

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Y COMPRIS LES RENSEIGNEMENTS SUR LA MÉDICATION DU PATIENT

FIBRYGA^{MD}

Concentré de fibrinogène (humain)

Poudre à diluer pour obtention d'une solution injectable/pour perfusion, 1 g/flacon

Code ATC: B02BB01

Fabriqué par:

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.

Oberlaaer Strasse 235

1100 Vienne, Autriche

et

Octapharma AB

Lars Forssells gata 23

SE-112 75, Stockholm, la Suède

Fabriqué pour:

Octapharma Canada Inc.

214, rue King Ouest, bureau 308

Toronto (Ontario) M5H 3S6

Canada

Date de rédaction:

21 mars 2018

Numéro de contrôle # 215808

Date d'approbation: 10 août 2018

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT.....	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	6
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	6
SURDOSAGE.....	9
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
CONSERVATION ET STABILITÉ	11
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	11
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	12
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	13
DONNÉES PHARMACEUTIQUES.....	13
ESSAIS CLINIQUES	13
TOXICOLOGIE	15
RENSEIGNEMENTS SUR LA MÉDICATION DU PATIENT.....	16

FIBRYGA^{MD}

Concentré de fibrinogène (humain)

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Injection par voie intraveineuse	Poudre à diluer pour obtention d'une solution injectable / pour perfusion 1 g/flacon	Glycine, L-arginine chlorhydrate, chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté <i>Pour la liste complète, voir la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE.</i>

DESCRIPTION

FIBRYGA (concentré de fibrinogène [humain], 1 g/flacon) est une préparation lyophilisée stérile composée de fibrinogène hautement purifié.

FIBRYGA est préparé à partir de vastes bassins de plasma humain à la suite d'une série d'étapes de précipitation, de filtration et de chromatographie. L'inactivation et l'élimination des agents pathogènes sont effectuées au moyen d'une méthode solvant/détergent (S/D) et d'une nanofiltration (20 nm).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FIBRYGA est indiqué pour le traitement d'épisodes de saignement aigu et la prophylaxie périopératoire chez les adultes et les enfants atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie congénitale.

Gériatrie (> 65 ans) :

Les études cliniques effectuées avec FIBRYGA ne comportaient pas de sujets âgés de 65 ans et plus ; elles ne permettent donc pas de savoir s'ils répondent différemment par rapport aux sujets plus jeunes.

Pédiatrie (< 18 ans) :

Les études effectuées avec FIBRYGA comportaient huit sujets pédiatriques âgés de 12 à 17 ans. (Voir Partie II, ESSAIS CLINIQUES)

Aucune donnée relative aux patients de moins de 12 ans n'est disponible.

CONTRE-INDICATIONS

FIBRYGA est contre-indiqué chez les personnes qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité sévères immédiates, y compris l'anaphylaxie à FIBRYGA ou à ses composants.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Généralités**

Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux pouvant causer des maladies, tels que des virus et, en théorie, l'agent responsable de la variante humaine de l'ESB (maladie de Creutzfeldt-Jakob (vMCJ)). Le risque de transmission d'un agent infectieux par l'intermédiaire de tels produits a été réduit en soumettant les donneurs de plasma à un dépistage afin de détecter une exposition préalable à certains virus, en effectuant des contrôles pour déterminer la présence éventuelle de certaines infections virales, et en inactivant ou éliminant certains virus. Malgré ces mesures, ces produits sont néanmoins encore susceptibles de transmettre des maladies. La présence d'agents infectieux inconnus à ce jour est également possible. Les personnes qui reçoivent des perfusions de sang ou de plasma peuvent développer les signes ou les symptômes de certaines infections virales.

Réactions allergiques

Des réactions allergiques peuvent survenir. En cas de symptômes de réaction allergique ou de signes précoces de réactions d'hypersensibilité (notamment, l'urticaire, l'urticaire généralisée, une oppression thoracique, une respiration sifflante, une hypotension et une anaphylaxie), le traitement doit être interrompu immédiatement. Le traitement requis dépend de la nature et de la gravité de la réaction.

Thrombose

Une thrombose peut survenir spontanément chez les patients atteints d'une déficience en fibrinogène congénitale, avec ou sans l'utilisation d'une thérapie de remplacement du fibrinogène. Évaluez les avantages de l'administration du FIBRYGA par rapport aux risques d'une thrombose. Les patients recevant du FIBRYGA doivent être surveillés afin de détecter tout signe ou symptôme de thrombose.

Populations particulières

Femmes enceintes: L'innocuité du FIBRYGA chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques comparatifs. Des études animales n'ont pas été menées afin d'évaluer les effets sur la reproduction, le développement de l'embryon ou du fœtus, l'évolution de la gestation et les développements périnatal et postnatal. Les bienfaits et les risques d'administrer FIBRYGA aux femmes enceintes devraient être attentivement évalués.

Femmes allaitantes: L'innocuité du FIBRYGA chez la femme allaitante n'a pas été établie par des essais cliniques. C'est pourquoi ce produit doit être utilisé avec la plus grande prudence chez les mères qui allaitent.

Surveillance et essais de laboratoire

Il est recommandé de déterminer le niveau de fibrinogènes chez un patient (par ex., l'évaluation du fibrinogène selon la méthode Clauss) au moyen d'une méthode appropriée avant et durant le traitement par FIBRYGA afin d'éviter le sous-dosage ou surdosage du produit.

EFFETS INDÉSIRABLES**Aperçu des effets indésirables du médicament**

Aucun effet indésirable grave n'a été constaté lors des études cliniques avec FIBRYGA jusqu'à présent. Les effets indésirables les plus graves qui peuvent être observés au cours du traitement par FIBRYGA sont des épisodes thromboemboliques ainsi que des réactions de type anaphylactique.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions très variables, la fréquence des effets indésirables relevés lors de ces essais ne peut pas être directement comparée à la fréquence de tels effets observée au cours d'essais cliniques relatifs à un autre médicament et peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique.

L'innocuité clinique de FIBRYGA a été évaluée dans le cadre de deux études portant sur 35 patients atteints d'afibrinogénémie congénitale, dont huit étaient âgés de 12 à 18 ans (Voir Partie II, ESSAIS CLINIQUES). La majorité des effets indésirables (EI) relevaient de cas isolés ; il s'agissait notamment de vomissements, de fièvre, de diarrhée, de céphalée, de rhinopharyngite et d'autres infections des voies respiratoires, ou de douleurs musculaires.

On a estimé que trois cas d'EI légers pouvaient être reliés à FIBRYGA, à savoir un cas de fièvre légère et deux cas de réaction cutanée légère, lesquels se sont tous dissipés. Quatre EI graves ont été signalés chez deux patients, et tenus pour être reliés, non pas au médicament à l'étude, mais à la maladie ou au traumatisme sous-jacent (douleur abdominale et hémorragie vaginale).

Effets indésirables du médicament déterminés après la commercialisation

Aucune donnée sur les effets indésirables du médicament après la commercialisation de FIBRYGA n'est disponible. Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation après l'autorisation d'autres produits contenant du concentré du fibrinogène. Ces réactions étant rapportées sur une base volontaire par un nombre inconnu de personnes, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence avec fiabilité ou d'établir une relation causale avec les produits du fibrinogène :

- Réactions allergiques/anaphylactiques: anaphylaxie, dyspnée, éruption cutanée, tachypnée, hypotension, état de choc et tachycardie;
- Cardiovasculaire: thromboembolie, embolie pulmonaire;
- Général: frissons, fièvre, nausées, vomissements.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune interaction médicamenteuse du fibrinogène humain avec d'autres médicaments ni de maladies concomitantes n'a été observée.

Interactions médicament-médicament

Ne pas mélanger FIBRYGA avec d'autres médicaments.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée avec des aliments.

Interactions médicament-herbes médicinales

Aucune interaction médicamenteuse n'a été observée avec des herbes médicinales.

Interaction médicament-mode de vie

Les effets de ce médicament sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Le dosage du FIBRYGA, la durée du dosage et la fréquence d'administration doivent être individualisés en fonction de l'étendue de l'hémorragie, des valeurs de laboratoire et de l'état clinique du patient.

Le taux (fonctionnel) du fibrinogène doit être déterminé afin de calculer le dosage individuel. De plus, la quantité et la fréquence d'administration chez un patient doivent être déterminées par la mesure régulière de la concentration plasmatique de fibrinogène et la surveillance constante de l'état clinique du patient, ainsi que par les autres thérapies de remplacement utilisées.

La concentration plasmatique cible suggérée du fibrinogène est de 100 mg/dl pour les saignements mineurs ou les interventions chirurgicales mineures et de 150 mg/dl pour les saignements majeurs ou les interventions chirurgicales majeures.

Dosage du FIBRYGA lorsque le taux de référence du fibrinogène est connu

Le dosage doit être calculé individuellement pour chaque patient selon la concentration plasmatique cible de fibrinogène établie en fonction du type de saignement, de la concentration plasmatique de fibrinogène mesurée et du poids corporel, au moyen de la formule suivante :

$$\text{Dose (mg/kg de poids corporel)} = \frac{[\text{Concentration cible (mg/dl)} - \text{Concentration mesurée (mg/dl)}]}{1,8 \text{ (mg/dl par mg/kg de poids corporel)}}$$

Dosage du FIBRYGA lorsque le taux de référence du fibrinogène n'est pas connu

Si le taux de fibrinogène du patient n'est pas connu, la dose suggérée est de 60 mg par kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse.

La surveillance du taux de fibrinogène du patient est suggérée lors du traitement par FIBRYGA.

Administration

Par voie intraveineuse uniquement. Avant l'administration, permettre à FIBRYGA d'atteindre la température ambiante.

Ne pas utiliser de solutions troubles ou présentant des dépôts.

Reconstitution:

Taille du flacon	Volume de l'eau pour injection (EPI) à ajouter au flacon	Volume approximative disponible	Concentration nominale par ml
1 g	50 ml	50 ml	20 mg

1. Réchauffez la poudre ainsi que l'EPI dans des flacons fermés jusqu'à ce qu'elles atteignent la température ambiante. Cette température doit être maintenue pendant la reconstitution. Si vous réchauffez la poudre et l'EPI au moyen d'un bain-marie, évitez que l'eau vienne en contact avec les bouchons en caoutchouc et les capuchons des flacons. La température du bain-marie ne doit pas dépasser +37°C (98°F).
2. Enlevez le capuchon du flacon de concentré (FIBRYGA) et de l'EPI pour révéler le centre du bouchon en caoutchouc pour flacon de perfusion. Nettoyez le bouchon en caoutchouc avec un tampon alcoolisé puis laissez-le sécher.
3. Enlevez le couvercle de l'emballage extérieur du dispositif de transfert Octajet. Pour préserver la stérilité, maintenez le dispositif Octajet dans l'emballage extérieur

transparent.

4. Prenez le dispositif Octajet dans son emballage et retournez-le au-dessus du flacon de concentré (FIBRYGA). Placez le dispositif alors qu'il se trouve dans l'emballage extérieur sur le centre du flacon de FIBRYGA jusqu'à ce que les attaches du perforateur du produit (incolores) soient verrouillées. Tout en tenant le flacon de concentré, retirez soigneusement l'emballage extérieur du dispositif Octajet, en veillant à ne pas toucher le perforateur pour eau (bleu) et maintenez le dispositif Octajet fermement attaché au flacon de concentré. (Fig. 1)
5. En tenant le flacon de concentré (FIBRYGA) fermement sur une surface plane, retournez le flacon d'EPI et placez-le au centre du perforateur pour eau. Poussez la canule en plastique bleue de l'Octajet fermement au travers du bouchon en caoutchouc du flacon d'EPI. (Fig. 2)



Fig. 1



Fig. 2

6. Retirez l'anneau d'écartement (Fig. 3) et poussez le flacon d'EPI vers le bas (Fig. 4). L'EPI s'écoulera dans le flacon de concentré (FIBRYGA).



Fig. 3

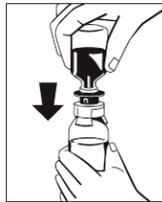


Fig. 4

7. Lorsque le transfert de l'EPI est terminé, faites tourner délicatement le contenu du flacon jusqu'à ce que la poudre soit entièrement dissoute. Ne remuez pas le flacon pour éviter la formation de mousse. La poudre doit totalement se dissoudre en l'espace de cinq minutes. La dissolution de la poudre ne doit pas prendre plus de 30 minutes.
8. Tournez le connecteur bleu du flacon d'EPI (dans les deux sens) afin de réunir les indicateurs de position et retirez le flacon d'EPI avec le perforateur pour eau. (Fig. 5)

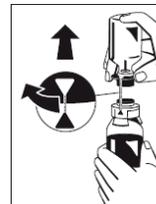


Fig. 5

9. Placez le filtre fourni sur le Luer Lock restant du flacon de concentré (Fig. 6) et prélevez la solution dans la seringue par l'entremise du filtre. (Fig. 7, 8)

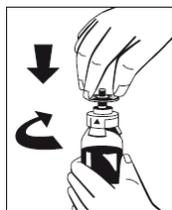


Fig. 6

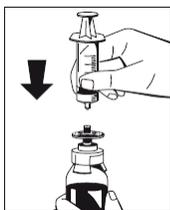


Fig. 7

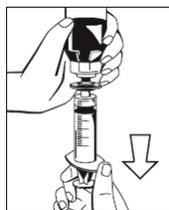


Fig. 8

10. Enlevez la seringue pleine du filtre et jetez le flacon vide.

FIBRYGA doit être administré lentement par voie intraveineuse, selon un débit maximal recommandé de 5 ml par minute.

Tout produit médical non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Précautions

Ne pas mélanger FIBRYGA avec d'autres médicaments. Utiliser une voie intraveineuse séparée pour l'injection. Ne pas utiliser le produit après la date d'expiration.

SURDOSAGE

Aucun surdosage n'a été rapporté.

En cas de surdosage médicamenteux, communiquez avec votre centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le fibrinogène (facteur I) est une protéine plasmatique soluble qui, durant le processus de coagulation, est convertie en fibrine, l'un des éléments-clés du caillot sanguin. Le fibrinogène est un hétérohexamère ayant un poids moléculaire de 340 kDa et composé de deux ensembles de chaînes polypeptidiques *Aalpha*, *Bbeta* et *gamma*.

À la suite de l'activation de la coagulation et de la génération de thrombine, le fibrinogène est clivé par la thrombine à des sites précis sur les chaînes *Aalpha* et *Bbeta* afin de retirer le fibrinopeptide A (FPA) et le fibrinopeptide B (FPB). L'élimination du FPA et du FPB expose les sites de liaison du fibrinogène et mène à la formation de monomères de fibrine qui subissent par la suite la polymérisation de la fibrine. La fibrine résultante est stabilisée en présence d'ions calcium et par l'activation du facteur XIII. L'activation du facteur XIII agit sur la fibrine pour former des réticulations entre les polymères de la fibrine et rend le caillot de fibrine plus résistant à la fibrinolyse. Le produit de la cascade de la coagulation consiste en la fibrine réticulée qui

stabilise le clou plaquettaire primaire et atteint une hémostase secondaire.

Propriétés pharmacodynamiques

L'administration de FIBRYGA provoque une augmentation du taux de fibrinogène plasmatique et peut temporairement corriger l'anomalie de la coagulation chez les patients qui présentent une déficience congénitale en fibrinogène.

Propriétés pharmacocinétiques

Une étude croisée ouverte, prospective, randomisée, contrôlée, à deux groupes a été menée chez 22 patients atteints d'une déficience en fibrinogène congénital (afibrinogénémie), dont l'âge variait de 12 à 53 ans (6 adolescents et 16 adultes). Dans le cadre de cette étude croisée, ces résultats ont été comparés aux mêmes paramètres d'un autre concentré de fibrinogène (RiaSTAP^{MD}) disponible au Canada chez les mêmes sujets. Chaque sujet a reçu une dose unique intraveineuse de 70 mg/kg de FIBRYGA et du médicament de comparaison. Des échantillons de sang ont été prélevés chez les patients afin de déterminer l'activité du fibrinogène au début du traitement et jusqu'à 14 jours après la perfusion. Les paramètres pharmacocinétiques sont résumés dans le tableau 1. Les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe normalisée (critère d'évaluation principal) relative à l'activité fibrinogénique après l'administration de FIBRYGA étaient significativement plus élevées qu'après l'administration de RiaSTAP^{MD}.

Aucune différence statistique pertinente n'a été observée entre l'activité du fibrinogène chez les hommes et les femmes. Dans le cadre de l'analyse conforme au protocole, les patients de moins de 18 ans (n=5) présentaient de petites différences, notamment une durée de demi-vie plus courte que chez les adultes. Le nombre de sujets de moins de 18 ans de cette étude limite les interprétations statistiques.

La récupération in vivo (RIV) progressive a été déterminée à partir des concentrations plasmatiques obtenues jusqu'à 4 heures après la perfusion. La RIV progressive moyenne pour FIBRYGA s'établissait à une augmentation de 1,8 mg/dl par mg/kg. La RIV moyenne indique qu'une dose de 70 mg/kg fera augmenter la concentration plasmatique de fibrinogène chez les patients d'environ 125 mg/dl.

Tableau 1: Paramètres pharmacocinétiques (n=21) pour l'activité du fibrinogène				
Paramètres	Activité de FIBRYGA Valeurs moyennes ± ET (fourchette)	Activité de RiaSTAP^{MD} Valeurs moyennes ± ET (fourchette)	Ratio des moyennes géométriques (%)*	Ratio des moyennes selon un IC de 90 %*†
Demi-vie [h]	75,9 ± 23,8 (40,0-157,0)	69,4 ± 16,0 (48,6-101,9)	108,0	95,4; 122,4
C _{max} [mg/dl]	139,0 ± 36,9 (83,0-216,0)	126,5 ± 30,9 (85,0-199,0)	109,1	102,3; 116,2
ASC _{norm}	1,62 ± 0,45 (0,85-2,51)	1,38 ± 0,47 (0,76-2,46)	119,6	111,7; 128,1
Clairance [ml/h/kg]	0,67 ± 0,20 (0,40-1,17)	0,80 ± 0,26 (0,41-1,31)	83,6	78,1; 89,5
Temps de persistance moyen [h]	106,3 ± 30,9 (58,7-205,5)	99,0 ± 20,8 (72,4-141,2)	106,1	94,4; 119,2
Volume de distribution à l'état d'équilibre [ml/kg]	70,2 ± 29,9 (36,9-149,1)	76,6 ± 19,6 (47,9-113,7)	88,6	79,1; 99,4

* Moyenne géométrique dérivée du modèle d'analyse de la variance des valeurs transformées en logarithme. † Non corrigé pour tenir compte de la multiplicité.

C_{max} = concentration plasmatique maximale; ASC_{norm} = aire sous la courbe normalisée en fonction de la dose administrée; ET = écart-type.

Absorption: Puisque FIBRYGA est administré par voie intraveineuse, le produit est disponible immédiatement. La biodisponibilité est proportionnelle à la dose administrée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

FIBRYGA peut être conservé à une température comprise entre +2 °C et +25 °C pendant 36 mois à compter de la date de fabrication. Ne pas utiliser le produit après la date d'expiration.

FIBRYGA ne contient aucun agent de conservation. La stabilité de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à + 25°C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/de reconstitution empêche le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les périodes de temps et les conditions d'entreposage en cours d'utilisation sont la responsabilité de l'utilisateur. Jeter les flacons partiellement utilisés.

Ne pas congeler. Ne pas exposer à la lumière. Conserver dans un endroit sécuritaire hors de la portée et de la vue des enfants.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il convient d'inspecter l'aspect du FIBRYGA pour détecter la présence de particules et une éventuelle décoloration préalablement à son administration. Ne pas utiliser de solutions non homogènes ou présentant un dépôt. Jeter toute fraction résiduelle. FIBRYGA doit être amené à la température ambiante ou corporelle avant utilisation.

Éliminer tout produit inutilisé ou déchet selon les exigences locales en matière de produits sanguins.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

FIBRYGA est fourni dans un flacon à usage unique contenant une quantité indiquée sur l'étiquette de fibrinogène fonctionnellement actif. Les composants utilisés pour le conditionnement du FIBRYGA ne contiennent pas de latex. FIBRYGA est une poudre à diluer pour obtention d'une solution injectable par voie intraveineuse/pour perfusion.

Les formes posologiques suivantes sont disponibles : 1 g

Nature et contenu du récipient

Chaque flacon de FIBRYGA reconstitué contient 1 g d'ingrédients actifs du fibrinogène humain. Chaque paquet contient un flacon en verre de FIBRYGA, un dispositif de transfert (Octajet), un filtre à particules et la notice.

Composition :

Fibrinogène humain	1 g
Chlorure de sodium	300 mg
Citrate de sodium dihydraté	75 mg
Glycine	500 mg
L-arginine chlorhydrate	500 mg

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Désignation : FIBRYGA^{MD}

Nom chimique : Fibrinogène humain

Formule moléculaire et masse moléculaire : 340 kD

Formule structurelle : sans objet

Propriétés physico-chimiques : Le fibrinogène est une glycoprotéine plasmatique soluble d'environ 340 kD. La protéine est un hétérohexamère et composée de trois paires de polypeptides, notamment deux chaînes A α -, deux chaînes B β - et deux chaînes γ -.

Caractéristiques du produit

FIBRYGA (fibrinogène [humain], 1 g/flacon) est une préparation lyophilisée stérile composée de fibrinogène hautement purifié dérivé du plasma humain. Il est préparé à partir de grands bassins de plasma humain à la suite d'une série d'étapes de précipitation, de filtration et de chromatographie. L'inactivation et l'élimination des agents pathogènes sont effectuées au moyen d'une méthode solvant/détergent (S/D) et d'une nanofiltration (20 nm).

Sécurité pathogénique

La sécurité pathogénique du FIBRYGA s'appuie sur des étapes spécifiques, plus particulièrement au moyen d'un traitement au solvant/détergent qui permet d'inactiver les virus enveloppés, comme le VIH, les virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC), ainsi que d'une nanofiltration (20 nm) qui permet d'éliminer des virus enveloppés et non enveloppés comme le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19. De plus, la nanofiltration élimine la protéine infectieuse du prion potentiellement présente d'un agent expérimental de l'encéphalopathie spongiforme transmissible (EST), considéré comme un modèle prudent pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) et sa forme variante (vMCJ).

ESSAIS CLINIQUES

Étude pharmacocinétique et de l'activité fonctionnelle

Une étude croisée ouverte, prospective, randomisée, contrôlée, à deux groupes a été menée chez 22 patients atteints d'une déficience en fibrinogène congénitale (afibrinogénémie), dont l'âge variait de 12 à 53 ans (6 adolescents et 16 adultes). Dans le cadre de cette étude croisée, ces

résultats ont été comparés aux mêmes paramètres d'un autre concentré de fibrinogène (RiaSTAP^{MD}) disponible au Canada chez les mêmes sujets. Chaque sujet a reçu une dose unique intraveineuse de 70 mg/kg de FIBRYGA et du médicament de comparaison. Des échantillons de sang ont été prélevés chez les patients afin de déterminer l'activité du fibrinogène au début du traitement et jusqu'à 14 jours après la perfusion.

L'étude pharmacocinétique a évalué la pharmacocinétique à dose unique (voir Partie I, Mode d'action et pharmacologie clinique, Propriétés pharmacocinétiques) et la fermeté maximale du caillot (FMC) chez les sujets atteints d'afibrinogénémie. La FMC a été déterminée par thromboélastométrie (ROTEM^{MD}) et mesurée afin de démontrer l'activité fonctionnelle du fibrinogène de remplacement.

Pour chaque sujet, la FMC a été déterminée avant (référence) et une heure après l'administration d'une dose unique de FIBRYGA. La variation moyenne depuis la période avant la perfusion jusqu'à une heure après la perfusion était de 9,68 mm (IC de 95 % : 8,37; 10,99) et de 10,00 mm (IC de 95 % : 8,07; 11,93) après l'administration de FIBRYGA ou de RiaSTAP^{MD}, respectivement.

Étude sur l'innocuité et l'efficacité

Une analyse intérimaire prévue d'une étude de phase III continue, prospective, ouverte, non contrôlée, multicentrique a été menée chez 13 patients atteints d'une déficience en fibrinogène congénitale (afibrinogénémie), dont l'âge variait de 13 à 53 ans (2 adolescents et 11 adultes). Onze patients ont été traités à la demande pour 23 épisodes de saignement (ES) et 4 patients ont subi quatre interventions chirurgicales. Des 23 ES, 16 (69,6 %) étaient spontanés et sept (30,4 %) étaient traumatiques. De plus, tous ces ES étaient mineurs.

Pour le traitement du premier ES, les patients ont reçu une dose médiane de FIBRYGA de 58,8 mg/kg (moyenne ± écart-type [ET] 53,7 ± 14,3; fourchette de 33,9-71,4 mg/kg) par perfusion. Le nombre médian de perfusions requises pour arrêter un ES était de 1. Deux (8,7 %) ES ont nécessité deux perfusions (il s'agissait des premiers ES chez deux patients). Aucun ES n'a nécessité plus de deux perfusions. La dose moyenne de FIBRYGA par perfusion pour le traitement des 23 ES était de 57,5 mg/kg.

Tous les épisodes de saignement traités et les interventions chirurgicales ont été une réussite (cote d'efficacité bonne ou excellente), comme évaluée par un comité d'évaluation indépendant utilisant un système de notation objectif.

L'efficacité de FIBRYGA pour la prophylaxie chirurgicale a été évaluée dans le cadre de 4 interventions chirurgicales chez 4 patients ; 3 interventions chirurgicales ont été classées comme étant mineures et 1 majeure (énucléation de l'œil avec reconstruction de la cavité orbitaire). La dose de charge médiane (fourchette) de FIBRYGA administrée pour toutes les interventions chirurgicales était de 70 mg/kg (65,79-102,56 mg/kg). Une intervention chirurgicale mineure a nécessité 2 perfusions postopératoires et l'intervention chirurgicale majeure en a nécessité 7 en vertu des recommandations du protocole connexes à l'activité du fibrinogène. La dose médiane (fourchette) de FIBRYGA administrée après les interventions chirurgicales était de 20,50 mg/kg (12,82-34,09 mg/kg). Le taux de réussite général (cote d'efficacité bonne ou excellente) était de

100 %, comme évalué par un comité d'évaluation indépendant utilisant un système de notation objectif.

La fermeté maximale du caillot (FMC) a été déterminée avant (référence) et une heure après la première perfusion de FIBRYGA pour le traitement des 11 premiers épisodes de saignement pour chacun des 11 patients. La variation moyenne de la FMC observée depuis la référence jusqu'à 1 heure après la première perfusion de FIBRYGA était de 6,4 mm (IC de 95 % : 4,55 ; 8,17).

Aucun événement indésirable grave, aucune mortalité, aucune thromboembolie, aucune réaction allergique ni aucune réaction d'hypersensibilité n'a été signalé. Deux patients présentaient des inhibiteurs au fibrinogène avant la première perfusion (anticorps antifibrinogènes préexistants), et aucun patient n'a développé le nouvel inhibiteur au cours des études.

TOXICOLOGIE

Toxicité par administration unique

Deux études de toxicité par administration unique conformes aux BPL ont été menées avec FIBRYGA à des doses allant jusqu'à 500 mg/kg de poids corporel chez le rat et pouvant atteindre 1 000 mg/kg de poids corporel chez la souris. Dans le cadre des deux études, on n'a observé aucune mortalité, aucun signe clinique connexe au produit faisant l'objet de l'étude et aucun résultat macroscopique.

Toxicité par administration répétée

Les essais de toxicité par administration répétée chez les animaux avec des préparations de protéines humaines ne peuvent pas être réalisés car ils entraîneraient l'induction d'anticorps ainsi que des interférences avec les anticorps. Par conséquent, aucune étude n'a été menée avec FIBRYGA.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude n'a été effectuée avec FIBRYGA.

Tolérance locale

La tolérance locale du FIBRYGA a fait l'objet de deux études après une administration par voie intraveineuse, intra-artérielle et paraveineuse chez le lapin. Les animaux ont été observés pendant 96 heures puis sacrifiés pour la réalisation d'un examen histologique aux sites d'injection.

FIBRYGA était bien toléré. De plus, aucun changement général ou local important et aucun résultat histologique visible n'a été observé.

Mutagenicité et cancérogénicité

Aucune étude n'a été effectuée avec FIBRYGA.

**VEUILLEZ LIRE CETTE NOTICE POUR GARANTIR L'EFFICACITÉ ET
L'INNOCUITÉ DE VOTRE MÉDICAMENT****RENSEIGNEMENTS SUR LA MÉDICATION DU PATIENT****FIBRYGA^{MD}
Concentré de fibrinogène (humain)**

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre FIBRYGA puis à chaque renouvellement. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne fournit donc pas tous les renseignements sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il existe de nouvelles informations concernant FIBRYGA.

Raisons d'utiliser FIBRYGA:

FIBRYGA est indiqué pour le traitement d'épisodes de saignement aigus et la prophylaxie périopératoire chez les enfants et les adultes atteints d'afibrinogénémie ou d'hypofibrinogénémie congénitale.

Comment agit FIBRYGA?

FIBRYGA est un fibrinogène humain présent sous la forme d'une poudre à diluer pour obtention d'une solution injectable par voie intraveineuse (c.-à-d., pour perfusion dans une veine). Le fibrinogène est un constituant normal du sang humain et stimule la coagulation du sang de votre corps. Des doses adéquates de FIBRYGA peuvent permettre de normaliser des concentrations inhabituellement basses de fibrinogène à des niveaux nécessaires pour contrôler les saignements.

Que contient FIBRYGA?

Ingrédient médicinaux: Fibrinogène (humain)

Ingrédients non médicinaux: Chlorure de sodium, citrate de sodium dihydraté, glycine, L-arginine chlorhydrate

FIBRYGA est disponible dans les formes posologiques suivantes:

FIBRYGA est une poudre pour solution pour perfusion intraveineuse présente dans les formes posologiques suivantes: 1 g

Ne pas utiliser FIBRYGA si:

- vous êtes allergique au fibrinogène humain ou à l'un des autres ingrédients de FIBRYGA;
- vous avez déjà subi des réactions allergiques à FIBRYGA .

Pour éviter les effets secondaires et garantir une utilisation conforme, communiquez avec un professionnel de la santé avant de prendre FIBRYGA. Signalez-lui vos éventuels problèmes de santé, y compris:

- Réactions allergiques (par ex., rougeurs, éruption cutanée, démangeaisons, diminution de la pression artérielle, difficultés respiratoires)
- Général (par ex., frissons, fièvre, nausées, vomissements)

Si vous prenez des médicaments, y compris des produits médicamenteux, des vitamines, des minéraux, des suppléments naturels ou des produits de médecines douces, dites-le à votre médecin.

Interactions possibles avec FIBRYGA:

Ne pas mélanger FIBRYGA avec d'autres produits.

Comment utiliser FIBRYGA:

FIBRYGA est injecté dans une veine. Le produit ne doit pas être utilisé s'il est trouble ou s'il fuit. Il doit être amené à la température ambiante ou corporelle avant utilisation. Éliminez toute solution restante après utilisation. N'utilisez pas le produit après sa date de péremption (imprimée sur le flacon).

Dose habituelle:

Votre médecin déterminera la ou les doses de FIBRYGA. La dose et la posologie thérapeutique dépendent de l'indication et peuvent devoir être modifiées en fonction des besoins de chaque patient. Les doses peuvent être ajustées dans le temps afin d'obtenir la réponse clinique et les concentrations plasmatiques de fibrinogène désirées.

Surdose:

Aucun surdosage avec des produits de fibrinogène humain n'a été rapporté.

Si vous pensez avoir pris trop de FIBRYGA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets indésirables éventuels liés à la prise de FIBRYGA?

- Les effets indésirables suivants ont été observés lors des études effectuées avec FIBRYGA : un cas de fièvre légère et deux cas de réaction cutanée légère.

Les effets indésirables suivants ont été observés pour d'autres produits de fibrinogène et peuvent également se produire après l'administration de FIBRYGA:

- Réactions allergiques/anaphylactiques: anaphylaxie, dyspnée, éruption cutanée, tachypnée, hypotension, état de choc et tachycardie;

- Cardiovasculaire: thromboembolie, embolie pulmonaire;
- Général: frissons, fièvre, nausées, vomissements.

Si un ou plusieurs des symptômes mentionnés ci-dessus se manifestent, s'ils sont graves ou s'ils vous inquiètent, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Cette liste d'effets secondaires éventuels pendant la prise de FIBRYGA n'est pas exhaustive. Pour tout effet indésirable inattendu ressenti lors de la prise de FIBRYGA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous remarquez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas listé ici ou qui s'aggrave au point d'interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

En signalant les effets secondaires graves et inattendus à Santé Canada, vous contribuez à améliorer l'innocuité des médicaments des Canadiens. Votre déclaration peut contribuer à identifier de nouveaux effets secondaires et à modifier les informations sur la sécurité du médicament.

Trois possibilités pour effectuer votre déclaration :

- en ligne à MedEffect;
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- en remplissant un formulaire de déclaration d'effets secondaires chez les patients et en l'envoyant par:

- télécopieur au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
- la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Direction des produits de santé commercialisés
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes affranchies et le formulaire de déclaration d'effets secondaires chez les patients sont disponibles à l'adresse MedEffect.

REMARQUE: Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur le traitement de vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation:

À conserver au réfrigérateur (entre +2°C et +25°C) pendant 36 mois au maximum.

Ne pas congeler. Ne pas exposer le médicament à la lumière. Éliminer toute solution restante après utilisation. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption.

Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez davantage d'informations sur FIBRYGA:

- Parlez-en à votre professionnel de la santé

1.3.1 - Product Monograph

- Consultez la monographie de produit intégrale préparée à l'attention des professionnels de la santé et incluant les présentes informations sur la médication du patient en vous rendant sur le site Web de Santé Canada; le site Web du fabricant <http://www.octapharma.ca> ou en appelant le 1-888-438-0488.

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H a rédigé ce dépliant.

Dernière révision <21 mars 2018>