SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Prufibry 1 g prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ljudski fibrinogen

Jedna bočica sadrži nominalno 1 g ljudskog fibrinogena.
Prufibry sadrži približno 20 mg/ml ljudskog fibrinogena nakon rekonstitucije s 50 ml otapala (voda za injekcije).

Sadržaj koagulacijskih proteina određen je prema Europskoj farmakopeji za ljudski fibrinogen.

Proizvodi se iz ljudske plazme darivatelja.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom
Jedna bočica sadrži približno 132,2 mg (5,8 mmol) natrija i 25,5 mg polisorbata 80.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju/infuziju
Bijeli prašak i bistro, bezbojno otapalo.
Prufibry ima pH vrijednost od 6,5 – 7,5 i osmolalnost od ≥ 240 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prufibry je indiciran:
- za liječenje i perioperacijsku profilaksu krvarenja u bolesnika s kongenitalnom hipofibrinogenemijom ili afibrinogenemijom sa sklonošću krvarenju
- kao komplementarna terapija kod stečene hipofibrinogenemije u liječenju nekontroliranog jakog krvarenja uzrokovanog kirurškim zahvatom ili traumom.

Prufibry je indiciran u odraslih, djece i adolescenata (0 – 18 godina).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju poremećaja koagulacije.

Doziranje
Doza i trajanje supstitucijske terapije ovise o težini poremećaja, mjestu i jačini krvarenja te kliničkom stanju bolesnika.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Za izračun pojedinačne doze potrebno je odrediti (funkcionalnu) razinu fibrinogena, a količinu i učestalost primjene treba odrediti prema potrebama pojedinog bolesnika na temelju redovitog određivanja razine fibrinogena u plazmi i neprekidnog praćenja kliničkog stanja bolesnika te drugih nadomjesnih terapija koje se primjenjuju.

Normalan raspon razine fibrinogena u plazmi je 1,5 – 4,5 g/l. U kongenitalnoj hipofibrinogenemiji ili afibrinogenemiji, kritična granica razine fibrinogena u plazmi ispod koje može nastati krvarenje iznosi približno 0,5 – 1,0 g/l.

U slučaju velikog kirurškog zahvata, neophodno je precizno praćenje nadomjesne terapije koagulacijskim testovima.

1. Perioperacijska profilaksa i liječenje krvarenja u bolesnika s kongenitalnom hipofibrinogenemijom ili afibrinogenemijom sa sklonošću krvarenju

U slučaju kirurškog zahvata, za sprječavanje prekomjernog krvarenja tijekom operacije preporučuje se profilaktička primjena kojom se razina fibrinogena povisuje na 1 g/l i održava na toj razini dok se ne osigura hemostaza, a iznad 0,5 g/l dok rana potpuno ne zacijeli.

U slučaju epizoda krvarenja preporučuje se ciljana razina fibrinogena u plazmi od 1 g/l.

U oba slučaja, bilo kirurškog zahvata ili liječenja epizode krvarenja, doza se izračunava na sljedeći način:

Odrasli, djeca i adolescenti (u dobi od 6 do 18 godina):

$$\text{Doza (mg/kg tjelesne težine)} = \frac{\text{ciljana razina fibrinogena [mg/dl]} - \text{izmjerena razina fibrinogena [mg/dl]}}{\text{1,8 (mg/dl po mg/kg tjelesne težine)}}$$

Djeca u dobi <6 godina:

$$\text{Doza (mg/kg tjelesne težine)} = \frac{\text{ciljana razina fibrinogena [mg/dl]} - \text{izmjerena razina fibrinogena [mg/dl]}}{\text{1,6 (mg/dl po mg/kg tjelesne težine)}}$$

Kad razina fibrinogena nije poznata, preporučuje se sljedeća početna doza:
Odrasli, djeca i adolescenti (0 – 18 godina):
70 mg/kg tjelesne težine.

Daljnje doziranje (veličina doze i učestalost injekcija) treba prilagoditi prema kliničkom stanju i laboratorijskim nalazima bolesnika.

Biološki poluvijek fibrinogena je 3 – 4 dana. Stoga, ako nema potrošnje, obično nije potrebno ponoviti primjenu ljudskog fibrinogena. S obzirom na akumulaciju koja nastaje u slučaju ponovljene primjene u profilaktičke svrhe, dozu i učestalost treba odrediti prema terapijskim ciljevima liječnika za dotičnog bolesnika.

2. Liječenje krvarenja u bolesnika sa stečenom hipofibrinogenemijom

Odrasli:
Obično se na početku primjenjuje 1 – 2 g, a kasnije infuzije po potrebi. U slučaju jakog krvarenja, zbog npr. opsežnog kirurškog zahvata, mogu biti potrebne veće količine (4 – 8 g) fibrinogena.

Djeca i adolescenti (0 – 18 godina):

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Doza se određuje prema tjelesnoj težini i kliničkim potrebama, ali uobičajeno iznosi 20 – 30 mg/kg.

Način primjene
Intravenska infuzija ili injekcija
Prufibry se primjenjuje sporo, intravenski. Najveća preporučena brzina primjene je:

Skupina bolesnika	**Najveća preporučena brzina**
Odrasli, djeca i adolescenti (6 – 18 godina) s **kongenitalnom** hipo- ili afibrinogenemijom	5 ml/min (100 mg/min)
Djeca (< 6 godina) s **kongenitalnom** hipo- ili afibrinogenemijom	<5 ml/min (< 100 mg/min) putem infuzijske pumpe, prilagođeno prema dobi, tjelesnoj težini i zdravstvenom stanju
Odrasli, djeca i adolescenti (0 – 18 godina) sa **stečenim** nedostatkom fibrinogena	250 ml/min (5 g/min)

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dijelove 6.2 i 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost
Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Tromboembolija
Postoji rizik od tromboze kad se bolesnici, bilo s kongenitalnim ili sa stečenim nedostatkom, liječe ljudskim fibrinogenom, osobito kod primjene visokih ili ponovljenih doza. Bolesnike koji su primili ljudski fibrinogen treba pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova ili simptoma tromboze.

U bolesnika s anamnezom koronarne bolesti srca ili infarkta miokarda, u bolesnika s bolešću jetre, u bolesnika tijekom ili nakon operacije, novorođenčadi ili bolesnika s rizikom od tromboembolijskih događaja ili diseminirane intravaskularne koagulacije, moguću korist od liječenja fibrinogenom iz ljudske plazme treba procijeniti u odnosu na rizik od tromboembolijskih komplikacija. Potreban je oprez i pomno nadziranje.

Stečena hipofibrinogenemija povezana je s niskim koncentracijama svih faktora koagulacije (ne samo fibrinogena) i inhibitora u plazmi pa treba razmotriti primjenu krvnih pripravaka koji sadrže faktore koagulacije. Neophodno je pomno praćenje sustava koagulacije.

Reakcije alergijskog ili anafilaktičkog tipa
Ako nastane reakcija alergijskog ili anafilaktičkog tipa, primjena injekcije/infuzije mora se odmah zaustaviti. U slučaju anafilaktičkog šoka treba provesti standardno medikamentno liječenje šoka.

Prenosivi uzročnici infekcije
Standardne mjere za sprječavanje infekcija koje su posljedica primjene lijekova pripremljenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir darivatelja, probir pojedinih darovanih uzoraka i mješavina plazme različitih darivatelja na specifične biljege infekcije i upotrebu učinkovitih metoda za inaktivaciju/uklanjanje virusa tijekom proizvodnje. Unatoč tome, kada se primjenjuju lijekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme, mogućnost prijenosa uzročnika infekcije ne može se potpuno isključiti. To vrijedi i za nepoznate i emergentne viruse i druge patogene.

Te poduzete mjere smatraju se učinkovitima protiv virusa s ovojnicom, kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV), i protiv virusa bez ovojnice kao što je virus hepatitisa A (HAV).

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Poduzete mjere mogu imati ograničenu vrijednost kad su u pitanju virusi bez ovojnice poput parvovirusa B19. Infekcija parvovirusom B19 može biti ozbiljna u trudnica (infekcija fetusa) i osoba s imunodeficijencijom ili pojačanom eritropoezom (npr. hemolitičkom anemijom).
U bolesnika koji redovito/ponavljano primaju lijekove dobivene iz ljudske plazme potrebno je razmotriti odgovarajuće cijepljenje (protiv hepatitisa A i B).

Imunogenost
U slučaju nadomjesne terapije faktorima koagulacije u drugim kongenitalnim nedostacima opažene su reakcije protutijela, ali za sada nema podataka za fibrinogen.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
Sadržaj natrija
Ovaj lijek sadrži 132,2 mg (5,8 mmol) natrija po bočici, što odgovara 6,6 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Sadržaj polisorbata 80
Ovaj lijek sadrži približno 25,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

Pedijatrijska populacija
Posebnih upozorenja i mjera opreza navedenih za odrasle treba se pridržavati i u pedijatrijskoj populaciji.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije pripravaka koji sadrže ljudski fibrinogen s drugim lijekovima nisu poznate.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Sigurnost primjene lijeka Prufibry u trudnica nije ustanovljena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima. Kliničko iskustvo s primjenom pripravaka fibrinogena u liječenju opstetričkih komplikacija upućuje na to da ne treba očekivati štetne učinke na tijek trudnoće ili zdravlje fetusa ili novorođenčeta.

Dojenje
Sigurnost primjene lijeka Prufibry za vrijeme dojenja nije ustanovljena u kontroliranim kliničkim ispitivanjima.

Plodnost
Nema dostupnih podataka o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prufibry ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Tablični popis nuspojava:
Tablica prikazana u nastavku u skladu je s MedDRA-inom klasifikacijom organskih sustava i razinom odabranog pojma.
Učestalosti su procijenjene prema sljedećoj konvenciji: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Sljedeće nuspojave zabilježene su za lijek Prufibry u dva kontrolirana klinička ispitivanja ili su poznate za druge pripravke fibrinogena:

MedDRA-ina standardna klasifikacija organskih sustava	**Nuspojava**	**Učestalost**
Poremećaji krvi i limfnog sustava	trombocitopenija	manje često
Poremećaji imunosnog sustava	reakcije alergijskog/anafilaktičkog tipa	nepoznato
Krvožilni poremećaji	tromboembolijski događaji (uključujući infarkt miokarda i plućnu emboliju (vidjeti dio 4.4))	često*
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija, pruritus	manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	pireksija	manje često

* Učestalost dobivena objedinjenom analizom jednog kliničkog ispitivanja s jednom skupinom i jednog kliničkog ispitivanja s aktivnom kontrolom (incidencija: 1,3 % ispitanika). U kontroliranom ispitivanju s aktivnom kontrolom učestalost je bila viša u skupini koja je primala komparator (0,9 % naspram 3,6 % ispitanika).

Za informacije o sigurnosti primjene u pogledu prenosivih uzročnika infekcije, vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija
Dvadeset i četiri bolesnika u dobi od 1 do < 18 godina liječena su u kliničkom ispitivanju faze I/III zbog kongenitalnog nedostatka fibrinogena (vidjeti dio 5.1). Nema razlike u ukupnom sigurnosnom profilu lijeka između odraslih, adolescenata i djece. Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Prufibry u stečenom nedostatku fibrinogena.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Kako bi se izbjeglo predoziranje, indicirano je redovito mjerenje razine fibrinogena u plazmi tijekom terapije (vidjeti dio 4.2).

U slučaju predoziranja povećan je rizik od razvoja tromboembolijskih komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, ljudski fibrinogen, ATK oznaka: B02BB01

Ljudski fibrinogen (faktor koagulacije I) konvertira se, u prisutnosti trombina, aktiviranog faktora koagulacije XIII (FXIIIa) i iona kalcija, u stabilni i elastični, trodimenzionalni, hemostatski fibrinski ugrušak.

Mehanizam djelovanja

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Primjenom ljudskog fibrinogena povećava se razina fibrinogena u plazmi, čime se privremeno može korigirati defekt koagulacije u bolesnika s nedostatkom fibrinogena.

Farmakodinamički učinci
U prospektivnom, otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze I, farmakodinamička svojstva lijeka Prufibry procijenjena su u 27 bolesnika s afibrinogenemijom ili teškom hipofibrinogenemijom svih dobnih skupina. Procjena se temeljila na razini aktivnosti fibrinogena (engl. *fibrinogen activity*, FiAc) u plazmi nakon i.v. primjene jedne doze od 70 mg/kg tjelesne težine. Najveća čvrstoća ugruška (engl. *maximum clot firmness*, MCF), kao surogatni parametar kliničke djelotvornosti, pokazala je jaku pozitivnu korelaciju s razinama FiAc lijeka Prufibry (Pearsonov koeficijent korelacije > 0,7) u bolesnika svih dobnih skupina.

Klinička djelotvornost i sigurnost
Kongenitalna hipofibrinogenemija ili afibrinogenemija
U prospektivnom, otvorenom, multicentričnom kliničkom ispitivanju faze III provjerena je djelotvornost i sigurnost jednokratne ili ponovljene primjene lijeka Prufibry za liječenje po potrebi ili za profilaksu po potrebi u 175 događaja krvarenja u 36 bolesnika s kongenitalnim nedostatkom fibrinogena svih dobnih skupina. Ispitivač je, pomoću unaprijed definirane ljestvice, procijenio sveukupni hemostatski odgovor pri svakom kirurškom zahvatu i svakom liječenom događaju krvarenja kao mjeru ishoda djelotvornosti. Doze lijeka Prufibry primijenjene predoperacijski zbog događaja krvarenja pri kirurškom zahvatu iznosile su približno 58 mg/kg tjelesne težine u odraslih i 71 - 83 mg/kg tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika. Sveukupni hemostatski odgovor u slučaju bilo kakvog spontanog krvarenja, krvarenja pri kirurškom zahvatu ili posttraumatskog krvarenja bio je dokaz uspješnog liječenja u 173 od 175 događaja krvarenja (98,9 %, uključujući izvrstan sveukupni hemostatski odgovor (85,7 %) i dobar sveukupni hemostatski odgovor (13,1 %)). Značajno povećanje srednje vrijednost MCF-a nakon i.v. primjene lijeka Prufibry opaženo je s vremenom u svim dobnim skupinama.
Rezultati svih mjera ishoda djelotvornosti nisu pokazali da postoje zamjetne razlike između dobnih skupina ni da postoje razlike s obzirom na vrstu liječenja (liječenje ili profilaksa po potrebi) i jačinu krvarenja.

Pokazalo se da je jednokratna ili ponovljena infuzija lijeka Prufibry sigurna i da se dobro podnosi u svim dobnim skupinama s kongenitalnim nedostatkom fibrinogena. Sigurnosni profil u skladu je s prirodom osnovne bolesti i farmakološkim mehanizmom djelovanja i odgovara očekivanom sigurnosnom profilu pripravaka ljudskog fibrinogena.

Stečena hipofibrinogenemija
U prospektivnom, randomiziranom, multicentričnom, djelomično slijepom kliničkom ispitivanju faze III s aktivnom kontrolom u odraslih podvrgnutih opsežnom kirurškom zahvatu na kralješnici ili u abdomenu (citoreduktivni zahvat zbog pseudomiksoma peritoneuma, PMP) ispitane su djelotvornost i sigurnost intraoperacijske i.v. primjene lijeka Prufibry kao komplementarne terapije u liječenju nekontroliranog jakog krvarenja kod stečene hipofibrinogenemije. Primijenjeni su različiti režimi doziranja u dvije populacije kirurških bolesnika zbog razlika u kirurškim zahvatima (operacija kralješnice – individualizirano doziranje vođeno FIBTEM-om i PMP operacija – fiksna, preemptivna primjena). Rezultati u obje populacije kirurških bolesnika potvrdili su ispravnost upute za doziranje lijeka Prufibry kod stečene hipofibrinogenemije opisane u dijelu 4.2. Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je dokazati neinferiornost lijeka Prufibry u usporedbi sa standardnom terapijom (svježe smrznuta plazma / krioprecipitat (engl. *fresh frozen plasma/ cryoprecipitate*, FFP/Cryo) uz granicu neinferiornosti od 150 ml za smanjenje intraoperacijskog gubitka krvi.
Dokazana je neinferiornost lijeka Prufibry u usporedbi s FFP/Cryo (van Elterenov $p < 0,001$). Prufibry je visoko djelotvoran u raznim podskupinama, što je razvidno iz značajno manje srednje vrijednosti gubitka krvi u skupini koja je primila Prufibry u usporedbi sa skupinom koja je primila FFP/Cryo i potvrđeno analizama osjetljivosti. U svih je bolesnika srednja vrijednost (SD) gubitka krvi nakon odluke da se do kraja kirurškog zahvata liječenje provodi lijekom Prufibry ili FFP/Cryo iznosila 1444,4 ml (992,77 ml) u skupini kojoj je primijenjen Prufibry odnosno 1735,1 ml (1029,17 ml) u skupini kojoj je primijenjen FFP/Cryo. Srednja vrijednost razlike dobivena metodom najmanjih

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

kvadrata između dvije liječene skupine bila je -279,43 ml, a gornja granica dvostranog 95 % CI za tu razliku bila je -6,48 ml, što nije više od unaprijed definirane granice neinferiornosti od 150 ml. Ukupna doza primijenjenog lijeka Prufibry bila je u rasponu od 1 g do 9 g, s time da je većina bolesnika primila od 1 g do 4 g. U skupini koja je primila lijek Prufibry, doziranje je dovelo do manjeg ukupnog gubitka krvi u usporedbi sa skupinom koja je primila FFP/Cryo.

Podaci su potvrdili da Prufibry ima povoljan sigurnosni profil. Opažene nuspojave i klinički parametri u skladu su s očekivanjima za te vrste kirurških intervencija i pripravke ljudskog fibrinogena.

Pedijatrijska populacija
Prufibry je primijenjen u kliničkom ispitivanju faze I/III u ukupno 28 pedijatrijskih bolesnika s kongenitalnim nedostatkom fibrinogena (lijekom Prufibry bilo je liječeno 12 bolesnika u fazi I / 16 bolesnika u fazi III / 4 bolesnika u obje faze). Farmakokinetička i farmakodinamička svojstva procijenjena su u 6 djece (u dobi od < 6 godina), 3 djece (u dobi od 6 do < 12 godina) i 3 adolescenta (u dobi od 12 do < 18 godina) u kliničkom ispitivanju faze I. Pedijatrijska skupina liječena u kliničkom ispitivanju faze III sastojala se od 3 djece (u dobi od < 6 godina), 9 djece (u dobi od 6 do < 12 godina) i 4 adolescenta (u dobi od 12 do < 18 godina).
Zabilježeni podaci pokazuju da nije bilo zamjetnih razlika u izloženosti lijeku Prufibry i oporavka razine fibrinogena između odraslih, djece i adolescenata.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Prufibry u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju stečenog nedostatka fibrinogena (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ljudski fibrinogen prirodni je sastavni dio ljudske plazme i djeluje kao endogeni fibrinogen. Prufibry se primjenjuje intravenski i odmah postaje dostupan u koncentraciji u plazmi koja odgovara primijenjenoj dozi. U plazmi je biološki poluvijek fibrinogena 3 – 4 dana.

Farmakokinetička svojstva lijeka Prufibry ispitana su na temelju sistemske koncentracije fibrinogena (FiAg) i razine FiAc u plazmi nakon jednokratne i.v. primjene doze od 70 mg/kg tjelesne težine u bolesnika s kongenitalnom afibrinogenemijom ili teškom hipofibrinogenemijom u svim dobnim skupinama.
Farmakokinetičke značajke FiAg nakon i.v. primjene lijeka Prufibry dobro opisuje dispozicijski model s dva odjeljka i eliminacijom prvog reda. Predviđene vrijednosti koje su se koristile u analizi razine FiAg u plazmi bez uključivanja odjeljaka (engl. *non-compartmental analysis*, NCA) dobro su se poklapale s pojedinačnim opaženim vrijednostima FiAg u kliničkom ispitivanju. Tablica u nastavku sažeto prikazuje farmakokinetičke parametre FiAg i FiAc, na temelju pojedinačnih NCA parametara upotrebom populacijskog farmakokinetičkog/farmakodinamičkog modela.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Tablica 1: Sažeti prikaz farmakokinetičkih parametara (n = 27) lijeka Prufibry

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

Kratice: $AUC_{0-\infty}$ = površina ispod krivulje od vremena 0 do beskonačno; C_{max} = maksimalna koncentracija; CL: klirens; IR: inkrementalni oporavak na temelju opažanja; MRT0 - ∞: srednja vrijednost vremena zadržavanja ekstrapoliranog do beskonačnosti (∞); n: broj bolesnika; SD: standardna devijacija; t1/2: poluvijek; Vdss: volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže.

Dobiveni podaci pokazuju da primjena lijeka Prufibry u bolesnika dovodi do povećanja sistemske koncentracije fibrinogena (FiAg) (od 0 g/l prije doze do najviše 1,86 g/l na kraju infuzije) zajedno s povećanjem aktivnosti fibrinogena (FiAc) (do 1,28 g/l u pedijatrijskoj skupini i 1,34 g/l u odraslih). Tako je dokazano da je lijek Prufibry pogodna nadomjesna terapija u bolesnika s nedostatkom fibrinogena.

Pedijatrijska populacija
Srednja vrijednost $AUC_{0-\infty}$ i za FiAg i za FiAc bila je niža u sve 3 pedijatrijske skupine u usporedbi s odraslima. Smanjeni $AUC_{0-\infty}$ u djece bio je očekivana posljedica doziranja na temelju tjelesne težine, jer je poznato da se metabolički kapacitet po kilogramu povećava sa smanjenjem tjelesne težine. Drugi farmakokinetički parametri ne pokazuju klinički važnu razliku između dobnih skupina.
Nadalje, farmakokinetičko-farmakodinamički podaci pokazuju da je doziranje lijeka Prufibry na temelju tjelesne težine odgovarajući pristup u svim dobnim skupinama.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jedne doze i trombogenosti (Wesslerov test).

Neklinička ispitivanja primjenom ponovljenih doza (kronična ili reproduktivna toksičnost, kancerogenost i mutagenost) nije moguće pouzdano provesti na uobičajenim životinjskim modelima zbog razvoja protutijela nakon primjene heterolognih ljudskih proteina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak: argininklorid, polisorbat 80, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, trehaloza dihidrat.
Otapalo: voda za injekcije.

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i mora se primijeniti zasebnom injekcijom / kroz zasebnu infuzijsku liniju.
Za intravensku primjenu rekonstituirane otopine na sobnoj temperaturi preporučuje se standardni komplet za infuziju.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

Rekonstituirana otopina kemijski je i fizikalno stabilna 24 sata na sobnoj temperaturi (maks. 25 °C).
S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora primijeniti odmah nakon rekonstitucije. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja odgovornost su korisnika. Rekonstituirana otopina ne smije se zamrzavati niti čuvati u hladnjaku.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

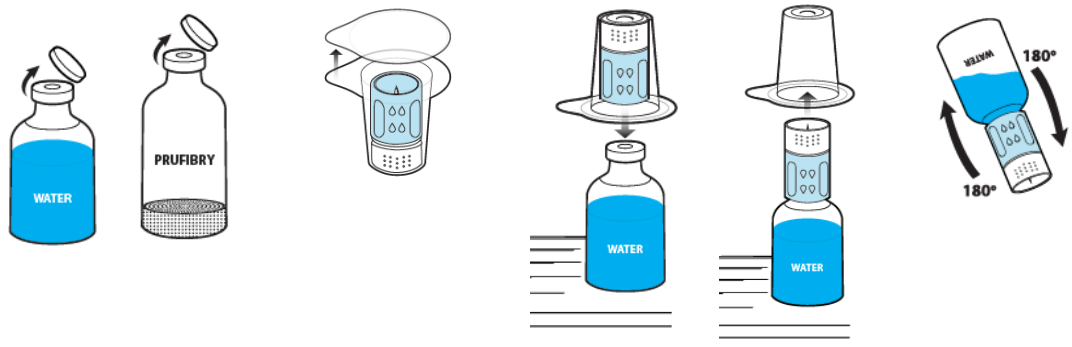
1 pakiranje lijeka Prufibry sadrži:

- 1 g ljudskog fibrinogena u bočici od bezbojnog stakla (vrsta I) od 100 ml zatvorenoj čepom od bromobutilne gume i zataljenim aluminijsko-plastičnim *flip-off* poklopcem
- 50 ml otapala (voda za injekcije) u bočici od bezbojnog stakla (vrsta I) od 50 ml zatvorenoj čepom od klorobutilne gume i zataljenim aluminijsko-plastičnim *flip-off* poklopcem
- 1 nastavak za prijenos lijeka s ugrađenim filtrom

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

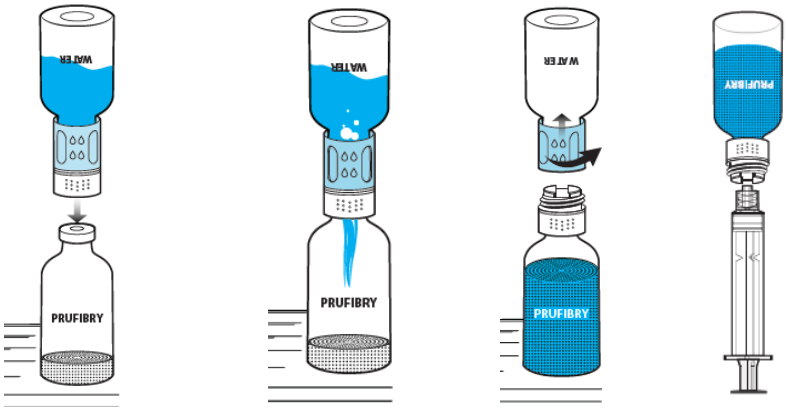
Upute za upotrebu i rukovanje:
Sterilnost mora biti osigurana u svakom koraku ovog postupka!

Sl. 1 Sl. 2 Sl. 3 Sl. 4 Sl. 5



HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

Sl. 6 Sl. 7 Sl. 8 Sl. 9



Otapanje koncentrata:

- Pustite da neotvorene bočice otapala (voda za injekcije) i lijeka postignu sobnu temperaturu.
- Uklonite poklopac s bočice otapala i bočice lijeka kako bi se izložio središnji dio gumenog čepa (sl. 1). Gumeni čep na bočici lijeka i bočici otapala mora se obrisati dezinficijensom.
- Uklonite cijeli pokrov s pakiranja sustava za prijenos lijeka (sl. 2). Kako bi se očuvala sterilnost, nemojte vaditi nastavak za prijenos lijeka iz prozirnog blister pakiranja. Nemojte dodirivati šiljak.
- Postavite bočicu otapala na ravnu površinu. Stavite plavi dio sustava za prijenos lijeka koji se nalazi u blisteru izravno na uspravno postavljenu bočicu koja sadrži otapalo (sl. 3) dok ne sjedne na mjesto. Nemojte zavrtati sustav za prijenos lijeka!
- Uklonite preostali dio blister pakiranja sa sustava za prijenos lijeka. Sad će postati vidljiv bijeli dio sustava za prijenos lijeka (sl. 4).
- Postavite bočicu s lijekom na ravnu površinu.
- Okrenite sklop sustava za prijenos lijeka i bočice otapala naopako (sl. 5). Potisnite šiljak bijelog dijela nastavka za prijenos lijeka ravno dolje kroz čep bočice s lijekom (sl. 6) dok ne sjedne na mjesto. Vakuum u bočici s lijekom uzrokovat će prelazak otapala u bočicu s lijekom (sl. 7).
- Lagano okrećite sklop koji se sastoji od sustava za prijenos lijeka, bočice otapala i bočice lijeka, što će pomoći da se pripravak otopi. Nemojte tresti sklop kako se sadržaj ne bi zapjenio. Prašak bi se trebao potpuno otopiti u roku od približno 3 minute. Vrijeme otapanja praška ne bi trebalo biti dulje od 30 minuta. Ako se prašak ne otopi u roku od 30 minuta, lijek treba baciti. Otopina je bistra do blago opalescentna.
- Nakon toga, odvrtanjem u smjeru suprotnom od smjera kazaljke na satu, odvojite plavi dio sustava za prijenos lijeka zajedno s bočicom otapala (sl. 8). Bacite bočicu otapala sa spojenim plavim dijelom sustava za prijenos lijeka. Sada se vidi Luer-Lock priključak. Kako bi se sačuvala sterilnost, ne dodirujte Luer-Lock priključak.

Otopina pripremljena za primjenu treba se primijeniti odmah nakon otapanja. Rekonstituirani lijek treba vizualno pregledati prije primjene da ne sadrži čestice i da nije promijenio boju.
Otopina mora biti gotovo bezbojna. Nemojte primijeniti otopine koje su zamućene ili sadrže vidljive čestice.

Injekcija:

- Nakon što ste otopili prašak kako je opisano u prethodnom tekstu, zavrtanjem spojite štrcaljku na Luer-Lock priključak na bočici lijeka s bijelim dijelom sustava za prijenos lijeka (sl. 9). To će omogućiti lako navlačenje otopljenog lijeka u štrcaljku. Sila navlačenja mora biti ujednačena kako bi se izbjeglo stvaranje pjene. Nije potreban poseban filtar zato što sustav za prijenos lijeka sadrži vlastiti ugrađeni filtar.
- Pažljivo odvojite bočicu s bijelim dijelom sustava za prijenos lijeka od štrcaljke. Za intravensku primjenu rekonstituirane otopine preporučuje se standardni komplet za infuziju. Lijek Prufibry ne

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO

smije se miješati s drugim lijekovima i mora se primijeniti zasebnom injekcijom / kroz zasebnu infuzijsku liniju.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biotest Pharma GmbH
Landsteinerstrasse 5
63303 Dreieich
Njemačka
Tel.: +49 6103 801 0
Faks: +49 6103 801 150
Email: mail@biotest.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-543732765

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 03. studenog 2026. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-

HALMED
03 - 11 - 2026
ODOBRENO