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

Fibriclotte 1,5 g. Polvere e solvente per soluzione iniettabile/per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

fibrinogeno umano

Ciascun flaconcino di Fibriclotte contiene nominalmente 1,5 g di fibrinogeno umano.

Dopo la ricostituzione con 100 ml di solvente (acqua per preparazioni iniettabili), Fibriclotte contiene nominalmente 15 mg/ml di fibrinogeno umano.

L'attività è determinata in accordo alla monografia della Farmacopea Europea per il fibrinogeno umano.

Prodotto da plasma umano ottenuto da donatori.

Eccipienti con effetto noto: il prodotto contiene un massimo di 69 mg di sodio/flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile/per infusione.
Polvere di colore da bianco a giallo chiaro in un flaconcino.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi perioperatoria del sanguinamento in pazienti affetti da ipo- o afibrinogenemia congenita con tendenza al sanguinamento. Fibriclotte è indicato per tutti i gruppi di età.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Il trattamento deve essere iniziato 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 della malattia, dalla sede e dall'entità del sanguinamento e dalle condizioni cliniche del paziente.

Per calcolare il dosaggio individuale deve essere determinato il livello di fibrinogeno (funzionale); la quantità e la frequenza di somministrazione devono essere determinate nel singolo paziente misurando regolarmente il livello plasmatico di fibrinogeno e monitorando continuativamente le condizioni cliniche del paziente e le altre terapie sostitutive impiegate.

Il livello plasmatico normale di fibrinogeno è compreso tra 1,5 e 4,5 g/l. In presenza di ipo- o afibrinogenemia congenita, il livello plasmatico critico di fibrinogeno al di sotto del quale possono verificarsi emorragie è di circa 0,5-1,0 g/l.

In caso di interventi chirurgici maggiori, è essenziale un monitoraggio accurato della terapia sostitutiva utilizzando saggi della coagulazione.

Trattamento del sanguinamento e profilassi in pazienti affetti da ipo- o afibrinogenemia congenita e tendenza nota al sanguinamento

Per trattare gli episodi di sanguinamento non chirurgici, si raccomanda di aumentare i livelli di fibrinogeno a 1 g/l e mantenere il fibrinogeno a questo livello fino al controllo dell'emostasi e al di sopra di 0,5 g/l fino alla completa guarigione.

Per prevenire il sanguinamento eccessivo durante le procedure chirurgiche, si raccomanda il trattamento profilattico per aumentare i livelli di fibrinogeno a 1 g/l e mantenere il fibrinogeno a questo livello fino al controllo dell'emostasi e al di sopra di 0,5 g/l fino alla completa guarigione della ferita.

In caso di procedura chirurgica o di trattamento di un sanguinamento non chirurgico, la dose deve essere calcolata come segue:

Dose (g) = [livello desiderato (g/l) – livello basale (g/l)] x 1/recupero (g/l)/(g/kg) x peso corporeo (kg)

Il rapporto "1/recupero" è definito in base al recupero del paziente* (vedere il paragrafo 5.2), oppure, in caso di recupero non noto:
- 0,053 (g/kg)/(g/l) per bambini e adolescenti di peso corporeo < 40 kg;
- 0,043 (g/kg)/(g/l) per adulti e adolescenti di peso corporeo ≥ 40 kg.

* Esempio di recupero del paziente e calcolo del dosaggio

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Per un paziente di 60 kg con livello basale di fibrinogeno non rilevabile e incremento del fibrinogeno a 1,20 g/l 1 ora dopo infusione di 0,060 g/kg di Fibriclotte:
- Calcolo del recupero del paziente:
  1,20 (g/l)/0,060 (g/kg) = 20,0 (g/l)/(g/kg)
- Calcolo della dose per un incremento a 1,0 g/l:
  1,0 g/l x 1 / 20,0 (g/l)/(g/kg) *[oppure 0,050 (g/kg)/(g/l)]* x 60 kg = 3 g.

In caso di una situazione di emergenza quando il livello basale di fibrinogeno non è noto, la dose iniziale raccomandata è di 0,05 g per kg di peso corporeo, somministrata per via endovenosa in adulti e adolescenti di peso corporeo ≥ 40 kg e 0,06 g per kg di peso corporeo in pazienti pediatrici di peso corporeo < 40 kg.

La posologia successiva (dosi e frequenza di iniezioni) deve essere adattata in base allo stato clinico del paziente e ai risultati delle analisi di laboratorio.

L'emivita biologica del fibrinogeno è di 3-4 giorni. Quindi, in assenza di consumo, non è solitamente necessario il trattamento ripetuto con fibrinogeno umano. Tenendo conto dell'accumulo che si verifica in caso di somministrazione ripetuta per l'uso profilattico, la dose e la frequenza devono essere stabilite in funzione degli obiettivi terapeutici del medico per un determinato paziente.

Popolazione pediatrica
I dati mostrano che il recupero e l'emivita *in vivo* in bambini e adolescenti di peso corporeo < 40 kg è inferiore rispetto a quanto accade in adulti e adolescenti di peso corporeo ≥ 40 kg (vedere il paragrafo 5.2). Di conseguenza, si dovranno utilizzare valori di recupero adattati per calcolare la dose di Fibriclotte nei rispettivi gruppi di peso corporeo, quando il recupero individuale del paziente non è noto. Si presume che un peso corporeo < 40 kg copra la fascia di età dalla nascita fino a 12 anni circa. La posologia (dosi e frequenza di iniezioni) deve essere adattata in base alla risposta clinica dell'individuo.

Modo di somministrazione
Infusione o iniezione endovenosa.
Fibriclotte deve essere somministrato in infusione endovenosa lenta alla velocità massima di 4 ml/min.
Per istruzioni relative alla ricostituzione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafi 6.2 e 6.6.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tromboembolismo

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Esiste il rischio di trombosi quando i pazienti sono trattati con fibrinogeno umano, in particolare a dosi elevate o ripetute. I pazienti trattati con fibrinogeno umano devono essere monitorati attentamente per individuare la comparsa di segni o sintomi di trombosi.

Nei pazienti con anamnesi di coronaropatia o infarto miocardico, nei pazienti con epatopatia, nei pazienti in contesto peri- o post-operatorio, nei neonati o nei pazienti a rischio di eventi tromboembolici o coagulazione intravascolare disseminata, il beneficio potenziale del trattamento con fibrinogeno derivato dal plasma umano deve essere valutato alla luce del rischio di complicazioni tromboemboliche. Occorre prestare cautela e sottoporre i pazienti ad un attento monitoraggio.

Reazioni allergiche o di tipo anafilattico
In caso di reazione allergica o di tipo anafilattico, l'iniezione/infusione deve essere interrotta immediatamente. In caso di shock anafilattico, occorre iniziare il trattamento medico standard per lo shock.

Patogeni trasmissibili
Le misure standard per la prevenzione delle infezioni causate dall'uso di medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo *screening* delle singole donazioni e dei *pool* di plasma per individuare marcatori specifici di infezione, nonché l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Ciononostante, quando si somministrano medicinali derivati dal sangue o dal plasma umano, non è possibile escludere completamente la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Questo vale anche per virus sconosciuti o emergenti oppure altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus capsulati, quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV) e il virus dell'epatite C (HCV), e per il virus non capsulato dell'epatite A (HAV). Le misure adottate possono avere efficacia limitata contro i virus non capsulati, quali il parvovirus B19. L'infezione da parvovirus B19 può essere seria per le donne in gravidanza (infezione del feto) e per gli individui con immunodeficienza o eritropoiesi aumentata (per es. anemia emolitica).

Per i pazienti trattati con dosi regolari/ripetute di fibrinogeno derivato dal plasma umano occorre prendere in considerazione una vaccinazione appropriata (epatite A e B).

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto di Fibriclotte ogni volta che si somministra il medicinale ad un paziente, per mantenere un collegamento tra questo e il lotto di prodotto.

Immunogenicità

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Durante la terapia sostitutiva con fattori della coagulazione per altri deficit congeniti, si sono osservate reazioni anticorpali, ma attualmente non sono disponibili dati relativi al fibrinogeno.

Livello di sodio
Il prodotto contiene un massimo di 3 mmol (o 69 mg) di sodio/flaconcino. Ciò va tenuto presente in pazienti che seguono una dieta rigorosamente iposodica.

Popolazione pediatrica
Le stesse avvertenze e precauzioni si applicano alla popolazione pediatrica.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono note interazioni dei prodotti a base di fibrinogeno umano con altri medicinali.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

La sicurezza dei prodotti a base di fibrinogeno derivato dal plasma umano per l'uso in donne in gravidanza e durante l'allattamento non è stata stabilita nel corso di studi clinici controllati.

L'esperienza clinica con i prodotti a base di fibrinogeno nel trattamento delle complicazioni ostetriche suggerisce che non si attendono effetti dannosi sull'andamento della gravidanza o sulla salute del feto o del neonato.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fibriclotte non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Elenco tabulare delle reazioni avverse
Le reazioni avverse presentate nella seguente tabella derivano dai dati di 47 pazienti affetti da deficit congenito di fibrinogeno inclusi in 3 studi clinici interventistici e in uno studio di sicurezza post-marketing non interventistico. Durante questi studi, sono state segnalate 39 reazioni avverse in 14/47 (29,8%) pazienti trattati con un totale di 631 infusioni di Fibriclotte.

La reazione segnalata con maggiore frequenza dopo la somministrazione di Fibriclotte era cefalea, verificatasi nell'1,4% delle infusioni (9/631 infusioni); tutti i casi di cefalea erano di intensità da lieve a moderata, si sono verificati nelle 48 ore successive all'infusione e si sono risolti senza sequele.

Le reazioni più significative sono descritte in base alla classificazione MedDRA (Classificazione per sistemi e organi e Livello di termine preferito). Le frequenze sono state stimate per infusione secondo le seguenti convenzioni: molto

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), rara (≥1/10.000, <1/1.000), molto rara (<1/10.000).

Tabella 1: reazioni avverse al farmaco in popolazione pediatrica e adulta affetta da deficienza congenita

Classificazione per sistemi e organi standard MedDRA	**Reazioni avverse**	**Frequenza per infusione**
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni allergiche/di tipo anafilattico (compresi shock anafilattico, pallore, vomito, tosse, pressione arteriosa diminuita, brividi, orticaria)	Non comune*
Patologie del sistema nervoso	Cefalea Capogiro	Comune Non comune
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Tinnito	Non comune
Patologie vascolari	Episodi tromboembolici (comprese trombosi venosa profonda, tromboflebite superficiale) (vedere paragrafo 4.4)	Non comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Asma	Non comune
Disturbi del sistema gastrointestinale	Vomito**	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione eritematosa Eritema Irritazione cutanea Sudorazione notturna	Non comune Non comune Non comune Non comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di calore	Non comune

* *"comune" in pazienti pediatrici*
** *vomito associato alla cefalea*

Per la sicurezza relativamente ai patogeni trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Il profilo di sicurezza generale non differisce da quello osservato in pazienti trattati con Fibriclotte in altre situazioni cliniche che necessitano di una terapia a base di fibrinogeno.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Popolazione pediatrica:
Tra i 47 pazienti inclusi nell'analisi di sicurezza nel deficit congenito di fibrinogeno, 26 avevano < 18 anni di età, tra cui 3 di età tra 13 e 17 anni, 12 di età tra 7 e 12 anni e 11 di età ≤ 6 anni. La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei pazienti pediatrici sono simili a quelli degli adulti, eccetto che per le reazioni di tipo allergico/anafilattico, che si verificano con frequenza comune (in 2 bambini di età tra 1 e 5 anni).

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:
" www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

Per evitare il sovradosaggio, è indicato un monitoraggio regolare del livello plasmatico della terapia a base di fibrinogeno (vedere paragrafo 4.2).
In caso di sovradosaggio, il rischio di sviluppo di complicazioni tromboemboliche è maggiore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fibrinogeno umano, codice ATC: B02BB01

Il fibrinogeno umano (fattore della coagulazione I), in presenza di trombina, fattore della coagulazione XIII attivato (FXIIIa) e ioni di calcio, viene convertito in un coagulo emostatico di fibrina tridimensionale stabile ed elastico.

La somministrazione di fibrinogeno umano induce un aumento del livello plasmatico di fibrinogeno ed è in grado di correggere temporaneamente il difetto di coagulazione in pazienti affetti da deficit di fibrinogeno.

Nella deficienza congenita di fibrinogeno sono stati condotti tre studi clinici multicentrici, in aperto, non randomizzati (uno su adulti, uno su adulti, adolescenti e bambini e uno su bambini) al fine di valutare la farmacologia clinica, la sicurezza e l'efficacia di Fibriclotte. Un ulteriore studio di sicurezza non interventistico post-commercializzazione è stato eseguito su pazienti adulti e pediatrici.

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nella parte di farmacologia clinica di ciascuno studio clinico (vedere paragrafo 5.2) sono stati arruolati in totale 31 pazienti con afibrinogenemia, che hanno ricevuto una singola dose fissa di 0,06 g/kg di Fibriclotte. La normalizzazione dei test di coagulazione globali (per es. tempo di tromboplastina parziale attivata [aPTT] e tempo di protrombina [PT]) è stata ottenuta a livelli di fibrinogeno pari o superiori a 0,5 g/l. La variazione mediana della stabilità massima del coagulo (MCF, maximum clot firmness) da prima dell'infusione a 1 ora dopo l'infusione era 6,3 mm per pazienti di peso corporeo < 40 kg e 10,0 mm per pazienti di peso corporeo ≥ 40 kg.

Popolazione adulta

In tutti gli studi condotti nel deficit congenito di fibrinogeno sono stati arruolati 19 pazienti di età ≥ 18 anni con un'età mediana di 30 anni (intervallo 19-78 anni) per studi di efficacia in caso di sanguinamento che necessitava di trattamento su richiesta o in caso di procedura chirurgica; 18 di questi soggetti erano affetti da afibrinogenemia e 1 da una disfibrinogenemia. Fibriclotte è stato somministrato per:

- 74 episodi di sanguinamento non chirurgico in 12 pazienti (compresi 6 episodi maggiori in 3 pazienti),
- 24 procedure chirurgiche in 8 pazienti (comprese 8 procedure maggiori in 5 pazienti).

La maggior parte (94,9%) degli eventi (93/98) è stata risolta con una singola dose di Fibriclotte (0,050 g/kg per episodi di sanguinamento e 0,055 k/kg per procedure chirurgiche).

Popolazione pediatrica

L'analisi dell'efficacia clinica negli studi interventistici si è basata su 20 pazienti pediatrici di età < 18 anni con afibrinogenemia (età tra 1 e 17 anni), a cui è stato somministrato Fibriclotte in 80 occasioni, per sanguinamento che necessitava di trattamento su richiesta o per prevenire un eccessivo sanguinamento durante una procedura chirurgica. 14 pazienti sono stati trattati con Fibriclotte per 55 episodi di sanguinamento e 15 pazienti per 25 procedure chirurgiche. Le dosi mediane per infusione erano 0,064 g/kg per gli episodi di sanguinamento in una popolazione con peso corporeo medio di 30 kg e 0,069 g/kg per le procedure chirurgiche in una popolazione con peso corporeo medio di 26 kg. La maggior parte (90,0%) degli eventi (72/80) è stata risolta con una dose singola di Fibriclotte.

In uno studio post-commercializzazione, 9 pazienti (inclusi 4 bambini) sono stati trattati per profilassi a lungo termine per almeno 12 mesi con una dose mediana di 0,059 g/kg una volta alla settimana. Di questi, 3 dei pazienti più giovani hanno ricevuto dosi superiori (mediana di 0,082 g/kg in bambini fino a 2 anni e 0,075 g/kg in bambini di età tra 2 e 5 anni).

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Nel plasma, l'emivita biologica del fibrinogeno è di 3-4 giorni.

Il prodotto viene somministrato per via endovenosa ed è immediatamente disponibile nel plasma ad una concentrazione corrispondente al dosaggio somministrato con recupero quasi completo compreso tra il 79 e il 110% (media geometrica del 93,6% [CV geometrico 21%]), come riportato in uno studio clinico di farmacologia su 14 pazienti adulti e adolescenti con afibrinogenemia

È stato sviluppato un modello farmacocinetico della popolazione con relazione allometrica (peso corporeo), utilizzando i dati raccolti in 31 pazienti di età tra 1 e 48 anni con afibrinogenemia: i parametri stimati sono illustrati nella Tabella 2. I bambini e gli adolescenti di peso corporeo < 40 kg avevano una clearance maggiore, una emivita più breve e un recupero inferiore a un'ora post-infusione rispetto agli adolescenti e adulti di peso corporeo ≥ 40 kg. Si presume che un peso corporeo < 40 kg copra la fascia di età dalla nascita fino a 12 anni circa.

Tabella 2. Riepilogo dei parametri farmacocinetici di Fibriclotte per dati di attività dopo infusione di 0,06 g/kg sulla base di stime dei parametri PK e del recupero incrementale della popolazione per peso corporeo e gruppo di età: media geometrica ([CV%] geometrico)

	Pazienti < 40 kg	**Pazienti ≥ 40 kg**	**Bambini ≤ 6 anni**	**Bambini da 7 a 12 anni**	**Adolescenti da 13 a < 18 anni**	**Adulti ≥ 18 anni**
Numero di pazienti	12	19	6	8	3	14
$AUC_{0-\infty}$ (g.h/l)	81 (23)	133 (26)	74 (15)	93 (23)	144 (30)	136 (26)
Cl (ml/h/kg)	0,74 (23)	0,45 (25)	0,81 (15)	0,65 (23)	0,43 (27)	0,44 (25)
$t_{1/2}$ (h)	49,0 (12)	66,7 (19)	46,6 (10)	52,1 (10)	64,2 (10)	69,3 (20)
MRT (h)	70,7 (12)	96,2 (13)	67,3 (10)	75,2 (10)	92,6 (10)	100,0 (20)
V_{ss} (ml/kg)	52,2 (16)	43,2 (17)	54,4 (10)	48,6 (19)	39,5 (19)	43,8 (18)
Concentrazione di fibrinogeno a 1 h (g/l)	1,15 (20)	1,40 (22)	1,12 (14)	1,21 (24)	1,56 (27)	1,38 (23)
Recupero incrementale a 1 ora (g/l per g/kg)	19,1 (20)	23,3 (21)	18,7 (14)	20,1 (24)	25,4 (24)	23,1 (22)

$AUC_{0-\infty}$: area sotto la curva da 0 a infinito, Cl: clearance, $t_{1/2}$: emivita di eliminazione terminale, MRT: tempo di residenza medio, V_{ss}: volume di distribuzione allo stato stazionario

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza (*safety pharmacology)*, di tossicità a dosi singole e ripetute e di trombogenicità.

Considerando la natura del prodotto, non sono stati condotti studi sul potenziale cancerogeno. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale perché il fibrinogeno è un componente normale del corpo umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Polvere: Arginina cloridrato
Isoleucina
Lisina cloridrato
Glicina
Sodio citrato diidrato
Solvente: Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali e deve essere somministrato mediante iniezione o linea di infusione separata.
Si raccomanda l'uso di un set di infusione standard per la somministrazione endovenosa della soluzione ricostituita a temperatura ambiente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.
Dopo la ricostituzione, il prodotto deve essere usato immediatamente .
Non conservare il prodotto ricostituito.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Non congelare.
Conservare nella confezione esterna originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Una confezione contiene:

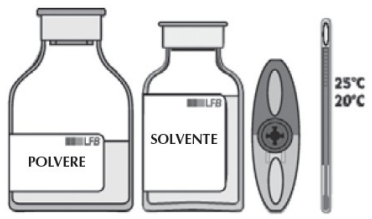
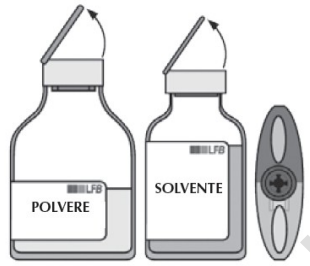
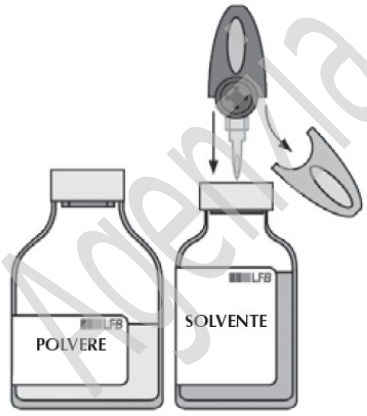
Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Polvere (1,5 g di fibrinogeno umano) in un flaconcino di vetro di tipo I incolore, sigillato con un tappo di bromobutile siliconato, una capsula di alluminio e un disco di plastica.
- Solvente (100 ml di acqua per preparazioni iniettabili) in un flaconcino di vetro di tipo II, sigillato con un tappo di bromobutile, una capsula di alluminio e un disco di plastica.
- Sistema di trasferimento dotato di sfiato dell'aria filtrante sterile.

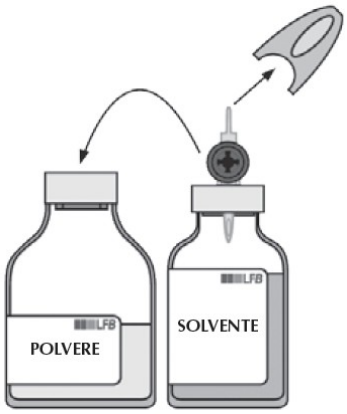
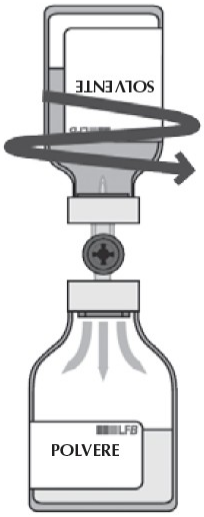
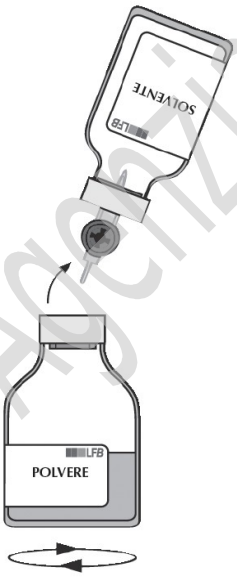
6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ricostituzione:
Utilizzare le linee guida attuali per la procedura asettica.

	Se necessario, portare i due flaconcini (polvere e solvente) a temperatura ambiente.
	Togliere il cappuccio di protezione dal flaconcino del solvente e dal flaconcino della polvere. Disinfettare la superficie di ogni tappo.
	Togliere la pellicola traslucida di protezione dal sistema di trasferimento e inserire completamente la punta di perforazione esposta nel centro del tappo del flaconcino del solvente, con un movimento rotatorio.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

	Togliere la seconda pellicola di protezione grigia dall'altra estremità del sistema di trasferimento. Capovolgere il flaconcino del solvente e premere rapidamente l'estremità libera della punta di perforazione nel centro del tappo del flaconcino della polvere per trasferire il solvente nella polvere. Accertarsi che la punta di perforazione rimanga sempre immersa nel solvente per evitare il rilascio anticipato del vuoto.
	Durante il trasferimento, dirigere il getto di solvente sull'intera superficie della polvere e lungo la parete del flaconcino applicando un movimento rotatorio orizzontale. Accertarsi che venga trasferito tutto il solvente. Alla fine della procedura di trasferimento, il vuoto viene rilasciato automaticamente sotto forma di aria sterile attraverso la parte di sfiato del sistema di trasferimento.
	Togliere il flaconcino vuoto (solvente) con il sistema di trasferimento. Agitare delicatamente per qualche minuto con un movimento rotatorio, evitando la formazione di schiuma, fino al completo scioglimento della polvere.

Il prodotto ricostituito deve essere esaminato visivamente prima della somministrazione, per verificare che non contenga particolato. La soluzione

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ricostituita deve essere quasi incolore, lievemente opalescente. Non usare soluzioni torbide o che contengono depositi.

Somministrazione:
Fibriclotte deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa, in dose singola, immediatamente dopo la ricostituzione, ad una velocità non superiore a 4 ml/min.

Si raccomanda di utilizzare un set di infusione con un filtro da 15 µm.

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

Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies
3 Avenue des Tropiques
ZA de Courtaboeuf
91940 Les Ulis
FRANCIA
Tel.: + 33 (0)1 69 82 70 10
Fax: + 33 (0)1 69 82 19 03

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

AIC n° 044380018: "1,5g/100 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile e per infusione" 1 flaconcino in vetro di polvere + 1 flaconcino in vetro di solvente da 100 ml + sistema di trasferimento

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22/12/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).