

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FIBRYGA 1 g, poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fibrinogène humain

Chaque flacon de FIBRYGA contient 1 g de fibrinogène humain. FIBRYGA contient approximativement 20 mg/mL de fibrinogène humain après reconstitution avec 50 mL d'eau pour préparation injectables.

Le contenu en protéine coagulable est déterminé conformément à la Pharmacopée européenne pour le fibrinogène humain.

Produit à partir du plasma de donneurs humains.

Excipients ayant des effets connus : sodium jusqu'à 132 mg (5,8 mmol) par flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable/pour perfusion.

La poudre hygroscopique, ayant également l'aspect d'une masse friable, est de couleur blanche ou jaune pâle.

Le solvant est un liquide transparent et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement des épisodes de saignement et prophylaxie périopératoire chez des patients présentant un manque congénital en fibrinogène (hypo- ou afibrinogénémie) avec une tendance aux saignements.

Traitement complémentaire pour la maîtrise des hémorragies sévères incontrôlées chez les patients présentant une hypofibrinogénémie acquise au cours d'une intervention chirurgicale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous le contrôle d'un médecin ayant l'expérience du traitement des troubles de la coagulation.

Posologie

La dose et la durée du traitement de substitution dépendent de la sévérité du trouble, de l'emplacement et de l'étendue du saignement, et de l'état clinique du patient.

Le taux de fibrinogène (fonctionnel) doit être déterminé afin de calculer la dose individuelle ; le nombre et la fréquence des administrations doivent être déterminés sur une base individuelle pour

chaque patient en fonction du dosage régulier du taux de fibrinogène plasmatique et du suivi continu de l'état clinique du patient, ainsi que des autres traitements de remplacement utilisés.

En cas d'intervention chirurgicale majeure, un suivi précis du traitement de remplacement par les tests de coagulation est essentiel.

1. Prophylaxie chez des patients présentant une insuffisance congénitale en fibrinogène (hypo- ou afibrinogénémie) avec une tendance connue aux saignements.

Pour prévenir un saignement excessif au cours de procédures chirurgicales, le traitement prophylactique est recommandé pour augmenter les taux de fibrinogène jusqu'à 1 g/l et les maintenir à ce niveau jusqu'à l'obtention de l'hémostase et au-dessus de 0,5 g/l jusqu'à guérison complète des plaies.

En cas de procédure chirurgicale ou de traitement d'un épisode de saignement, la dose doit être calculée comme suit :

$$\text{Dose (mg/kg de poids corporel)} = \frac{[\text{Concentration cible (g/L)} - \text{concentration mesurée (g/L)}]}{0,018 \text{ (g/L par mg/kg de poids corporel)}}$$

La posologie ultérieure (dose et fréquence des injections) doit être adaptée en fonction de l'état clinique du patient et des résultats des tests de laboratoire.

La demi-vie biologique du fibrinogène est de 3 à 4 jours. Ainsi, en l'absence de consommation, un traitement répété avec le fibrinogène humain n'est habituellement pas nécessaire. Compte tenu de l'accumulation survenant en cas d'administration répétée dans un but prophylactique, la dose et la fréquence doivent être déterminées en fonction des objectifs thérapeutiques du médecin pour chaque patient particulier.

Population pédiatrique

En cas de procédure chirurgicale ou de traitement d'un épisode de saignement, la dose pour les adolescents doit être calculée selon la formule indiquée ci-dessus pour les adultes tandis que la dose pour les enfants âgés de moins de 12 ans doit être calculée comme suit :

$$\text{Dose (mg/kg de poids corporel)} = \frac{[\text{Concentration cible (g/L)} - \text{concentration mesurée (g/L)}]}{0,014 \text{ (g/L par mg/kg de poids corporel)}}$$

La posologie suivante doit être adaptée en fonction de l'état clinique du patient et des résultats des tests de laboratoire.

Patients âgés

Les études cliniques menées avec FIBRYGA n'ont pas inclus de patients âgés de 65 ans et plus pour fournir des données probantes et concluantes permettant de savoir si ces patients répondent différemment au traitement par rapport à des patients plus jeunes.

2. Traitement des saignements

Saignements chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale

Les épisodes de saignement doivent être traités en utilisant, selon qu'il convient, la formule pour les adultes/adolescents ou les enfants indiquée ci-dessus, de manière à atteindre le taux cible recommandé de fibrinogène plasmatique de 1 g/l. Ce taux doit être maintenu jusqu'à ce qu'une hémostase durable ait été obtenue.

Saignements chez des patients présentant un déficit acquis en fibrinogène

Adultes

Une dose de 1-2 g est généralement administrée initialement suivie de perfusions autant que nécessaire. En cas d'hémorragie sévère, par exemple au cours d'une intervention chirurgicale majeure, de grandes quantités (4-8 g) de fibrinogène peuvent être nécessaires.

Population pédiatrique

La posologie doit être déterminée en fonction du poids corporel et des besoins cliniques mais se situe généralement entre 20 et 30 mg/kg.

Mode d'administration

Perfusion ou injection intraveineuse.

FIBRYGA doit être administré lentement par voie intraveineuse à la vitesse maximum recommandée de 5 ml par minute chez les patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale et à la vitesse maximum recommandée de 10 ml par minute chez les patients présentant un déficit acquis en fibrinogène.

Pour des instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Pour améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement consignés.

Thrombo-embolie

Il existe un risque de thrombose quand les patients présentant un déficit congénital ou acquis sont traités avec du fibrinogène humain, en particulier à fortes doses ou à répétition. Les patients recevant du fibrinogène humain doivent être étroitement suivis afin de détecter des signes ou symptômes de thrombose.

Le bénéfice potentiel du traitement avec le fibrinogène humain doit être soigneusement évalué par rapport au risque de complications thrombo-emboliques chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne ou d'infarctus du myocarde, les patients ayant une maladie hépatique, les patients en période périopératoire ou postopératoire, chez les nouveau-nés ou chez les patients à risque d'événements thrombo-emboliques ou de coagulation intravasculaire disséminée. Il y a également lieu de faire preuve de prudence et d'un suivi attentif.

L'hypofibrinogénémie acquise est associée à de faibles concentrations plasmatiques de tous les facteurs de coagulation (pas seulement le fibrinogène) et d'inhibiteurs. Il convient donc d'envisager un traitement avec des produits sanguins contenant des facteurs de coagulation. Une surveillance minutieuse du système de coagulation est nécessaire.

Réactions allergiques ou de type anaphylactique

L'injection/perfusion doit être arrêtée immédiatement en cas de survenue de réactions allergiques ou de type anaphylactique. En cas de choc anaphylactique, le traitement médical classique en ces circonstances doit être instauré.

Teneur en sodium

Ce médicament contient jusqu'à 132 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 6,6 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. Cela doit être pris en compte chez les patients suivant un régime contrôlé en sodium.

Sécurité vis-à-vis des virus

Les mesures classiques de prévention des infections liées à l'utilisation de médicaments préparés à

partir de sang ou de plasma humain incluent la sélection des donneurs, le dépistage dans chaque don et pool de plasma de marqueurs spécifiques d'infection et l'inclusion d'étapes de fabrication pour l'inactivation/élimination efficace des virus. Malgré cela, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmettre des agents infectieux ne peut pas être totalement écartée. Cela concerne également des virus inconnus ou émergents et d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont jugées efficaces contre les virus enveloppés, tels que le VIH, le VHB et le VHC, et contre les virus enveloppés tels que le VHA. Les mesures prises peuvent n'avoir qu'une valeur limitée contre les virus non enveloppés, tels que le parvovirus B19. L'infection par le parvovirus B19 peut être grave chez la femme enceinte (infection du fœtus) et chez les personnes ayant une immunodéficience ou une érythropoïèse augmentée (p. ex., anémie hémolytique).

Une vaccination appropriée (hépatite A et B) doit être envisagée pour les patients qui reçoivent régulièrement/de façon répétée des produits dérivés du plasma humain.

Immunogénicité

Des réactions d'anticorps ont été observées dans le cas de traitements de substitution avec des facteurs de coagulation dans les autres déficits congénitaux, mais il n'existe pas actuellement de données avec le concentré de fibrinogène.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction entre les produits à base de fibrinogène humain et un autre médicament n'est connue.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de l'utilisation de FIBRYGA chez les femmes enceintes n'a pas été établie au cours d'études cliniques contrôlées. Les données cliniques sur les produits à base de fibrinogène dans le traitement de complications obstétricales laissent penser qu'aucun effet délétère sur le déroulement de la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né ne devrait être attendu. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec FIBRYGA (voir rubrique 5.3). Dans la mesure où la substance active est d'origine humaine, elle est catabolisée de la même manière que les propres protéines des patients. Ces composants physiologiques du sang humain ne devraient pas induire d'effets indésirables sur la reproduction ou sur le fœtus.

Le bénéfice de FIBRYGA au cours de la grossesse doit être évalué en tenant compte de la disponibilité d'une étude clinique avec des concentrations en fibrinogène mais les données issues d'études cliniques incontrôlées sont absentes.

Allaitement

On ignore si FIBRYGA est excrété dans le lait humain. Toutefois, en raison de la nature de la substance, aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu.

Il faut donc prendre une décision sur l'indication de FIBRYGA au cours de l'allaitement en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

FIBRYGA n'a aucune influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Il n'existe pas de données solides sur la fréquence des effets indésirables liés à ce produit au cours des études cliniques.

Les effets indésirables suivants ont été décrits au cours des études cliniques : fièvre, éruption d'origine médicamenteuse, phlébite et thrombose.

Les effets indésirables suivants ont été décrits pour FIBRYGA et d'autres concentrés de fibrinogène :

Classe de systèmes d'organes MedDRA usuelle	Effets indésirables	Fréquence*
Affections du système immunitaire :	Réactions allergiques ou de type anaphylactique Réactions cutanées	Inconnue
Affections vasculaires :	Épisodes thromboemboliques (y compris infarctus du myocarde et embolie pulmonaire) (voir rubrique 4.4) Thrombophlébite	Inconnue
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	Élévation de la température corporelle (pyrexie)	Inconnue

*Fréquence inconnue car elle n'a pas pu être déterminée à partir des données disponibles. Une légère pyrexie et réaction cutanée se sont produites une fois au cours des études cliniques. Les réactions allergiques ou de type anaphylactique, des épisodes thromboemboliques (y compris infarctus du myocarde et embolie pulmonaire) et une thrombophlébite sont des effets propres à la classe.

Pour la sécurité envers des agents transmissibles, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique :

Vingt-six patients, âgés de 1 an à moins de 18 ans, étaient inclus dans l'analyse de la sécurité effectuée dans le déficit congénital en fibrinogène, parmi lesquels : 12 adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, 8 enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans et 6 enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans.

Le profil global de sécurité des enfants et des adolescents n'est pas différent de celui des adultes.

Il n'existe aucune donnée relative à l'utilisation de FIBRYGA chez les patients pédiatriques présentant un déficit acquis en fibrinogène.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Une surveillance régulière du taux de fibrinogène plasmatique est indiquée pour éviter un surdosage (voir rubrique 4.2).

En cas de surdosage, le risque de survenue de complications thromboemboliques est accru.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, fibrinogène, code ATC : B02BB01

Le fibrinogène humain (Facteur I de la coagulation), en présence de thrombine, Facteur XIII activé (FXIIIa) de la coagulation et ions calciums, est converti en caillot hémostatique tridimensionnel, élastique et stable, de fibrine.

L'administration de fibrinogène humain procure une augmentation du taux de fibrinogène plasmatique et peut corriger temporairement le défaut de coagulation chez les patients porteurs d'un déficit en fibrinogène.

Une étude pharmacocinétique ouverte, prospective, randomisée et contrôlée, à deux groupes croisés de phase 2 d'une dose unique chez 22 patients présentant un déficit congénital en fibrinogène (afibrinogénémie) (voir rubrique 5.2) a également évalué la fermeté maximum du caillot (MCF) comme marqueur substitutif de l'efficacité hémostatique (FORMA-01). Le MCF a été déterminé par thromboélastométrie (ROTEM). Le MCF a été déterminé chez chaque patient avant (référence) et une heure après l'administration d'une dose unique de FIBRYGA. Les valeurs du MCF après l'administration de FIBRYGA ont été significativement plus élevées que les valeurs de référence (voir le tableau ci-dessous).

Tableau 1 : Fermeté maximum du caillot (MCF) [mm] (population en ITT) ; n = 22

Point temporel	Moyenne $\pm$ ÉT	Médiane (écart)
Avant la perfusion	0 $\pm$ 0	0 (0 - 0)
1 heure après la perfusion	9,7 $\pm$ 3,0	10,0 (4,0 - 16,0)
Variation moyenne (analyse principale)*	9,7 $\pm$ 3,0	10,0 (4,0 - 16,0)

MCF = Fermeté maximum du caillot ; ITT = intention de traiter.

* $P < 0,0001$ (intervalle de confiance de 95 % : 8,37 à 10,99)

Une étude ouverte, multicentrique, prospective non contrôlée de phase 3 (FORMA-02) a été menée chez 25 patients présentant un déficit congénital en fibrinogène (afibrinogénémie et hypofibrinogénémie) âgés de 12 à 54 ans (6 adolescents, 19 adultes). Cette étude a inclus le traitement de 89 épisodes de saignement et 12 procédures chirurgicales. Il y a eu un changement significatif de la MCF mesuré par ROTEM et les taux de fibrinogène plasmatiques par rapport aux valeurs de référence. La dose médiane de FIBRYGA par perfusion pour le traitement des épisodes de saignement était de 57,5 mg/kg et la dose totale médiane était de 59,4 mg/kg. La dose totale médiane de FIBRYGA par intervention chirurgicale était de 85,8 mg/kg. Pour 98,9 % des épisodes de saignement traités et 100 % des interventions chirurgicales, l'efficacité hémostatique globale a été évaluée comme étant concluante (bonne ou excellente efficacité) par un comité d'attribution indépendant utilisant un

système de cotation objectif.

Une autre étude prospective, ouverte, multicentrique, non contrôlée de phase 3 (FORMA-04) a été menée chez 14 enfants âgés de 1 à 10 ans (6 enfants de moins de 6 ans et 8 enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans) présentant un déficit congénital en fibrinogène (afibrinogénémie et hypofibrinogénémie). Cette étude a inclus le traitement de 10 épisodes de saignement et 3 procédures chirurgicales, ainsi qu'une évaluation de la pharmacocinétique d'une dose unique. Il y a eu un changement significatif de la FMC mesurée par ROTEM et des concentrations plasmatiques en fibrinogène par rapport aux valeurs de référence. La dose médiane de FIBRYGA par perfusion pour le traitement des épisodes de saignement était de 70,2 mg/kg et la dose totale médiane était de 73,9 mg/kg. La dose totale médiane de FIBRYGA par intervention chirurgicale était de 108 mg/kg. Pour 100 % des épisodes de saignement traités et des interventions chirurgicales, l'efficacité hémostatique globale a été évaluée comme étant concluante (bonne ou excellente efficacité) par un comité indépendant d'arbitrage utilisant un système de notation objectif.

L'étude prospective randomisée et contrôlée FORMA-05 a examiné l'efficacité et la sécurité hémostatique de FIBRYGA par rapport au cryoprécipité comme source de supplémentation en fibrinogène chez les patients développant un déficit acquis en fibrinogène au cours d'une intervention chirurgicale de réduction tumorale pour le pseudomyxome péritonéal étendu abdominal. L'étude portait sur 43 adultes pour l'ensemble conforme au protocole (PP), 21 patients traités par le FIBRYGA et 22 patients traités par cryoprécipité. Une supplémentation en fibrinogène péroopératoire a été réalisée de manière préventive (c'est-à-dire après 60 à 90 minutes d'intervention chirurgicale, en cas de perte de sang excessive, mais avant une perte de 2 litres de sang) à des doses de 4 g de FIBRYGA ou de 2 pools de 5 unités de cryoprécipité, répétée au besoin. Au cours des $7,8 \pm 1,7$ heures de chirurgie, $6,5 \pm 3$ grammes de FIBRYGA (89 ± 39 mg / kg de poids corporel) et $4,1 \pm 2,2$ pools de 5 unités de cryoprécipité ont été utilisés, respectivement. Une médiane de 1 unité et 0,5 unité de RBC ont été administrées en peropératoire aux patients traités par FIBRYGA et par cryoprécipité, avec une médiane de 0 unité de RBC au cours des 24 premières heures postopératoires dans les deux groupes (voir le tableau ci-dessous). Aucun concentré plasmatique ou plaquettaire frais congelé n'a été transfusé au cours de l'étude. Un traitement hémostatique fondé sur la supplémentation en fibrinogène a été jugé réussi pour 100 % des interventions chirurgicales dans les deux groupes par un comité d'arbitrage indépendant utilisant un système de notation objectif.

Tableau 2 : Transfusion de RBC* [unités] en péroopératoire et au cours des 24 premières heures en postopératoire (population PP)

Intervalle de temps	Groupe FIBRYGA (n=21) Médiane (plage)	Groupe de cryoprécipité (n=22) Médiane (plage)
Péroopératoire	1 (0-4)	0,5 (0-5)
24 premières heures en postopératoire	0 (0-2)	0 (0-2)

RBC = concentrés érythrocytaires; PP = conforme au protocole.

*pas de transfusion d'autres produits sanguins allogéniques comme les concentrés plasmatiques ou plaquettaires frais congelés

Population pédiatrique

Dans le déficit congénital en fibrinogène, FIBRYGA a été administré à 20 patients âgés de 1 an à moins de 18 ans (6 adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, 8 enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans et 6 enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans) dans le cadre de 2 études cliniques (FORMA-02 et FORMA-04). Selon un comité indépendant d'arbitrage, l'efficacité hémostatique s'est avérée concluante pour la totalité des épisodes de saignement traités (10 épisodes de saignement chez les adolescents, 5 chez les enfants âgés de 6 ans à moins de 12 ans et 5 chez les enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans). L'efficacité hémostatique s'est également avérée concluante en prophylaxie pour les 4 interventions chirurgicales pratiquées chez ces patients (1 chez un adolescent et 3 chez des enfants âgés de 1 an à moins de 6 ans).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le fibrinogène est un constituant normal du plasma humain et se comporte comme le fibrinogène endogène. Dans le plasma, La demi-vie biologique du fibrinogène est de 3 à 4 jours. FIBRYGA est administré par voie intraveineuse et est immédiatement disponible à une concentration plasmatique correspondant à la dose administrée.

Une étude ouverte croisée, prospective, randomisée contrôlée de phase 2 à deux bras menée chez 22 patients présentant un déficit congénital en fibrinogène (afibrinogénémie), âgés de 12 à 53 ans (6 adolescents, 16 adultes), a comparé chez les mêmes patients les propriétés pharmacodynamiques d'une dose unique de FIBRYGA à celles d'un autre concentré de fibrinogène commercialisé (FORMA-01). Chaque patient a reçu une dose intraveineuse unique de 70 mg/kg de FIBRYGA et du produit comparatif. Des échantillons de sang ont été prélevés pour déterminer l'activité du fibrinogène avant l'administration et jusqu'à 14 jours après la perfusion. Les paramètres pharmacocinétiques de FIBRYGA dans l'analyse per protocole (PP) (n = 21) sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques (n = 21) de l'activité du fibrinogène (population PP*)

Paramètre	Moyenne ± ÉT	Écart
Demi-vie (heure)	75,9 ± 23,8	40,0 à 157,0
C _{max} (mg/dL)	139,0 ± 36,9	83,0 à 216,0
ASC _{norm} pour une dose de 70 mg/kg (mg*h/mL)	113,7 ± 31,5	59,7 à 175,5
Clairance (mL/h/kg)	0,67 ± 0,2	0,4 à 1,2
Durée moyenne de persistance (h)	106,3 ± 30,9	58,7 à 205,5
Volume de distribution à la phase de plateau (mL/kg)	70,2 ± 29,9	36,9 à 149,1

* Un patient exclu de la population PP parce qu'ayant reçu < 90 % de la dose prévue de FIBRYGA et du comparateur.

C_{max} = concentration plasmatique maximum ; ASC_{norm} = aire sous la courbe normalisée pour la dose administrée ; ÉT = écart-type

La récupération incrémentielle *in vivo* (IVR) a été déterminée à partir des taux obtenus jusqu'à 4 heures après la perfusion. L'IVR incrémentiel médian était une augmentation de 1,8 mg/dL (écart : 1,08 à 2,62 mg/dL) par mg/kg. L'IVR médian indique qu'une dose de 70 mg/kg augmentera la concentration plasmatique du fibrinogène du patient d'environ 125 mg/dL.

Pharmacocinétique dans des populations particulières

Aucune différence statistiquement pertinente de l'activité du fibrinogène n'a été observée entre les participants masculins et féminins à l'étude.

Population pédiatrique

Les données de pharmacocinétique chez les adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans proviennent de l'étude FORMA-02. Dans l'analyse PP, une petite différence a été observée entre les adolescents (n = 5) et les adultes (n = 16) pour ce qui est de la demi-vie, avec 72,8 ± 16,5 heures par rapport à 76,9 ± 26,1 heures, respectivement. La clairance était pratiquement identique dans les deux groupes d'âge, avec des valeurs de 0,68 ± 0,18 mL/h/kg et de 0,66 ± 0,21 mL/h/kg, respectivement. Les propriétés pharmacocinétiques de FIBRYGA ont été évaluées plus avant dans l'étude FORMA-04 chez 13 enfants âgés de moins de 12 ans présentant un déficit congénital en fibrinogène (afibrinogénémie). Chaque patient a reçu une dose intraveineuse unique de 70 mg/kg de FIBRYGA. Les paramètres pharmacocinétiques de FIBRYGA sont résumés dans le tableau ci-dessous. La récupération incrémentielle *in vivo* médiane était une augmentation de 1,4 mg/dL (intervalle : 1,3 à 2,1 mg/dL) par mg/kg.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques (n = 13) pour l'activité du fibrinogène

Paramètre	Moyenne ± ÉT	Intervalle
Demi-vie (heure)	63,3 ± 12,0	45,6 à 91,6
Cmax (mg/dL)	107,2 ± 16,8	93,0 à 154,0
ASCnorm pour une dose de 70 mg/kg (mg*h/mL)*	92,0 ± 20,0	69,7 à 134,2
Clairance (mL/h/kg)*	0,8 ± 0,2	0,5 à 1,0
Durée moyenne de persistance (h)*	88,0 ± 16,8	63,6 à 126,7
Volume de distribution à l'état d'équilibre (mL/kg)*	67,6 ± 7,1	52,8 à 76,8

* Paramètres calculés pour 10 des 13 patients en raison d'un nombre insuffisant de valeurs quantifiables chez 3 patients.

Cmax = concentration plasmatique maximale ; ASCnorm = aire sous la courbe normalisée pour la dose administrée ; ÉT = écart-type

5.3 Données de sécurité préclinique

La sécurité de FIBRYGA a été démontrée dans plusieurs études précliniques de pharmacologie de sécurité (effets cardiovasculaires, potentiel thrombogène) et de toxicologie (toxicité aiguë, tolérance locale). Les données précliniques n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme sur la base de ces études. Dans le test de stase veineuse (test de Wessler), FIBRYGA s'est avéré non thrombogène à des doses allant jusqu'à 400 mg/kg de poids corporel.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Poudre

Chlorhydrate de L-arginine

Glycine

Chlorure de sodium

Citrate de sodium dihydraté

Solvant

Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La stabilité d'utilisation chimique et physique de la solution reconstituée pendant 24 heures à température ambiante (max. : 25°C) a été démontrée. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les délais et conditions de conservation en cours d'utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur. La solution reconstituée ne doit pas être congelée ou conservée au réfrigérateur. Les flacons partiellement utilisés doivent être éliminés.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque emballage contient :

- 1 g de fibrinogène humain dans un flacon en verre incolore de 100 ml, type II de la Ph. Eur., scellé avec bouchon pour perfusion (caoutchouc de bromobutyle) et une capsule à opercule en aluminium
- 50 ml de solvant (eau pour injections) dans un flacon en verre incolore de 50 ml, type II de la Ph. Eur., scellé avec bouchon pour perfusion (caoutchouc d'halobutyle) et une capsule à opercule en aluminium
- 1 dispositif de transfert nextaro

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions générales

- La solution reconstituée doit être presque incolore et légèrement opalescente. Ne pas utiliser les solutions troubles ou présentant des dépôts.
- FIBRYGA est à usage unique. Aucun des composants ne doit être réutilisé.
- Pour des raisons de sécurité microbiologique, la solution doit être administrée immédiatement après reconstitution. La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante (25 °C max.). Après reconstitution, ne pas mettre la solution de FIBRYGA au réfrigérateur et ne pas la congeler.

Reconstitution

1. Veiller à ce que le flacon de poudre (FIBRYGA) et le flacon de solvant soient à température ambiante. Cette température doit être maintenue pendant la reconstitution. Si un bain-marie est utilisé pour le réchauffement, il faut veiller à éviter que l'eau n'entre en contact avec les bouchons en caoutchouc ou les opercules amovibles des récipients. La température du bain-marie ne doit pas dépasser 37 °C.
2. Retirer les opercules amovibles du flacon de poudre (FIBRYGA) et du flacon de solvant afin d'exposer la partie centrale du bouchon pour la perfusion. Nettoyer les bouchons en caoutchouc avec un tampon alcoolisé et laisser sécher les bouchons.
3. Ouvrir l'emballage du dispositif de transfert (nextaro) en détachant la pellicule du couvercle (fig. 1). Laisser le dispositif de transfert dans la coque d'emballage transparente afin de maintenir sa stérilité. Ne pas toucher le perforateur.



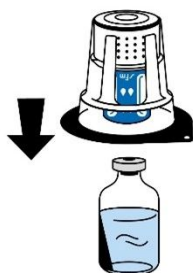
Dispositif de transfert

Fig. 1

4. Placer le flacon de solvant sur une surface plate et propre et le tenir fermement. Sans retirer la coque d'emballage, placer la partie bleue du dispositif de transfert sur le haut du flacon de solvant. Appuyer fermement, tout droit, jusqu'à ce que le dispositif se bloque en place (fig. 2). Ne pas tourner pendant la fixation.

Remarque :

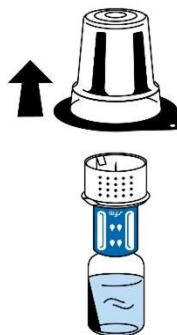
Le dispositif de transfert doit être fixé d'abord sur le flacon de solvant, puis sur le flacon de poudre lyophilisée. Dans le cas contraire, le récipient ne serait plus sous vide et le solvant ne pourrait pas être transféré.



Flacon de solvant

Fig. 2

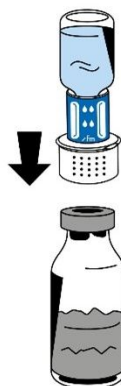
5. Tenir le flacon de solvant et retirer délicatement la coque d'emballage du dispositif de transfert (nextaro) en la tirant tout droit vers le haut. Veiller à ce que le dispositif de transfert reste fermement fixé sur le flacon de solvant (fig. 3).



Flacon de solvant

Fig. 3

6. Placer le flacon de poudre (FIBRYGA) sur une surface plate et propre et le tenir fermement. Prendre le flacon de solvant avec le dispositif de transfert fixé dessus et le retourner. Placer la partie blanche du connecteur du dispositif de transfert sur le haut du flacon de poudre (FIBRYGA) et appuyer fermement jusqu'à ce qu'il se bloque en place (fig. 4). Ne pas tourner pendant la fixation. Le solvant s'écoulera automatiquement dans le flacon de poudre (FIBRYGA).



Flacon de solvant

Flacon de
FIBRYGA

Fig. 4

7. En laissant le flacon de solvant fixé, faire tourner doucement le flacon de FIBRYGA jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. Ne pas secouer le flacon afin d'éviter la formation de mousse. La poudre devrait être complètement dissoute au bout de 5 minutes environ. La

dissolution de la poudre ne doit pas prendre plus de 20 minutes. Si la poudre n'est pas dissoute au bout de 20 minutes, le produit doit être éliminé.

8. Dans les rares cas où des résidus de poudre non reconstituée continueraient à flotter pendant le transfert du solvant, ou en cas de prolongation inattendue du temps nécessaire à la reconstitution, il est possible d'accélérer le processus de dissolution au moyen d'une agitation horizontale plus vigoureuse du flacon.
9. Une fois la reconstitution terminée, dévisser le dispositif de transfert (partie bleue) en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre de façon à séparer les deux parties (fig. 5). Ne pas toucher le connecteur Luer lock sur la partie blanche du dispositif de transfert.

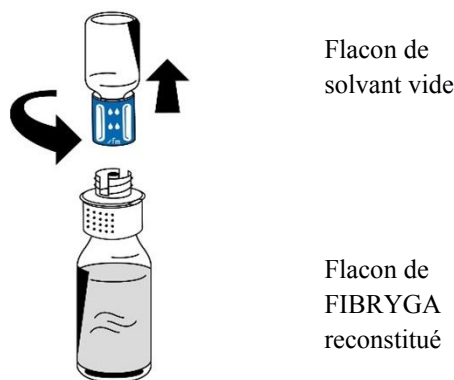


Fig. 5

10. Éliminer le flacon de solvant vide ainsi que la partie bleue du dispositif de transfert.

Administration

1. Raccorder délicatement la seringue au connecteur Luer lock sur la partie blanche du dispositif de transfert (fig. 6).
2. Retourner le flacon de FIBRYGA et aspirer la solution dans la seringue (fig. 7).

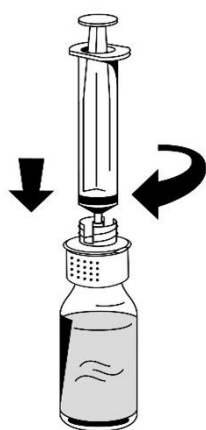
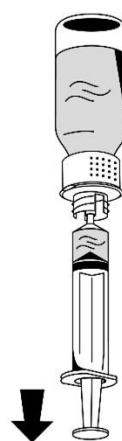


Fig. 6

Flacon de
FIBRYGA
reconstitué



Flacon de
FIBRYGA
reconstitué

Fig. 7

3. Une fois la solution transférée, tenir fermement le cylindre de la seringue (en laissant le piston de la seringue dirigé vers le bas) et détacher la seringue du dispositif de transfert (fig. 8).

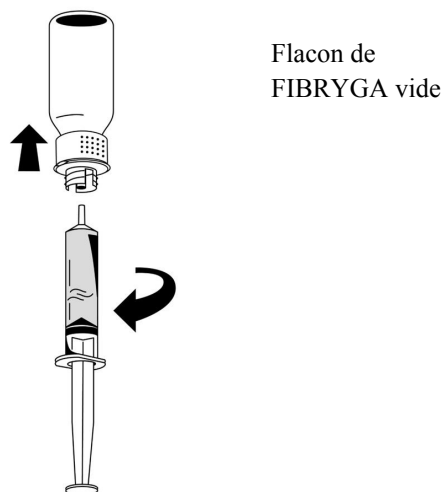


Fig. 8

4. Éliminer la partie blanche du dispositif de transfert ainsi que le flacon de FIBRYGA vide.

Un ensemble standard pour perfusion est recommandé pour l'administration intraveineuse de la solution reconstituée à température ambiante.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Octapharma Benelux S.A./N.V.
Route de Lennik 451
1070 Bruxelles

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE : BE516791

LU : 2018060170

- 0855503 - 1 x 1 flacon 100 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/09/2017
Date de dernier renouvellement : 22/05/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025
Date d'approbation du texte : 03/2025