

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

1 NOMBRE DEL PRODUCTO:

FIBRYGA

FIBRINÓGENO HUMANO

Liofilizado para solución inyectable/perfusión 1 g, con solvente

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla de FIBRYGA contiene 1 g de fibrinógeno humano. Tras la reconstitución con 50 mL de agua para preparaciones inyectables, FIBRYGA contiene aproximadamente 20 mg/mL de fibrinógeno humano.

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

Producido a partir del plasma de donantes humanos.

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

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3 FORMA FARMACÉUTICA:

Liofilizado para solución inyectable/perfusión.

Liofilizado higroscópico, blanco o amarillo pálido, o sólido friable

4 INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Tratamiento de la hemorragia y profilaxis perioperatoria en pacientes con hipo o afibrinogenemia
congénita con tendencia a la hemorragia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

4.1 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la gravedad del trastorno, la localización y extensión de la hemorragia y el estado clínico del paciente.

El nivel de fibrinógeno (funcional) debe determinarse para calcular la dosificación individual y la cantidad y frecuencia de administración deben determinarse en base al paciente individual mediante la medición regular del nivel de fibrinógeno en el plasma y la monitorización continua del estado clínico del paciente y de otras terapias de reemplazo utilizadas.

El nivel normal de fibrinógeno plasmático está en el rango de 1,5 - 4,5 g/L. El nivel crítico de fibrinógeno plasmático por debajo del cual pueden ocurrir hemorragias es de aproximadamente 0.5 – 1.0 g/L.

En caso de intervención quirúrgica mayor, es esencial un control preciso de la terapia de reemplazo mediante ensayos de coagulación.

1. Profilaxis en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita y tendencia conocida de hemorragia.

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 se asegure la hemostasia y por encima de 0,5 g/L hasta que se complete la cicatrización de la herida.

En el caso de un procedimiento quirúrgico o tratamiento de un episodio de hemorragia, la dosis debe calcularse como sigue:

$$\text{Dosis (mg/kg de peso corporal)} = \frac{[\text{Nivel objetivo (g/L)} - \text{nivel medido (g/L)}]}{0.018 \text{ (g/L por mg/kg de peso corporal)}}$$

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

La semivida biológica del fibrinógeno es de 3 a 4 días. Por lo tanto, en ausencia de consumo, no se requiere habitualmente tratamiento repetido con fibrinógeno humano. Dada la acumulación que se produce en caso de administración repetida para un uso profiláctico, la dosis y la frecuencia deben determinarse de acuerdo con las metas terapéuticas del médico para un paciente dado.

Posología en poblaciones específicas

Pacientes Pediátricos

Los datos actualmente disponibles se describen en la sección 4.7 y 5.1, pero no se puede recomendar una posología en niños.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de FIBRYGA no incluyeron pacientes de 65 años o más para proporcionar evidencia concluyente de si responden de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

2. Tratamiento del sangrado

Sangrado en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita

El sangrado debe tratarse para lograr un nivel plasmático de fibrinógeno objetivo recomendado de 1 g/L Este nivel debe mantenerse hasta que se asegure la hemostasia.

Método de administración

Perfusión intravenosa o inyección.

FIBRYGA debe administrarse lentamente por vía intravenosa a una velocidad máxima recomendada de 5 ml por minuto.

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

4.2 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o hacia alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

4.3 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Tromboembolismo

Existe el riesgo de trombosis cuando los pacientes con deficiencia congénita son tratados con fibrinógeno humano, especialmente con dosis altas o dosis repetidas. Los pacientes a los que se les administra fibrinógeno humano deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de trombosis.

En pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad hepática, en pacientes postoperatorios o perioperatorios, en recién nacidos o en pacientes con riesgo de eventos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada, el beneficio potencial del tratamiento con el fibrinógeno plasmático humano debe ponderarse frente al riesgo de complicaciones tromboembólicas. También se debe llevar a cabo una vigilancia estrecha y cuidadosa.

Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, la inyección/perfusión debe detenerse inmediatamente. En caso de shock anafiláctico, el tratamiento médico estándar para shock debe ser implementado.

Nivel de Sodio

FIBRYGA contiene hasta 132 mg (5,8 mmol) de sodio por frasco ampolla. Esto se correlaciona con 9,2 mg (0,4 mmol) de sodio por kg de peso corporal del paciente si se aplica una dosis inicial de 70 mg /kg de peso corporal. Para ser tomado en consideración por los pacientes en una dieta controlada del sodio.

Seguridad contra Virus

Las medidas estándar para prevenir las infecciones resultantes del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano incluyen la selección de donantes, el cribado de donaciones individuales y grupos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de 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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

agentes infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus envueltos tales como HIV, HBV y HCV, y para el virus no envuelto HAV. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos como el parvovirus B19. La infección por parvovirus B19 puede ser grave para mujeres embarazadas (infección fetal) y para individuos con inmunodeficiencia o eritropoyesis incrementada (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben regularmente o repetidamente productos derivados del plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre FIBRYGA a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

Inmunogenicidad

En el caso de la terapia de reemplazo con factores de coagulación en otras deficiencias congénitas, se han observado reacciones de anticuerpos, pero actualmente no hay datos con concentrado de fibrinógeno.

4.4 INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se conocen interacciones de los productos de fibrinógeno humano con otros medicamentos.

4.5 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

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

La seguridad de FIBRYGA para su uso en embarazos humanos no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

La experiencia clínica con los productos de fibrinógeno en el tratamiento de las complicaciones obstétricas sugiere que no se esperan efectos nocivos sobre el curso del embarazo o la salud del feto o del recién nacido.

Lactancia

Se desconoce si FIBRYGA se excreta en la leche humana. El uso de FIBRYGA en mujeres lactantes no ha sido investigado en ensayos clínicos.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad.

4.6 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

FIBRYGA no tiene influencia sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

4.7 REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

No hay datos sólidos sobre la frecuencia de las reacciones adversas de los ensayos clínicos con este producto.

En estudios clínicos, se han descrito las siguientes reacciones adversas: pirexia leve, notificada en un paciente, también se informó en un paciente erupción por drogas, en forma de reacción cutánea leve de picazón y enrojecimiento después de la administración del producto.

Se han notificado las siguientes reacciones adversas para FIBRYGA y otros concentrados de fibrinógeno:

Clase Estándar de Órganos del Sistema MedDRA	Efectos indeseables	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico Reacciones cutáneas	Desconocida
Trastornos vasculares	Episodios tromboembólicos (incluyendo infarto de miocardio y embolia pulmonar) (ver sección 4.3)	Desconocida

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

	Tromboflebitis	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Aumento de la temperatura corporal (pirexia)	Desconocida

Para mayor seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver sección la sección 4.3.

Población pediátrica:

Los 8 pacientes incluidos en el análisis de seguridad de deficiencia congénita de fibrinógeno fueron de 12 a 18 años de edad.

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

Notificación de sospecha de reacciones adversas

La notificación de las sospechas de reacciones adversas tras la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuado del equilibrio beneficio-riesgo del medicamento.

Se pide a los profesionales de la salud que informen de cualquier sospecha de reacciones adversas.

4.8 SOBREDOSIS:

Con el fin de evitar la sobredosis, se indica una monitorización regular del nivel plasmático de fibrinógeno durante el tratamiento (ver sección 4.1).

En caso de sobredosis, se aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

5.1 Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, fibrinógeno humano, código ATC: B02BB01

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE

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

La administración de fibrinógeno humano proporciona un aumento en el nivel de fibrinógeno en plasma y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación de pacientes con deficiencia de fibrinógeno

Un estudio de fase II farmacocinético de una dosis única, controlado, prospectivo, abierto, aleatorizado y de dos brazos en 22 pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno (afibrinogenemia) (ver sección 5.2) evaluó también la firmeza máxima del coágulo (MCF) como marcador sustituto para la eficacia hemostática (FORMA-01). La MCF se determinó mediante la prueba de tromboelastometría (ROTEM). Para cada paciente, la MCF se determinó antes (basal) y una hora después de la administración de una sola dosis de FIBRYGA. Los valores de MCF fueron significativamente mayores después de la administración de FIBRYGA que en la línea de base (ver la tabla siguiente).

Tabla 1: Máxima firmeza del coágulo MCF [mm] (población ITT) n=22

Punto de tiempo	Media \pm SD	Mediana (rango)
Pre-infusión	0 \pm 0	0(0-0)
1 hora post-infusión	9.7 \pm 3.0	10.0 (4.0 – 16.0)
Cambio medio (análisis primario) *	9.7 \pm 3.0	10.0 (4.0 – 16.0)

MCF = máxima firmeza del coágulo; ITT = intención de tratar.

*p < 0.0001 (95% intervalo de confianza 8.37; 10.99)

En 13 pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia), se realizó un análisis intermedio de un estudio prospectivo, abierto, no controlado y multicéntrico de fase III (FORMA-02), con edades comprendidas entre 13 y 53 años (2 adolescentes, 11 adultos). Esto incluyó el tratamiento de 23 episodios de sangrado y 4 procedimientos quirúrgicos. Hubo un cambio significativo desde la línea de base en la MCF medido por ROTEM y los niveles plasmáticos de fibrinógeno. Todos los episodios de sangrado tratados y los procedimientos quirúrgicos estudiados se clasificaron como exitosos (calificación de buena o excelente eficacia) por el investigador y por un comité de evaluación independiente usando un sistema de puntuación objetivo.

Población pediátrica

FIBRYGA se administró en dos estudios clínicos en 8 pacientes de 12 a 18 años de edad. La Agencia Europea de Medicamentos ha aplazado la obligación de presentar los

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

resultados de los estudios con FIBRYGA en el tratamiento de la deficiencia congénita de fibrinógeno en pacientes menores de 12 años de edad (ver sección 4.1 para información sobre uso pediátrico).

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

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

Un estudio clínico abierto, prospectivo, aleatorizado, controlado y de dos brazos, cruzado, de fase II, comparó en 22 pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno (afibrinogenemia), con edades comprendidas entre los 12 y los 53 años (6 adolescentes, 16 adultos) las propiedades farmacocinéticas de FIBRYGA con las de otro concentrado de fibrinógeno comercialmente disponible en los mismos pacientes (FORMA-01). Cada paciente recibió una sola dosis intravenosa de 70 mg/kg de FIBRYGA y el producto de comparación. Se extrajeron muestras de sangre para determinar la actividad del fibrinógeno al inicio del estudio 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 2: Parámetros Farmacocinéticos (n = 21) para la Actividad de Fibrinógeno (población de PP *)

Parámetro	Media ± SD	Rango
Vida Media [hr]	75.9 ± 23.8	40.0–157.0
C _{max} [mg/dL]	139.0 ± 36.9	83.0–216.0
AUC _{norm} para dosis de 70 mg/kg [mg*hr/mL]	113.7 ± 31.5	59.7–175.5
Depuración [mL/hr/kg]	0.67 ± 0.2	0.4–1.2
Tiempo de residencia medio [hr]	106.3 ± 30.9	58.7–205.5
Volumen de distribución en estado estacionario [mL/kg]	70.2 ± 29.9	36.9–149.1

* Se excluyó a un paciente de la población de PP por recibir <90% de la dosis planificada de FIBRYGA y del producto Comparador

C_{max} = Concentración plasmática máxima; AUC_{norm} = área bajo la curva normalizada a la dosis administrada; SD = desviación estándar

La recuperación incremental in vivo (IVR) se determinó a partir de los niveles obtenidos hasta 4 horas después de la perfusión. El IVR incremental medio fue 1,8 mg/dL (rango, 1,08-2,62 mg/dL) de aumento por mg/kg. La IVR mediana indica que una dosis de 70

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

mg/kg aumentará la concentración plasmática de fibrinógeno en aproximadamente 125 mg/dL.

Farmacocinética en poblaciones específicas

No se observó diferencia estadísticamente relevante en la actividad del fibrinógeno entre los participantes del estudio masculino y femenino. En el análisis de PP, se observó una pequeña diferencia en la vida media de los pacientes menores de 18 años (n = 5), siendo $72,8 \pm 16,5$ horas frente a $76,9 \pm 26,1$ horas en el grupo de adultos (n = 16). La depuración fue casi idéntica en ambos grupos de edad, es decir, $0,68 \pm 0,18$ mL/hr/kg y $0,66 \pm 0,21$ mL/hr/kg, respectivamente.

Población pediátrica

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos <12 años de edad.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

La seguridad de FIBRYGA se ha demostrado en varios estudios farmacológicos de seguridad no clínicos (efectos cardiovasculares, potencial trombogénico) y de toxicología (toxicidad aguda, tolerancia local). Los datos no clínicos no revelan ningún peligro especial para los seres humanos basado en estos estudios. En el ensayo de estasis venoso (prueba de Wessler) FIBRYGA demostró ser no trombogénico en dosis de hasta 400 mg/kg de peso corporal.

6 PROPIEDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

~~Clorhidrato de~~ L-arginina clorhidrato

Glicina

Cloruro de sodio

Citrato de sodio dihidratado

6.2 Incompatibilidades:

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos

6.3 Período de Validez

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

X meses (X: corresponde al período de eficacia autorizado en el registro sanitario)

La estabilidad química y física en el uso de la solución reconstituida se ha demostrado durante 24 horas a temperatura ambiente (máximo 25°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso son responsabilidad del usuario. La solución reconstituida no debe congelarse ni almacenarse en un refrigerador. Los frascos ampollan parcialmente usados deben ser desechados.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento:

No almacenar por encima de 30°C. No congelar. Mantenga el frasco ampolla en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del medicamento, ver "período de validez"

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco Ampolla de vidrio incoloro, Tipo II, Ph. Eur., sellado con un tapón de infusión (caucho de bromobutilo) y una tapa de aluminio removible.

Estuche conteniendo:

1 frasco ampolla de 100 mL con 1 g de fibrinógeno humano

1 frasco ampolla con solvente (agua para inyectables)

1 dispositivo de transferencia Octajet

1 filtro de partículas

6.6 Precauciones especiales e instrucciones de uso y manipulación

Instrucciones Generales

La solución reconstituida debe ser casi incolora y ligeramente opalescente. No utilice soluciones que estén nubladas o que tengan depósitos.

Reconstitución

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

1. Calentar el liofilizado y un frasco ampolla de 50 ml de agua para inyección (WFI, no suministrado) en frasco ampolla sin abrir, hasta la temperatura ambiente. Esta temperatura debe mantenerse durante la reconstitución. Si se utiliza un baño de agua para el calentamiento, se debe tener cuidado para evitar que el agua entre en contacto con los tapones de goma o las tapas de los frascos ampolla. La temperatura del baño de agua no debe exceder los + 37°C.
2. Retire la tapa del frasco ampolla de concentrado (FIBRYGA) y la WFI para exponer la porción central del tapón de la infusión. Limpie el tapón de goma con una torunda de alcohol y deje secar el tapón de goma de los frascos ampolla
3. Despegue la tapa del paquete exterior del dispositivo de transferencia Octajet. Para mantener la esterilidad, deje el dispositivo Octajet en el envase exterior transparente.
4. Tome el Octajet en su envase exterior e invierta sobre el frasco ampolla de concentrado (FIBRYGA). Coloque el dispositivo en el envase exterior sobre el centro del frasco ampolla FIBRYGA hasta que los clips de la espiga del producto (incoloro) estén bloqueados. Mientras sostiene el frasco ampolla de concentrado, retire cuidadosamente el paquete externo del Octajet, teniendo cuidado de no tocar la punta de agua (azul) y deje el Octajet firmemente sujeto al frasco ampolla de concentrado. (Fig. 1)

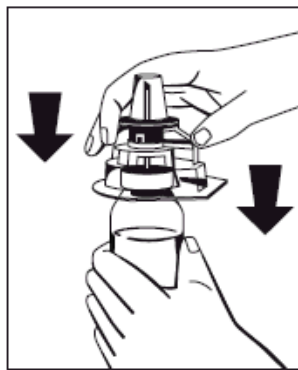


Figura 1

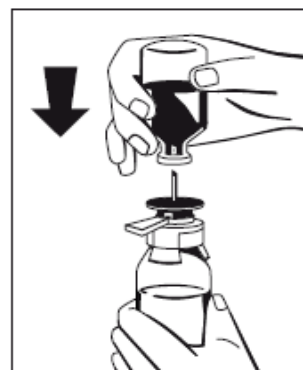


Figura 2

5. Con el frasco ampolla de concentrado (FIBRYGA) sostenida firmemente sobre una superficie nivelada, invierta el frasco ampolla WFI y colóquela en el centro de la punta de agua. Empuje la cánula de plástico azul de la Octajet firmemente a través del tapón de goma del frasco ampolla WFI. (Fig. 2)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

6. Retire el anillo distanciador (Fig. 3) y presione el frasco ampolla WFI hacia abajo (Fig. 4). El WFI fluirá en el frasco ampolla de concentrado (FIBRYGA).

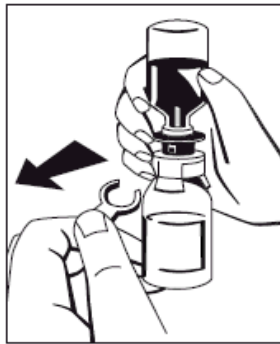


Figura 3

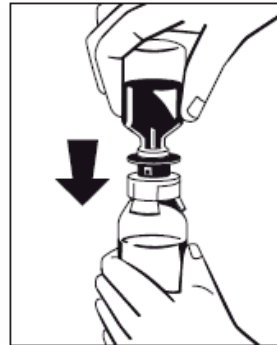


Figura 4

7. Cuando se haya completado la transferencia de la WFI, revuelva suavemente el frasco ampolla de producto hasta que el polvo esté completamente disuelto. No agite el frasco ampolla para evitar la formación de espuma. El polvo debe disolverse completamente en aproximadamente 5 minutos. No debe tardar más de 30 minutos en disolver el polvo. Si el polvo no se disuelve en 30 minutos, el producto debe ser desechado.
8. Gire el conector azul del frasco ampolla WFI (ambas direcciones posibles) para llevar los marcadores de posición juntos y retire el frasco ampolla WFI junto con la punta de agua. (Fig. 5)

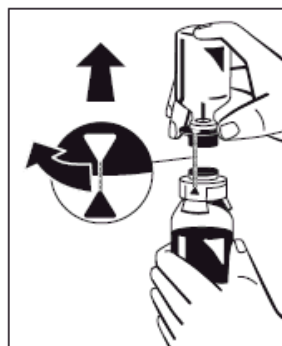


Figura 5

9. Conecte una jeringa al filtro suministrado (Fig. 6) y conecte el filtro al Octajet Luer Lock en el frasco ampolla de concentrado (Fig. 7). Retirar la solución a través del filtro en la jeringa. (Fig. 8)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

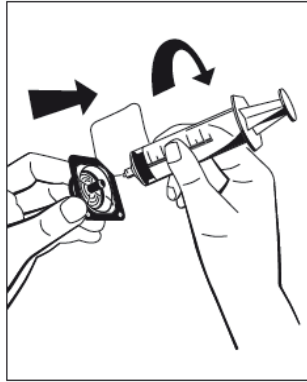


Figura 6

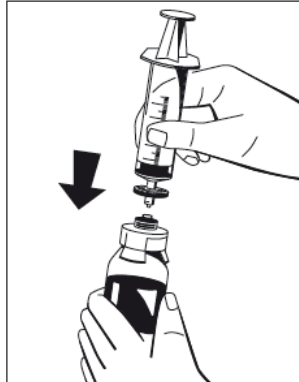


Figura 7

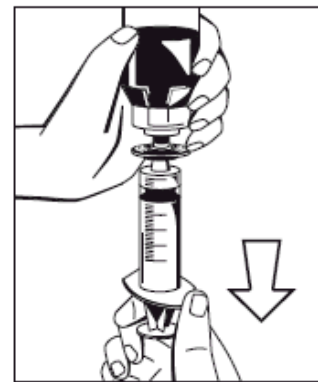


Figura 8

10. Retire la jeringa llena del filtro y deseche el frasco ampolla vacía

Se recomienda un conjunto de perfusión estándar para la aplicación intravenosa de la solución reconstituida a temperatura ambiente.

Los medicamentos no utilizados o los residuos deberán eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

PRESENTACIONES:

(Las autorizadas por el registro)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

BIBLIOGRAFIA:

- Peyvandi F, Haertel S, Knaub S and Mannucci PM. Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1634-7.
- Peyvandi F, Duga S, Akhavan S and Mannucci PM. Rare coagulation deficiencies. *Haemophilia* 2002; 8: 308-21.
- Acharya SS and DiMichele DM. Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia* , 2008; 14: 1151-8.
- Franchini M and Lippi G. Fibrinogen replacement therapy: a critical review of the literature. *Blood Transfus* 2012; 10: 23-7.
- Kreuz W, Meili E, Peter-Salonen K, et al. Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfus Apher Sci* 2005; 32: 247-53.
- Manco-Johnson MJ, DiMichele D, Castaman G, et al. Pharmacokinetics and safety of fibrinogen concentrate. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 2064-9.
- Bevan DH. Cryoprecipitate: no longer the best therapeutic choice in congenital fibrinogen disorders? *Thromb Res* 2009; 124 Suppl 2: S12-S6.
- Peyvandi F. Results of an international, multicentre pharmacokinetic trial in congenital fibrinogen deficiency. *Thromb Res* 2009; 124 Suppl 2: S9-S11.
- Burnouf T and Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003; 9: 24-37.
- LFB. Clottafact Summary of Product Characteristics [French].
- LFB. FibCLOT Summary of Product Characteristics.
- Negrier C, Rothschild C, Goudemand J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a newly secured fibrinogen concentrate. *J Thromb Haemost* 2008; 6: 1494-9.
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products. (EMA/CHMP/BPWP/144552/2009) 21-Jul-2011
- Cammerer U, Dietrich W, Rampf T, Braun SL and Richter JA. The predictive value of modified computerized thromboelastography and platelet function analysis for postoperative blood loss in routine cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 96: 51-7.
- Davis CL and Chandler WL. Thromboelastography for the prediction of bleeding after transplant renal biopsy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1250-5.
- Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, Dols SJ and Trask AL. Usefulness of thrombelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma* 1997; 42: 716-20.
- Martin P, Horkay F, Rajah SM and Walker DR. Monitoring of coagulation status using thrombelastography during paediatric open heart surgery. *Int J Clin Monit Comput* 1991; 8: 183-7.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
FIBRYGA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA
PERFUSIÓN 1 g, CON SOLVENTE**

- Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R and Ivankovich AD. Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit* 1987; 3: 25-30.
- De Lorenzo, Calatzis A, Welsch U and Heindl B. Fibrinogen concentrate reverses dilutional coagulopathy induced in vitro by saline but not by hydroxyethyl starch 6%. *Anesth Analg* 2006; 102: 1194-2000.
- Fenger-Eriksen C, Anker-Møller E, Heslop J, Ingersley J and Sørensen B. Thrombelastographic whole blood clot formation after ex vivo addition of plasma substitutes: improvements of the induced coagulopathy with fibrinogen concentrate. *Br J Anaesth* 2005; 94: 324-9.
- Fries D, Innerhofer P, Reif C, et al. The effect of fibrinogen substitution on reversal of dilutional coagulopathy: an in vitro model. *Anesth Analg* 2006; 102: 347-51.
- Fries D, Krismer A, Klingler A, et al. Effect of fibrinogen on reversal of dilutional coagulopathy: a porcine model. *Br J Anaesth* 2005; 95: 172-7.
- Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, et al. Thromboelastometry-guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 694-702.
- Fenger-Eriksen C, Jensen TM, Kristensen BS, et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 795-802.