

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

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 préparations injectables.

Le contenu en facteurs de coagulation est déterminé conformément à la Pharmacopée européenne pour le fibrinogène humain.

Produit à partir du plasma de donneurs humains.

Excipient(s) à effet notoire :

jusqu'à 132 mg (5,8 mmol) de sodium 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 est hygroscopique, a également l'aspect d'un solide friable, et 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 une hypo-ou afibrinogénémie congénitale, avec une tendance aux saignements.

Traitement complémentaire dans la prise en charge d'une hémorragie sévère incontrôlée 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 la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de la coagulation.

Posologie

La dose et la durée du traitement substitutif dépendent de la sévérité des troubles, de la localisation, de l'étendue du saignement, et de l'état clinique du patient.

La concentration (fonctionnelle) en fibrinogène doit être déterminée afin de calculer la posologie individuelle. Le nombre et la fréquence des injections doivent être adaptés à chaque patient en fonction du dosage régulier de la concentration plasmatique en fibrinogène et du suivi continu de l'état clinique du patient, et des autres traitements de substitution utilisés.

En cas d'intervention chirurgicale majeure, une surveillance étroite du traitement de substitution par des tests de coagulation est essentielle.

1. Prophylaxie chez des patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale avec une tendance connue aux saignements.

Pour prévenir un saignement excessif au cours de procédures chirurgicales, un traitement prophylactique est recommandé pour augmenter la concentration en fibrinogène jusqu'à 1 g/l puis de la 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 suivante (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 dégradation, 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.

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 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 les formules ci-dessus adaptées aux adultes/adolescents ou aux enfants, respectivement de manière à atteindre la concentration plasmatique cible de 1 g/l recommandée en fibrinogène. Ce taux doit être maintenu jusqu'à ce qu'une hémostase durable soit 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 maximale recommandée de 5 ml/min chez les patients présentant une hypo- ou afibrinogénémie congénitale. La vitesse maximale recommandée est de 10 ml/min 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 chez les patients présentant un déficit congénital ou acquis, traités avec du fibrinogène humain, en particulier à fortes doses ou à répétition. Les patients recevant du fibrinogène humain doivent être étroitement surveillés afin de détecter des signes ou symptômes de thrombose.

Le bénéfice potentiel du traitement par du fibrinogène humain devra être soigneusement évalué en fonction du 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 est nécessaire 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 de la 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 standard 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 pour un 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 donateurs, 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 non-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 immunodéficiência 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 immunologiques 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 les concentrés 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 d'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 des données provenant de l'expérience clinique sur les concentrés en fibrinogène, mais également de l'absence de données issues d'études cliniques contrôlées.

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. Ainsi, la décision quant à l'utilisation de FIBRYGA au cours de l'allaitement doit tenir 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 cutanée liée au médicament, 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 une 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, ont été inclus dans l'analyse de 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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Une surveillance régulière du taux de fibrinogène plasmatique est recommandée 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, de Facteur XIII activé (FXIIIa) de la coagulation, et d'ions calciums, est converti en réseau de fibrine hémostatique tridimensionnel, élastique et stable.

L'administration de fibrinogène humain induit 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 de phase 2, croisée à deux bras en dose unique, ouverte, prospective, randomisée et contrôlée, chez 22 patients présentant un déficit congénital en fibrinogène (afibrinogénémie) (voir rubrique 5.2) a également évalué l'efficacité hémostatique grâce au critère substitutif de la fermeté maximale du caillot (FMC) (FORMA-01). Le FMC a été déterminé par thromboélastométrie (ROTEM). Le FMC a été déterminé pour chaque patient avant (valeur à l'état basal) et une heure après l'administration d'une dose unique de FIBRYGA. Les valeurs du FMC après l'administration de FIBRYGA sont significativement plus élevées que les valeurs à l'état basal (voir le tableau ci-dessous).

Tableau 1 : Fermeté Maximum du Caillot (FMC) [mm] (population en ITT) ; n = 22

Point temporel	Moyenne ± Ecart-type	Médiane (étendue)
Avant la perfusion	0 ± 0	0 (0 - 0)
1 heure après la perfusion	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0 - 16,0)
Variation moyenne (analyse principale)*	9,7 ± 3,0	10,0 (4,0 - 16,0)

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

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

Une étude prospective, ouverte, multicentrique, non contrôlée de phase 3 (FORMA-02) a été menée chez 25 patients âgés de 12 à 54 ans (6 adolescents, 19 adultes) présentant un déficit congénital en fibrinogène (afibrinogénémie et hypofibrinogénémie). Le traitement de 89 épisodes de saignement et 12 procédures chirurgicales a été analysé durant cette étude. 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 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 en succès (bonne ou excellente efficacité) par le comité indépendant d'arbitrage utilisant un système de notation 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). Le traitement de 10 épisodes de saignement et 3 procédures chirurgicales, ainsi qu'une évaluation de la pharmacocinétique d'une dose unique ont été évalués dans cette étude. 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 en succès (bonne ou excellente efficacité) par le comité indépendant d'arbitrage utilisant un système de notation objectif.

L'étude prospective randomisée et contrôlée FORMA-05 a étudié l'efficacité hémostatique et la sécurité de FIBRYGA par rapport au cryoprécipité comme source de supplémentation en fibrinogène chez des patients présentant un déficit acquis en fibrinogène lors d'une intervention chirurgicale de réduction tumorale pour le pseudomyxome péritonéal étendu abdominal. L'étude des données conformément au protocole a porté sur 43 patients adultes (PP), 21 patients traités par FIBRYGA et 22 patients traités avec le cryoprécipité. En peropératoire, une supplémentation en fibrinogène a été réalisée préventivement (à savoir après 60-90 minutes d'intervention chirurgicale, lors d'une hémorragie sévère, mais avant une perte supérieure à 2 Litres de sang) avec des doses de 4 gr de FIBRYGA ou de 2 mélanges de 5 unités de cryoprécipité, répétés si nécessaire. Au cours des 7,8 ± 1,7 heures de chirurgie, 6,5 ± 3 g de FIBRYGA (89 ± 39 mg/kg de poids corporel) et 4,1 ± 2,2 pools de 5 unités de cryoprécipité ont été utilisés, respectivement. Une médiane de 1 unité et 0,5 unité de CGR ont été administrées en peropératoire aux patients traités par FIBRYGA et par cryoprécipité, avec une médiane de 0 unité de CGR au cours des 24 premières heures postopératoires dans les deux groupes (voir le tableau ci-dessous). Aucun Plasma Frais Congelé ou Concentré Plaquettaire n'a été transfusé au cours de l'étude. Un traitement hémostatique basé sur la supplémentation en fibrinogène a été jugé réussi pour 100 % des interventions chirurgicales dans les deux groupes par le comité indépendant d'arbitrage utilisant un système de notation objectif.

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

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

CGR = concentrés de Globules Rouges; PP = Per Protocole.

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

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 a été jugée en succès 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 a également été jugée en succès 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 de phase 2 croisée à deux bras ouverte, prospective, randomisée et contrôlée 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
Temps moyen résiduel (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 légère différence de valeur de la demi-vie a été observée entre les adolescents (n = 5) et les adultes (n = 16), avec respectivement 72,8 ± 16,5 heures et 76,9 ± 26,1 heures. 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 ensuite été évaluées 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 correspondait à 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
C _{max} (mg/dL)	107,2 ± 16,8	93,0 à 154,0
ASC _{norm} 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
Temps moyen résiduel (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.

C_{max} = concentration plasmatique maximale ; ASC_{norm} = 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 préparations injectables

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

2 ans.

La stabilité physicochimique d'utilisation 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 d'origine 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 préparations injectables) 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 Octajet
- 1 filtre antiparticules

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions générales

La solution reconstituée doit être presque incolore et légèrement opalescente. Ne pas utiliser les solutions troubles ou présentant des dépôts.

Reconstitution

1. Réchauffer, si nécessaire, à température ambiante, la poudre et le solvant (eau pour préparations injectables) dans des contenants non ouverts. 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 ou capuchons en caoutchouc des contenants. La température du bain-marie ne doit pas dépasser 37 °C.
2. Retirer l'opercule du flacon de poudre (FIBRYGA) et du 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. Enlever la pellicule du couvercle de l'emballage extérieur du dispositif de transfert Octajet. Laisser le dispositif Octajet dans l'emballage extérieur transparent afin de maintenir sa stérilité.
4. Saisir l'Octajet dans son emballage extérieur et le renverser au-dessus du flacon de poudre (FIBRYGA). Placer le dispositif toujours maintenu dans son emballage extérieur sur le centre du flacon de poudre jusqu'au verrouillage des clips de la pointe du produit (incolore). Tout en tenant le flacon de poudre, retirer délicatement l'emballage extérieur de l'Octajet en faisant attention à ne pas toucher la pointe (bleue) pour l'eau et laisser l'Octajet solidement fixé sur le flacon de poudre. (Fig. 1)

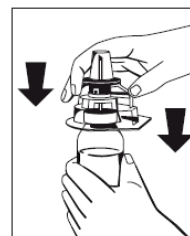


Fig. 1

5. Le flacon de poudre (FIBRYGA) étant tenu fermement sur une surface horizontale, renverser le flacon de solvant et le placer au centre de la pointe pour l'eau. Pousser fermement sur la pointe en plastique bleu de l'Octajet pour l'enfoncer au travers du bouchon en caoutchouc du flacon de solvant. (Fig. 2)

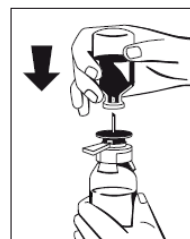


Fig. 2

6. Retirer l'anneau séparateur (Fig. 3) et enfoncer complètement le flacon de solvant (Fig. 4). Le solvant s'écoulera dans le flacon de poudre (FIBRYGA).

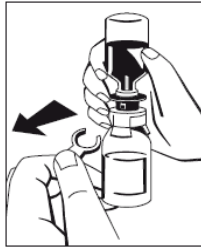


Fig. 3

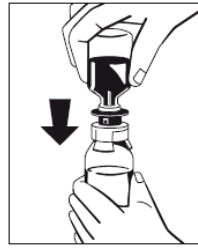


Fig. 4

7. Lorsque le transfert de solvant est terminé, faire tourner doucement le flacon de produit jusqu'à dissolution complète de la poudre. Ne pas secouer le flacon pour éviter la formation de mousse. La poudre doit être dissoute complètement en environ 5 minutes. La dissolution de la poudre ne doit pas prendre plus de 30 minutes. Si la poudre n'est pas dissoute dans les 30 minutes, le produit doit être éliminé.
8. Tourner le connecteur bleu du flacon de solvant (deux sens possibles) pour amener les marqueurs à la même position et retirer le flacon de solvant en même temps que la pointe pour l'eau. (Fig. 5)

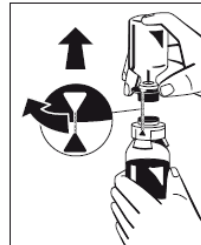


Fig. 5

9. Fixer une seringue au filtre fourni (Fig. 6) et raccorder le filtre au raccord Luer Lock de l'Octajet sur le flacon de poudre (Fig. 7). Aspirer la solution dans la seringue au travers du filtre. (Fig. 8)

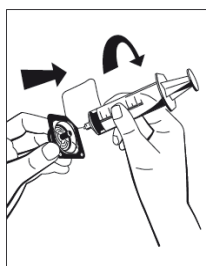


Fig. 6

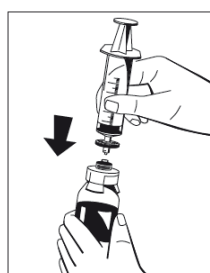


Fig. 7

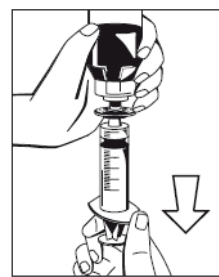


Fig. 8

10. Détacher la seringue remplie du filtre et éliminer le flacon 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 FRANCE
62 BIS AVENUE ANDRE MORIZET
92100 BOULOGNE BILLANCOURT

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

- 34009 302 111 6 8 : 1 flacon de 1 g de fibrinogène humain + 1 flacon de 50 ml de solvant (eau pour préparations injectables).

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

17/07/2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26/07/2021

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.