

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

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.

Le taux normal de fibrinogène plasmatique se situe entre 1,5 et 4,5 g/l. Le taux critique de fibrinogène plasmatique en dessous duquel des hémorragies peuvent se survenir est d'environ 0,5 à 1,0 g/l.

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.

Posologie dans des populations particulières

Patients pédiatriques

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8 et 5.1, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite chez les enfants.

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

Le saignement doit être traité pour 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.

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.

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

Thrombo-embolie

Il existe un risque de thrombose quand les patients présentant un déficit congénital 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.

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

FIBRYGA contient jusqu'à 132 mg (5,8 mmol) 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 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 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.

Chaque fois que FIBRYGA est administré à un patient, il est fortement recommandé que le nom et le numéro de lot du produit soient consignés afin de conserver le lien entre le patient et le lot du produit.

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

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.

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.

Allaitement

On ignore si FIBRYGA est excrété dans le lait humain. L'utilisation de FIBRYGA n'a pas été étudiée au cours des études cliniques chez des femmes qui allaitent.

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 légère, décrite chez un patient, et éruption cutanée liée au médicament se présentant comme une réaction cutanée légère avec démangeaisons et rougeur après administration du produit, également décrite chez un patient.

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

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

Population pédiatrique :

Les 8 patients inclus dans l'analyse de la sécurité dans le déficit congénital en fibrinogène étaient âgés de 12 à 18 ans.

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

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 : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – site de l'ANSM. www.ansm.sante.fr

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 humain, 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 II 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 ± ÉT	Médiane (écart)
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)

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

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

Une analyse intérimaire d'une étude ouverte, multicentrique, prospective non contrôlée de phase III (FORMA-02) a été menée chez 13 patients présentant un déficit congénital en fibrinogène (afibrinogénémie et hypofibrinogénémie) âgés de 13 à 53 ans (2 adolescents, 11 adultes). Elle a inclus le traitement de 23 épisodes de saignement et 4 procédures chirurgicales. Il y a eu un changement significatif du MCF mesuré par ROTEM et les taux de fibrinogène plasmatiques par rapport aux valeurs de référence. Tous les épisodes de saignement traités et toutes les procédures chirurgicales étudiées ont été jugés des succès (évaluation d'une efficacité bonne ou excellente) par l'investigateur et un comité d'attribution indépendant utilisant un système de cotation objectif.

Population pédiatrique

FIBRYGA a été administré à 8 patients âgés de 12 à 18 ans dans deux études cliniques. L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec FIBRYGA dans le traitement du déficit congénital en fibrinogène chez des patients âgés de moins de 12 ans (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

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 II 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 2 : 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. Dans l'analyse PP, une petite différence a été constatée dans la demi-vie chez les patients de moins de 18 ans (n = 5), soit 72,8 ± 16,5 heures comparées à 76,9 ± 26,1 heures dans le groupe adulte (n = 16). La clairance a été pratiquement identique dans les deux groupes d'âge, soit, respectivement, 0,68 ± 0,18 mL/h/kg et 0,66 ± 0,21 mL/h/kg.

Population pédiatrique

Il n'existe pas de données pharmacocinétiques disponibles pour les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans.

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

2 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 Octajet
- 1 filtre antiparticules

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.

Reconstitution

1. Réchauffer à la fois la poudre (FIBRYGA) et le solvant (eau pour injections) dans des flacons non ouverts 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 ou capuchons en caoutchouc des flacons. La température du bain-marie ne doit pas dépasser 37 °C (98 °F).
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 des deux flacons avec un tampon alcoolisé et laisser sécher les bouchons des flacons.
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 concentré. (Fig. 1)

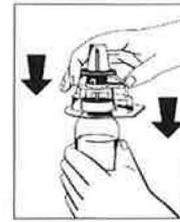


Fig. 1

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)

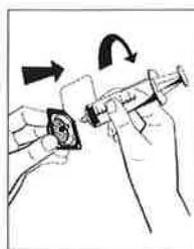


Fig. 6



Fig. 7

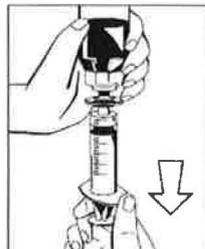


Fig. 8

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 MARCHE

OCTAPHARMA GmbH
Elisabeth Selbert St 11
D- 40764 Langenfeld

Importateur

OCTAPHARMA France
62 bis avenue A. Morizet
F- 92100 Boulogne Billancourt

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

PEI.H.11879.01.1

9. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

31/10/2019