g/L per mg/kg di peso corporeo)

La posologia successiva (dosi e frequenza di iniezione) deve essere adattata in base allo stato clinico del paziente e ai risultati di laboratorio. L'emivita biologica del fibrinogeno è di 3-4 giorni. Quindi, in assenza di consumo, non è solitamente richiesto un trattamento ripetuto con fibrinogeno umano. Visto l'accumulo che si verifica in caso di somministrazione ripetuta per uso profilattico, la dose e la frequenza devono essere determinate in base agli obiettivi terapeutici del medico per un determinato paziente. **Posologia in popolazioni speciali** **Pazienti pediatrici** I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8 e 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia nei bambini. **Pazienti anziani** Gli studi clinici con FIBRYGA non hanno incluso pazienti di età pari o superiore a 65 anni per cui non è possibile fornire evidenze definitive riguardo al fatto che essi rispondano diversamente o meno rispetto ai pazienti più giovani. **2. Trattamento del sanguinamento** Sanguinamento in pazienti affetti da ipo- o afibrinogenemia congenita Il sanguinamento deve essere trattato in modo da raggiungere un livello plasmatico raccomandato di fibrinogeno di 1 g/L. Questo livello deve essere mantenuto finché non è assicurata l'emostasi. **Sanguinamento in pazienti con carenza acquisita di fibrinogeno** Adulti Inizialmente sono generalmente somministrati 1-2 g, con infusioni successive secondo necessità. In caso di emorragia grave, ad esempio durante un intervento chirurgico maggiore, possono essere necessarie quantità superiori (4-8 g) di fibrinogeno. Bambini Il dosaggio deve essere determinato in base al peso corporeo e alla necessità clinica ma è solitamente di 20-30 mg/kg. **Modo di somministrazione** Infusione o iniezione endovenosa. FIBRYGA deve essere somministrato lentamente per via endovenosa alla velocità massima raccomandata di 5 mL al minuto per i pazienti affetti da ipo- o afibrinogenemia congenita e a una velocità massima raccomandata di 10 mL al minuto per i pazienti affetti da carenza acquisita di fibrinogeno. Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni** ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli ecipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** *Tromboembolia* Vi è il rischio di trombosi quando i pazienti, siano essi affetti da carenza congenita o acquisita, sono trattati con fibrinogeno umano, specialmente ad alte dosi o con dosi ripetute. I pazienti a cui viene somministrato fibrinogeno umano devono essere monitorati attentamente per eventuali segni o sintomi di trombosi. Nei pazienti con anamnesi di coronaropatia o infarto miocardico, nei pazienti con epatopatia, nei pazienti peri- o postoperatori, nei neonati o nei pazienti a rischio di eventi tromboembolici o di coagulazione intravascolare disseminata, il beneficio potenziale del trattamento con fibrinogeno plasmatico umano deve essere comparato al rischio di complicanze tromboemboliche. Si deve prestare cautela ed effettuare un attento monitoraggio. L'ipofibrinogenemia acquisita è associata a basse concentrazioni plasmatiche di tutti i fattori della coagulazione (non solo il fibrinogeno) e degli inibitori per cui deve essere preso in considerazione il trattamento con prodotti ematici contenenti fattori della coagulazione. È necessario un attento monitoraggio del sistema coagulativo. **Reazioni di tipo allergico o anafilattico** Se si verificano reazioni di tipo allergico o anafilattico, l'iniezione/infusione deve essere immediatamente interrotta. In caso di shock anafilattico, deve essere attuato il relativo trattamento medico standard. **Livello di sodio** FIBRYGA contiene fino a 132 mg (5,8 mmol) di sodio per flacone, equivalente al 6,6% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Da tenere in considerazione nei pazienti che seguono una dieta a livello controllato di sodio. **Sicurezza virale** Le misure standard per prevenire le infezioni derivanti dall'uso di medicinali preparati a partire da sangue o plasma umano includono la selezione dei donatori, lo screening delle singole donazioni e dei pool di plasma per marcatori specifici di infezione e l'inclusione nella produzione di passaggi efficaci per l'inattivazione/imozione dei virus. Nonostante ciò, quando vengono somministrati medicinali preparati a partire da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmettere agenti infettivi non può essere totalmente esclusa. Ciò si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni. Le misure intraprese sono considerate efficaci per i virus capsulati come HIV, HBV e HCV e per il virus non capsulato HAV. Le misure intraprese possono essere di valore limitato nei confronti di virus non capsulati come il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può

essere grave per le donne in gravidanza (infezione fetale) e per i soggetti affetti da immunodeficienza o aumento dell'eritropoiesi (ad es. anemia emolitica). Si deve prendere in considerazione una appropriata vaccinazione (anti epatite A e B) nei pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente prodotti derivati dal plasma umano. È fortemente raccomandata la registrazione del nome e del numero di lotto del prodotto ogni volta che FIBRYGA viene somministrato a un paziente, al fine di mantenere una correlazione tra il paziente e il lotto del prodotto. **Immunogenicità** In caso di terapia sostitutiva con fattori della coagulazione in altre carenze congenite, sono state osservate reazioni anticorpali ma non vi sono attualmente dati relativi al concentrato di fibrinogeno. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Non sono note interazioni tra i prodotti a base di fibrinogeno umano e altri medicinali. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Non sono stati condotti studi con FIBRYGA sulla riproduzione animale (vedere paragrafo 5.3). Poiché il principio attivo è di origine umana, esso viene catalizzato allo stesso modo della proteina endogena del paziente. Non si prevede che questi costituenti fisiologici del sangue umano inducano effetti avversi sulla riproduzione o sul fetto. La sicurezza dell'uso di FIBRYGA durante la gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati. L'esperienza clinica con prodotti a base di fibrinogeno nel trattamento delle complicanze ostetriche suggerisce che non siano da prevedere effetti nocivi sul decorso della gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. **Allattamento** Non è noto se FIBRYGA sia escreto nel latte materno. L'uso di FIBRYGA nelle donne che allattano non è stato studiato in studi clinici. **Fertilità** Non ci sono dati disponibili sulla fertilità. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** FIBRYGA non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** Non vi sono dati solidi sulla frequenza delle reazioni avverse derivanti da studi clinici con questo prodotto. In studi clinici, sono state segnalate le seguenti reazioni avverse: lieve piresia, segnalata da un paziente, ed eruzione da farmaci, sotto forma di lieve eruzione cutanea costituita da prurito e arrossamento dopo la somministrazione del prodotto, anch'essa segnalata da un paziente. Le seguenti reazioni avverse sono state segnalate per FIBRYGA e altri concentrati di fibrinogeno:

Classificazione per sistemi e organi standard secondo MedDRA	Effetti indesiderati	Frequenza
Disturbi del sistema immunitario:	Reazioni di tipo allergico o anafilattico Reazioni cutanee	Non nota
Patologie vascolari:	Episodi tromboembolici (inclusi infarto miocardico ed embolia polmonare) (vedere paragrafo 4.4). Tromboflebite	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:	Aumento della temperatura corporea (piressia)	Non nota

Per la sicurezza relativa agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

**Popolazione pediatrica:** Otto pazienti, di età compresa tra 12 e 18 anni, sono stati inclusi nell'analisi di sicurezza relativa alla carenza congenita di fibrinogeno. Il profilo di sicurezza generale non differisce tra adulti e adolescenti. Non ci sono dati sull'uso di Fibrina in pazienti pediatrici affetti da carenza acquisita di fibrinogeno. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.alfa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9 Sovradosaggio** Per evitare un sovradosaggio, è indicato un monitoraggio regolare del livello plasmatico di fibrinogeno durante la terapia (vedere paragrafo 4.2). In caso di sovradosaggio, il rischio di sviluppare complicanze tromboemboliche aumenta. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE** **5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fibrinogeno umano, codice ATC: B02B801. Il fibrinogeno umano (fattore I della coagulazione), in presenza di trombina, fattore XIII della coagulazione attivato (FXIIIa) e ioni calcio, è convertito in un coagulo emostatico di fibrina tridimensionale, stabile ed elastico. La somministrazione di fibrinogeno umano porta a un aumento del livello plasmatico di fibrinogeno e può correggere temporaneamente il difetto della coagulazione in pazienti affetti da carenza di fibrinogeno. Uno studio farmacocinetico di fase II (FORMA-01) in aperto, prospettico, randomizzato, controllato, a due bracci in cross-over a singola dose condotto su 22 pazienti affetti da carenza congenita di fibrinogeno (afibrinogenemia) (vedere paragrafo 5.2) ha valutato anche la stabilità massima del coagulo (maximum clot firmness, MCF) come marcatore surrogato dell'efficacia emostatica. La MCF è stata determinata mediante tromboelastometria (ROTEM). Per ciascun paziente, la MCF è stata determinata prima (valore basale) e un'ora dopo la somministrazione di una singola dose di FIBRYGA. I valori di MCF sono risultati significativamente superiori dopo la somministrazione di FIBRYGA rispetto al basale (vedere la tabella seguente).

Tabella 1: Stabilità massima del coagulo MCF [mm] (popolazione ITT) n=22

Tempo	Media $\pm$ DS	Mediana (intervallo)
Pre-infusione	0 $\pm$ 0	0 (0-0)
1 ora post-infusione	9,7 $\pm$ 3,0	10,0 (4,0-16,0)
Variazione media (analisi primaria)*	9,7 $\pm$ 3,0	10,0 (4,0-16,0)

MCF = stabilità massima del coagulo; ITT = intention-to-treat. \*p<0,0001 (intervallo di confidenza al 95% 8,37; 10,99)

Un'analisi ad interim di uno studio prospettico, in aperto, non controllato, multicentrico, di fase III (FORMA-02) attualmente in corso è stata condotta su 13 pazienti affetti da carenza congenita di fibrinogeno (afibrinogenemia e ipofibrinogenemia), di età compresa tra 13 e 53 anni (2 adolescenti, 11 adulti). È stato incluso il trattamento di 23 episodi di sanguinamento e 4 interventi chirurgici. Si è verificata una variazione significativa della MCF rispetto al basale, misurata mediante ROTEM, e dei livelli plasmatici di fibrinogeno. Lo sperimentatore e un comitato di valutazione indipendente hanno classificato come riusciti (efficacia buona o eccellente), usando un sistema di punteggio obiettivo, tutti i trattamenti di episodi di sanguinamento e interventi chirurgici studiati. Lo studio prospettico, randomizzato e controllato FORMA-05 ha analizzato l'efficacia emostatica e la sicurezza di FIBRYGA confrontandolo con crioprecipitato come fonte di integrazione di fibrinogeno in pazienti che avevano sviluppato una carenza acquisita di fibrinogeno durante un intervento di citodistruzione per la neoplasia maligna addominale estesa pseudomucosa peritoneale. Lo studio ha incluso 43 pazienti adulti nel gruppo di analisi per protocollo (PP), 21 trattati con FIBRYGA e 22 trattati con crioprecipitato. L'integrazione intraoperatoria di fibrinogeno è stata eseguita preventivamente (ossia dopo 60-90 minuti di intervento, quando si osservava una perdita eccessiva di sangue, ma prima che questa raggiungesse i 2 litri di sangue) con dosi di 4 g di FIBRYGA o 2 pool di 5 unità di crioprecipitato, ripetute secondo necessità. Durante le 7,8  $\pm$  1,7 ore di durata dell'intervento, sono stati usati rispettivamente 6,5  $\pm$  3 grammi di FIBRYGA

(89  $\pm$  39 mg/kg peso corporeo) e 4,1  $\pm$  2,2 pool di 5 unità di crioprecipitato. È stata somministrata una mediana rispettivamente di 1 unità e 0,5 unità di RBC intraoperatorie ai pazienti trattati con FIBRYGA e crioprecipitato, con una mediana di 0 unità di RBC durante le prime 24 ore postoperatorie in entrambi i gruppi (vedere la tabella seguente). Durante lo studio non sono stati trasfusi né plasma fresco congelato né piastrine concentrate. Un comitato di valutazione indipendente ha classificato come riuscita, usando un sistema di punteggio obiettivo, la terapia emostatica basata sull'integrazione di fibrinogeno per il 100% degli interventi chirurgici in entrambi i gruppi.

Tabella 2: Trasfusi di RBC\* [unità] intraoperatorie e durante le prime 24 ore postoperatorie (popolazione PP)

Intervallo temporale	Gruppo FIBRYGA (n=21) Mediana (intervallo)	Gruppo crioprecipitato (n=22) Mediana (intervallo)
Intraoperatorio	1 (0-4)	0,5 (0-5)
Prime 24 ore postoperatorie	0 (0-2)	0 (0-2)

RBC = eritrociti concentrati; PP = per protocol.

\*Non è stata effettuata alcuna trasfusione di altri prodotti ematici allogenei, come plasma fresco congelato o piastrine concentrate

**Popolazione pediatrica** FIBRYGA è stato somministrato in due studi clinici a 8 pazienti di età compresa tra 12 e 18 anni. L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con FIBRYGA in pazienti di età inferiore a 12 anni per il trattamento della carenza congenita di fibrinogeno (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** Il fibrinogeno umano è un normale costituente del plasma umano e agisce come il fibrinogeno endogeno. Nel plasma, l'emivita biologica del fibrinogeno è di 3-4 giorni. FIBRYGA è somministrato per via endovenosa ed è immediatamente disponibile in una concentrazione plasmatica che corrisponde al dosaggio somministrato. Uno studio di fase II (FORMA-01) in aperto, prospettico, randomizzato, controllato, a due bracci in cross-over condotto su 22 pazienti affetti da carenza congenita di fibrinogeno (afibrinogenemia), di età compresa tra 12 e 53 anni (6 adolescenti, 16 adulti), ha confrontato negli stessi pazienti le proprietà farmacocinetiche di una singola dose di FIBRYGA con quelle di un altro concentrato di fibrinogeno disponibile in commercio. Ogni paziente ha ricevuto una singola dose endovenosa di 70 mg/kg di FIBRYGA e il prodotto di confronto. Campioni di sangue sono stati prelevati per determinare l'attività del fibrinogeno al basale e fino a 14 giorni dopo l'infusione. I parametri farmacocinetici di FIBRYGA nell'analisi per protocollo (PP) (n=21) sono riassunti nella tabella seguente.

Tabella 3: Parametri farmacocinetici (n=21) per l'attività del fibrinogeno (popolazione PP\*)

Parametro	Media $\pm$ DS	Intervallo
Emivita [h]	75,9 $\pm$ 23,8	40,0-157,0
C <sub>max</sub> [mg/dL]	139,0 $\pm$ 36,9	83,0-216,0
AUC <sub>norm</sub> per dose da 70 mg/kg [mg <sup>2</sup> /h/mL]	113,7 $\pm$ 31,5	59,7-175,5
Clearance [mL/h/kg]	0,67 $\pm$ 0,2	0,4-1,2
Tempo di residenza medio [h]	106,3 $\pm$ 30,9	58,7-205,5
Volume di distribuzione allo stato stazionario [mL/kg]	70,2 $\pm$ 29,9	36,9-149,1

\*Un paziente escluso dalla popolazione PP perché ha ricevuto <90% della dose programmata di FIBRYGA e del prodotto di confronto  
C<sub>max</sub> = concentrazione plasmatica massima; AUC<sub>norm</sub> = area sotto la curva normalizzata per la dose somministrata; DS = deviazione standard

Il recupero incrementale in vivo (IVR) è stato determinato dai livelli ottenuti fino a 4 ore dopo l'infusione. L'IVR incrementale mediano ha mostrato un aumento di 1,8 mg/dL (intervallo 1,08-2,62 mg/dL) per mg/kg. L'IVR mediano indica che una dose di 70 mg/kg aumenterà la concentrazione plasmatica di fibrinogeno del paziente di circa 125 mg/dL. **Farmacocinetica in popolazioni speciali** Non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'attività del fibrinogeno tra partecipanti allo studio di sesso maschile e femminile. Nell'analisi PP è stata osservata una piccola differenza nell'emivita per i pazienti di età inferiore a 18 anni (n=5), pari a 72,8  $\pm$  16,5 ore, rispetto a 76,9  $\pm$  26,1 ore nel gruppo adulto (n=16). La clearance è stata pressoché identica nei due gruppi di età, ossia 0,6  $\pm$  0,18 mL/h/kg e 0,66  $\pm$  0,21 mL/h/kg, rispettivamente. **Popolazione pediatrica** Non sono disponibili dati farmacocinetici nei pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** La sicurezza di FIBRYGA è stata dimostrata in diversi studi preclinici di sicurezza farmacologica (effetti cardiovascolari, potenziale trombogenico) e di tossicità (tossicità acute, tolleranza locale). I dati preclinici non rilevano alcun particolare pericolo per l'uomo sulla base di questi studi. Nel test sulla stasi venosa (test di Wessler) FIBRYGA si è dimostrato non trombogenico a dosi fino a 400 mg/kg di peso corporeo. **6. INFORMAZIONI FARMACETICHE** **6.1 Elenco degli ecipienti** Polvere L-arginina cloridato - Glicina - Sodio cloruro - Sodio citrato diidrate - Solvente acqua per preparazioni iniettabili. **6.2 Incompatibilità** Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità** 2 anni. La soluzione ricostituita si è dimostrata stabile chimicamente e fisicamente durante l'uso per 24 ore a temperatura ambiente (massimo 25 °C). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione. Se non usato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione durante l'uso. La soluzione ricostituita non deve essere congelata o conservata in frigorifero. I flaconi parzialmente utilizzati devono essere gettati. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore a 25 °C. Non congelare. Conservare il flacone nella scatola esterna per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Ogni confezione contiene: -1 g di fibrinogeno umano in un flacone di vetro incolore da 100 mL, di tipo II Ph. Eur., chiuso con un tappo per infusione (in gomma brombutilica) e una capsula di chiusura a strappo in alluminio -50 mL di solvente (acqua per preparazioni iniettabili) in un flacone di vetro incolore da 50 mL, di tipo II Ph. Eur., chiuso con un tappo per infusione (in gomma alobutolica) e una capsula di chiusura a strappo in alluminio -1 dispositivo di

trasferimento Octajet -1 filtro per particelle. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione Istruzioni generali** La soluzione ricostituita deve essere quasi incolore e leggermente opalescente.

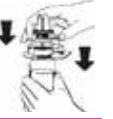
Non utilizzare soluzioni torbide o con depositi. **Ricostituzione**

- Riscaldare la polvere (FIBRYGA) e il solvente (acqua per preparazioni iniettabili) nei flaconi chiusi finché non raggiunge la temperatura ambiente. Questa temperatura deve essere mantenuta durante la ricostituzione. Se per il riscaldamento si utilizza un bagnomaria, prestare attenzione affinché l'acqua non entri in contatto con i tappi di gomma o le capsule di chiusura dei flaconi. La temperatura del bagnomaria non deve superare i 37 °C.

- Togliere la capsula di chiusura dal flacone di polvere (FIBRYGA) e dal solvente per esporre la parte centrale del tappo per infusione. Pulire i tappi di gomma di entrambi i flaconi con un tamponne imbevuto d'alcol e lasciarli asciugare.

- 3.Rimuovere il coperchio della confezione esterna del dispositivo di trasferimento Octajet. Per mantenere la sterilità, lasciare il dispositivo Octajet nella confezione trasparente esterna.

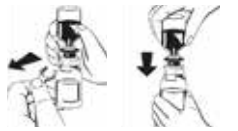
- Prendere l'Octajet con la sua confezione esterna e capovolgere sopra il flacone di polvere (FIBRYGA). Mettere il dispositivo ancora nella confezione esterna sul centro del flacone di polvere in modo che i ganci della punta per il prodotto (incolori) siano bloccati. Tenendo il flacone di polvere, rimuovere con attenzione la confezione esterna dall'Octajet, prestando attenzione a non toccare la punta per l'acqua (blu) e lasciare l'Octajet attaccato saldamente al flacone di concentrato. (Fig. 1)



5. Tenendo saldamente il flacone della polvere (FIBRYGA) su una superficie piana, capovolgere il flacone di solvente e metterlo al centro della punta per l'acqua. Spingere saldamente la punta in plastica blu dell'Octajet attraverso il tappo in gomma del flacone di solvente. (Fig. 2)



6. Rimuovere l'anello distanziatore (Fig. 3) e premere verso il basso il flacone di solvente (Fig. 4). Il solvente fluirà nel flacone di polvere (FIBRYGA).

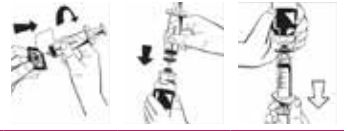


7. Quando il trasferimento del solvente è completato, agitare delicatamente il flacone del prodotto fino a completa dissoluzione della polvere. Non agitare il flacone per evitare la formazione di schiuma. La polvere deve dissolversi completamente entro 5 minuti circa. Non devono essere necessari più di 30 minuti per dissolvere la polvere. Se la polvere non si è dissolta entro 30 minuti, il prodotto deve essere gettato.

8. Ruotare il connettore blu del flacone di solvente (è possibile farlo in entrambe le direzioni) per portare vicini i marcatori di posizione e rimuovere il flacone del solvente insieme alla punta per l'acqua. (Fig. 5)



9. Attaccare una siringa al filtro fornito (Fig. 6) e collegare il filtro al luer lock dell'Octajet sul flacone della polvere (Fig. 7). Aspirare la soluzione nella siringa, attraverso il filtro. (Fig. 8)



10. Staccare la siringa riempita di filtro e gettare il flacone vuoto. Per l'applicazione endovenosa della soluzione ricostituita a temperatura ambiente è raccomandato un set per infusione standard. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Octapharma Italy S.p.A. - Via Cisanello, 145 - 56100 Pisa, Italia

### 8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"Polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione" 1 G in flacone in vetro da 100 ML + 1 Flaconcino solvente da 50 ML - A.I.C. n. 048798019

### 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09/2020

### 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2020.

### CLASSIFICAZIONE AI FINI DELLA FORNITURA, REGIME DI RIMORSABILITÀ E PREZZO

Classificazione ai fini della fornitura

Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)

Classe di rimorsabilità

Classe C(m).

Prezzo

Prezzo ex-factory Prezzo al pubblico

(IVA esclusa):

€ 450,00 € 742,68