

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Fibryga 1 g. Pó e solvente para solução injetável ou para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Fibrinogénio humano.

Cada frasco de Fibryga contém 1 g de fibrinogénio humano. Após a reconstituição com 50 ml de água para injetáveis, Fibryga contém aproximadamente 20 mg/ml de fibrinogénio humano.

O teor em proteína coagulável é determinado pelo ensaio descrito na Farmacopeia Europeia (Farm. Eur.) para o fibrinogénio humano.

Produzido a partir de plasma de dadores humanos.

Excipientes com efeito conhecido: sódio até 132 mg (5,8 mmol) por frasco.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável ou para perfusão.

O pó é branco ou amarelo pálido e higroscópico, aparecendo também como uma massa friável.

O solvente é um líquido transparente e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de episódios hemorrágicos e profilaxia no período perioperatório em doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita com tendência hemorrágica.

Como terapia complementar ao tratamento da hemorragia grave não controlada em doentes com hipofibrinogenemia adquirida no decurso de intervenções cirúrgicas.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a vigilância de um médico experiente no tratamento de coagulopatias.

Posologia

A dosagem e a duração da terapêutica de substituição dependem da gravidade da patologia, da localização e da extensão da hemorragia e do estado clínico do doente.

Para calcular a posologia individual é necessário determinar a concentração de fibrinogénio (funcional). A dose e a frequência de administração devem ser determinadas individualmente para cada doente através da determinação regular da concentração plasmática de fibrinogénio e da monitorização contínua tanto do estado clínico do doente como de outras terapêuticas de substituição

utilizadas.

Em caso de grande intervenção cirúrgica, é essencial monitorizar com precisão a terapêutica de substituição por meio de ensaios de coagulação.

1. Profilaxia em doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita e tendência hemorrágica conhecida.

Para evitar hemorragias abundantes durante os procedimentos cirúrgicos, recomenda-se o tratamento profilático para aumentar e manter as concentrações de fibrinogénio em 1 g/l até que a hemóstase esteja garantida e acima de 0,5 g/l até que a ferida esteja totalmente cicatrizada.

Em caso de procedimento cirúrgico ou tratamento de episódio hemorrágico, a dose deve ser calculada da seguinte forma:

$$\text{Dose (mg/kg peso corporal)} = \frac{[\text{concentração alvo (g/l)} - \text{concentração determinada (g/l)}]}{0,018 \text{ (g/l por mg/kg peso corporal)}}$$

A posologia subsequente (doses e frequência das injeções) deve ser adaptada consoante o estado clínico do doente e os resultados das análises clínicas.

A semivida biológica do fibrinogénio é de 3 a 4 dias. Assim, na ausência de consumo, não é habitualmente necessário o tratamento repetido com fibrinogénio humano. Dada a acumulação que ocorre em caso de administração repetida no uso profilático, a dose e a frequência devem ser determinadas para cada doente segundo os objetivos terapêuticos do médico.

População pediátrica

Em caso de procedimento cirúrgico ou tratamento de um episódio hemorrágico, a dose em adolescentes deve ser calculada de acordo com a fórmula descrita acima para os adultos, enquanto a dose em crianças com idade <12 anos deve ser calculada conforme se segue:

$$\text{Dose (mg/kg de peso corporal)} = \frac{[\text{nível alvo (g/l)} - \text{nível medido (g/l)}]}{0,014 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$$

A posologia subsequente deve ser adaptada com base no estado clínico do doente e nos resultados das análises laboratoriais.

Doentes idosos

Os estudos clínicos de Fibryga não incluíram doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Não existem dados conclusivos sobre se a resposta no doente idoso é diferente ou não da resposta nos doentes mais jovens.

2. Tratamento da hemorragia

Hemorragia em doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita

Os episódios hemorrágicos devem ser tratados de acordo com as fórmulas acima para adultos/adolescentes e crianças, respetivamente, de modo a atingir-se uma concentração de fibrinogénio plasmático de 1 g/l. Esta concentração deve manter-se até que a hemóstase esteja assegurada.

Hemorragia em doentes com deficiência de fibrinogénio adquirida

Adultos

Geralmente, são inicialmente administrados 1-2 g com perfusões subsequentes, quando necessário. No caso de hemorragia grave, p. ex. em cirurgia de grande porte, podem ser necessárias quantidades maiores (4-8 g) de fibrinogénio.

População pediátrica

A dose deve ser determinada de acordo com o peso corporal e a necessidade clínica mas é habitualmente de 20-30 mg/kg.

Modo de administração

Perfusão ou injeção intravenosa.

Fibryga deve ser administrado lentamente, por via intravenosa. A velocidade máxima recomendada é de 5 ml por minuto para doentes com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congénita e com uma velocidade máxima recomendada de 10 ml por minuto para doentes com deficiência de fibrinogénio adquirida.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade de medicamentos biológicos, o nome do medicamento e o número do lote do medicamento administrado devem ser registados de forma inequívoca.

Tromboembolismo

Há risco de trombose quando os doentes com deficiência congénita ou adquirida são tratados com fibrinogénio humano, sobretudo em doses elevadas ou repetidas. Os doentes que recebem fibrinogénio humano devem ser vigiados de perto para verificar se surgem sinais ou sintomas de trombose.

Nos doentes com antecedentes de doença coronária ou enfarte do miocárdio, doença hepática, no peri ou pós-operatório, em recém-nascidos ou em risco de sofrer episódios tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada, há que ponderar os potenciais benefícios do tratamento com fibrinogénio humano face ao risco de complicações tromboembólicas. Além disso, há que ter precaução e uma monitorização apertada.

A hipofibrinogenemia adquirida está associada a concentrações baixas no plasma de todos os fatores de coagulação (não apenas de fibrinogénio) e inibidores e deve por isso ser considerado o tratamento com medicamentos derivados do plasma que contenham fatores de coagulação. É necessária uma monitorização cuidadosa do sistema de coagulação.

Reações alérgicas ou de tipo anafilático

Caso ocorram reações alérgicas ou de tipo anafilático, a injeção/perfusão deve ser interrompida de imediato. Em caso de choque anafilático, deve ser implementado o tratamento médico normal para estas situações.

Teor de sódio

O medicamento contém até 132 mg de sódio por frasco, equivalente a 6,6% da dose máxima diária recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto. Para ser tomado em consideração nos doentes com dieta em sódio controlada.

Segurança contra vírus

As medidas convencionais para a prevenção de infeções resultantes do uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou de plasma humano incluem a seleção dos dadores, o rastreio de marcadores específicos de infeção em cada doação e nos pools de plasma, e a inclusão de passos de fabrico eficazes na inativação/remoção de vírus. Não obstante, quando se administram medicamentos preparados a partir de sangue ou de plasma humano, não é possível excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos. Isto aplica-se também a vírus e outros agentes patogénicos

desconhecidos ou emergentes.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com invólucro como VIH, VHB e VHC e para o vírus sem invólucro VHA. As medidas tomadas podem ser insuficientes contra vírus sem invólucro, tais como o parvovírus B19. A infecção por parvovírus B19 pode ser grave para as grávidas (infecção fetal) e para as pessoas com imunodeficiência ou aumento da eritropoiese (p. ex., anemia hemolítica).

Deve ser considerada a vacinação apropriada (hepatite A e B) dos doentes que recebem regular ou repetidamente produtos derivados do plasma humano.

Imunogenicidade

Nas terapêuticas de substituição com fatores de coagulação em outras deficiências congénitas observaram-se reações por anticorpos. Atualmente, não existe informação para o fibrinogénio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não se conhecem quaisquer interações do fibrinogénio humano com outros medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança de utilização de Fibryga na gravidez humana não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. A experiência clínica com medicamentos com fibrinogénio no tratamento de complicações obstétricas sugere não ser expectável a ocorrência de efeitos nefastos durante a gravidez ou para a saúde do feto ou do recém-nascido. Não foram realizados estudos de reprodução em animais com Fibryga (ver secção 5.3). A substância ativa é de origem humana e por isso é catabolizada da mesma forma que as proteínas do próprio doente. Não é de esperar que os constituintes fisiológicos do sangue humano induzam efeitos adversos na reprodução ou no feto.

O benefício da administração de Fibryga durante a gravidez deve ser avaliado tendo em consideração que existe a experiência clínica com concentrados de fibrinogénio, mas faltam dados de ensaios clínicos controlados.

Amamentação

Desconhece-se se Fibryga é excretado no leite humano. Contudo, devido à natureza da substância, não se antecipam efeitos sobre o recém-nascido/lactente.

A decisão sobre a adequação da terapêutica com Fibryga durante o aleitamento deve ser tomada ponderando os benefícios do aleitamento para a criança e os benefícios terapêuticos para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Fibryga não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Para este medicamento, não existem dados robustos provenientes de ensaios clínicos sobre a frequência de reações adversas.

Foram notificadas as seguintes reações adversas em estudos clínicos: pirexia, erupção medicamentosa, flebite e trombose.

Foram notificadas as seguintes reações adversas relativamente a Fibryga e a outros concentrados de

fibrinogénio:

Classes de sistemas de órgãos (SOC) padrão do MedDRA	Efeitos indesejáveis	Frequência*
Doenças do sistema imunitário	Reações alérgicas ou de tipo anafilático Reações cutâneas	Desconhecida
Vasculopatias	Episódios tromboembólicos (incluindo enfarte do miocárdio e embolia pulmonar) (ver secção 4.4) Tromboflebite	Desconhecida
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Aumento da temperatura corporal (pirexia)	Desconhecida

*Frequência desconhecida por impossibilidade de cálculo a partir dos dados disponíveis. Pirexia ligeira e reações cutâneas foram ocorrências isoladas durante os estudos clínicos. Reações alérgicas ou de tipo anafilático, episódios tromboembólicos (incluindo enfarte do miocárdio e embolia pulmonar) e tromboflebitas são efeitos de classe.

As informações de segurança sobre os agentes transmissíveis podem ser consultadas na secção 4.4.

População pediátrica:

Foram incluídos vinte e seis doentes, dos 1 a <18 anos de idade, na análise de segurança na deficiência de fibrinogénio congénita, dos quais 12 adolescentes dos 12 a <18 anos de idade, 8 crianças dos 6 a <12 anos de idade e 6 crianças dos 1 a <6 anos de idade.

O perfil geral de segurança não difere entre adultos, adolescentes e crianças.

Não existem dados sobre o uso de Fibryga em doentes pediátricos com deficiência de fibrinogénio adquirida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

De modo a evitar a sobredosagem, recomenda-se a monitorização regular da concentração plasmática de fibrinogénio durante a terapêutica (ver 4.2).

O risco de ocorrência de complicações tromboembólicas aumenta em caso de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.4.2 – Sangue. Anti-hemorrágicos. Hemostáticos. Fibrinogénio, código ATC: B02BB01

O fibrinogénio humano, (fator I da coagulação), na presença de trombina, do fator XIII da coagulação ativado (FXIIIa) e de iões de cálcio, é convertido num coágulo hemostático de fibrina tridimensional, estável e elástico.

A administração de fibrinogénio humano provoca um aumento da concentração plasmática de fibrinogénio, que pode corrigir temporariamente o defeito de coagulação dos doentes com deficiência deste fator.

Um estudo farmacocinético de fase 2 (FORMA-01), aberto, prospetivo, aleatório, controlado, com dois braços e cruzado, de dose única, realizado em 22 doentes com deficiência de fibrinogénio congénita (afibrinogenemia) (ver secção 5.2), avaliou também a firmeza máxima do coágulo (FMC) como marcador intermédio da eficácia hemostática. A FMC foi determinada por testes de tromboelastometria (ROTEM). Em cada doente, a FMC foi determinada antes (valor basal) e uma hora depois da administração de uma dose única de Fibryga. Os valores de FMC foram significativamente mais elevados após a administração de Fibryga do que os valores basais (ver tabela abaixo).

Tabela 1: Firmeza máxima do coágulo FMC [mm] (população ITT) n = 22

Momento	Média ± DP	Mediana (intervalo)
Pré-perfusão	0 ± 0	0 (0-0)
1 hora após a perfusão	9,7 ± 3,0	10,0 (4.0-16.0)
Variação média (análise principal)*	9,7 ± 3,0	10,0 (4.0-16.0)

FMC = firmeza máxima do coágulo; ITT = intenção de tratar

*p <0,0001 (intervalo de confiança a 95%: 8,37; 10,99)

Foi realizado um estudo de fase 3, prospetivo, aberto, não controlado e multicêntrico (FORMA-02), com 25 doentes com deficiência de fibrinogénio congénita (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) e idades compreendidas entre os 12 e os 54 anos (6 adolescentes, 19 adultos). Este estudo incluiu o tratamento de 89 episódios hemorrágicos e 12 intervenções cirúrgicas. Verificou-se uma variação significativa face ao valor basal da FMC determinada por ROTEM e das concentrações plasmáticas de fibrinogénio. A dose mediana de Fibryga por perfusão para o tratamento de episódios hemorrágicos foi de 57,5 mg/kg e a dose mediana total foi de 59,4 mg/kg. A dose mediana total de Fibryga por cirurgia foi de 85,8 mg/kg. A eficácia hemostática global foi considerada bem-sucedida (eficácia classificada como boa ou excelente) para 98,9% dos episódios hemorrágicos tratados e para 100% das cirurgias, por uma comissão de adjudicação independente recorrendo a um sistema objetivo de aferição.

Foi realizado outro estudo de fase 3, prospetivo, aberto, não controlado e multicêntrico (FORMA-04), com 14 crianças com deficiência de fibrinogénio congénita (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia), com idades compreendidas entre os 1 e os 10 anos (6 com <6 anos de idade e 8 entre os 6 e <12 anos de idade). Este estudo incluiu o tratamento de 10 episódios hemorrágicos e 3 intervenções cirúrgicas, assim como a farmacocinética de dose única. Verificou-se uma variação significativa face ao valor basal da FMC determinada por ROTEM e pelas concentrações plasmáticas de fibrinogénio. A dose mediana de Fibryga por perfusão para o tratamento de episódios hemorrágicos foi de 70,2 mg/kg e a dose mediana total foi de 73,9 mg/kg. A dose mediana total de Fibryga por cirurgia foi de 108 mg/kg. A eficácia hemostática global foi considerada bem-sucedida (eficácia classificada como boa ou excelente) para 100% dos episódios hemorrágicos tratados e das cirurgias, por uma comissão de adjudicação independente recorrendo a um sistema objetivo de aferição.

O estudo prospetivo, aleatório e controlado FORMA-05 analisou a eficácia e a segurança hemostática de Fibryga em comparação com o crioprecipitado como fontes de suplementação de fibrinogénio em

doentes que desenvolvem deficiência de fibrinogénio adquirida durante a cirurgia citorrredutora de pseudomixoma peritoneal abdominal extenso. No conjunto da análise *Per Protocol* (PP), o estudo incluiu 43 doentes adultos, 21 doentes tratados com Fibryga e 22 doentes tratados com crioprecipitado. A suplementação de fibrinogénio intraoperatória foi realizada preventivamente (i.e., após 60-90 minutos em cirurgia, quando foi detetada perda de sangue excessiva, mas antes de terem sido perdidos 2 litros de sangue) com doses de 4 g de Fibryga ou de 2 pools de 5 unidades de crioprecipitado, repetida quando necessário. Durante as $7,8 \pm 1,7$ horas de cirurgia, foram usadas $6,5 \pm 3$ g de Fibryga (89 ± 39 mg/kg de peso corporal) e $4,1 \pm 2,2$ pools de 5 unidades de crioprecipitado, respetivamente. No intraoperatório a mediana de concentrados de glóbulos vermelhos (CE) administrada nos doentes tratados com Fibryga e crioprecipitado foi de 1 unidade e de 0,5 unidades, respetivamente. A mediana de CE durante as primeiras 24 horas de pós-operatório em ambos os grupos foi de 0 unidades (consultar quadro abaixo).

Durante o estudo não foram transfundidos nem plasma fresco congelado nem concentrados de plaquetas. A terapia hemostática com base na suplementação de fibrinogénio foi considerada bem sucedida para 100% das cirurgias em ambos os grupos por um comité de adjudicação independente, através de um sistema de pontuação objetiva.

Quadro 2: Transfusão de glóbulos vermelhos* [unidades CE] no intraoperatório e durante as primeiras 24 horas após-cirurgia (população *Per Protocol*)

Período	Grupo Fibryga (n=21) Mediana (intervalo)	Grupo crioprecipitado (n=22) Mediana (intervalo)
Durante a cirurgia	1 (0-4)	0,5 (0-5)
Primeiras 24 horas após-cirurgia	0 (0-2)	0 (0-2)

CE = concentração de glóbulos vermelhos; PP = *per protocol*.

*sem transfusão de outros produtos sanguíneos alogénicos, tal como plasma fresco congelado ou concentrados de plaquetas

População pediátrica

Num estudo de deficiência de fibrinogénio congénita, Fibryga foi administrado em dois estudos clínicos (FORMA-02 e FORMA-04) a 20 doentes entre os 1 e <18 anos, dos quais 6 adolescentes dos 12 a <18 anos de idade, 8 crianças dos 6 a <12 anos de idade e 6 crianças dos 1 a <6 anos de idade. A eficácia hemostática foi considerada bem-sucedida por uma comissão de adjudicação independente para todos os episódios hemorrágicos tratados (10 episódios hemorrágicos em adolescentes, 5 em crianças entre os 6 e <12 anos de idade e 5 em crianças entre os 1 e <6 anos de idade) e a profilaxia foi também considerada bem sucedida nas 4 intervenções cirúrgicas efetuadas nestes doentes (1 em adolescentes e 3 em crianças entre os 1 e <6 anos de idade).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O fibrinogénio humano é um constituinte normal do plasma humano e atua como fibrinogénio endógeno. No plasma, a semivida biológica do fibrinogénio é de 3 a 4 dias. Fibryga é administrado por via intravenosa e fica imediatamente disponível a uma concentração plasmática correspondente à dosagem administrada.

Um estudo de fase 2, prospetivo, aberto, aleatório controlado, de dois braços e cruzado, em 22 doentes com deficiência de fibrinogénio congénita (afibrinogenemia) e idades compreendidas entre os 12 e os 53 anos (6 adolescentes, 16 adultos), comparou nos mesmos doentes as propriedades farmacocinéticas da dose única de Fibryga com a de outro concentrado de fibrinogénio disponível no mercado (FORMA-01). Cada doente recebeu por via intravenosa uma dose única de 70 mg/kg de Fibryga e do medicamento de comparação. Foram colhidas amostras de sangue para determinar a atividade do fibrinogénio no momento basal e até 14 dias após a perfusão. Os parâmetros farmacocinéticos de Fibryga na análise dos doentes incluídos pelo protocolo (PP) (n = 21) são indicados na tabela abaixo.

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos (n = 21) da atividade do fibrinogénio (população PP*)

Parâmetro	Média ± DP	Intervalo
Semivida [h]	75,9 ± 23,8	40,0–157,0
C _{max} [mg/dl]	139,0 ± 36,9	83,0–216,0
AUC _{norm} para a dosagem de 70 mg/kg [mg*h/ml]	113,7 ± 31,5	59,7–175,5
Taxa de eliminação [ml/h/kg]	0,67 ± 0,2	0,4–1,2
Tempo médio de residência [h]	106,3 ± 30,9	58,7–205,5
Volume de distribuição no estado estacionário [ml/kg]	70,2 ± 29,9	36,9–149,1

*Um doente foi excluído da população PP por receber <90% da dose planeada de Fibryga e do medicamento de comparação

C_{max} = concentração plasmática máxima; AUC_{norm} = área sob a curva normalizada pela dose administrada; DP = desvio padrão

A recuperação incremental *in vivo* (RIV) foi determinada a partir das concentrações obtidas até 4 horas após a perfusão. A mediana da RIV foi um aumento de 1,8 mg/dl (intervalo 1,08 – 2,62 mg/dl) por mg/kg. A mediana da RIV indica que uma dose de 70 mg/kg aumenta a concentração plasmática de fibrinogénio no doente em aproximadamente 125 mg/dl.

Farmacocinética em populações específicas

Não se observou qualquer diferença estatisticamente relevante na atividade do fibrinogénio entre os participantes do estudo de ambos os sexos.

População pediátrica

Foram obtidos dados farmacocinéticos em adolescentes com idades entre os 12 a menos de 18 anos no estudo FORMA-02. Na análise da população incluída pelo protocolo, verificou-se uma pequena diferença entre a semivida dos adolescentes (n = 5) e dos adultos (n = 16), com 72,8 ± 16,5 horas em comparação com 76,9 ± 26,1, respetivamente. A taxa de eliminação foi praticamente idêntica nos dois grupos etários, ou seja, de 0,68 ± 0,18 ml/h/kg e 0,66 ± 0,21 ml/h/kg, respetivamente. As propriedades farmacocinéticas de Fibryga foram ainda investigadas no estudo FORMA-04 em 13 crianças com menos de 12 anos de idade com deficiência de fibrinogénio congénita (afibrinogenemia). Cada doente recebeu uma dose intravenosa única de 70 mg/kg de Fibryga. Os parâmetros farmacocinéticos de Fibryga estão resumidos na tabela abaixo. A RIV mediana consistiu num aumento de 1,4 mg/dl (intervalo de 1,3-2,1 mg/dl) por mg/kg.

Tabela 4: Parâmetros farmacocinéticos (n = 13) da atividade do fibrinogénio

Parâmetro	Média ± DP	Intervalo
Semivida [h]*	63,3 ± 12,0	45,6–91,6
C _{max} [mg/dl]	107,2 ± 16,8	93,0–154,0
AUC _{norm} para a dosagem de 70 mg/kg [mg*h/ml]*	92,0 ± 20,0	69,7–134,2
Taxa de eliminação [ml/h/kg]*	0,8 ± 0,2	0,5–1,0
Tempo médio de residência [h]*	88,0 ± 16,8	63,6–126,7
Volume de distribuição no estado estacionário [ml/kg]*	67,6 ± 7,1	52,8–76,8

*Calculado em 10 de 13 doentes devido a um número insuficiente de valores quantificáveis em 3 doentes

RIV = recuperação incremental *in vivo*; C_{max} = concentração plasmática máxima; AUC_{norm} = área sob a curva normalizada pela dose administrada; DP = desvio padrão

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A segurança de Fibryga foi demonstrada em diversos estudos de segurança farmacológica não-clínica (efeitos cardiovasculares, potencial trombogénico) e toxicológicos (toxicidade aguda, tolerância local). Com base nestes estudos, a informação de segurança não-clínica não revela riscos especiais para o ser humano. O teste de estase venosa (teste de Wessler) revelou que Fibryga não é trombogénico em dosagens até 400 mg/kg de peso corporal.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Pó

Cloridrato de L-arginina

Glicina

Cloreto de sódio

Citrato de sódio di-hidratado

Solvente

Água para injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

A estabilidade físico-química da solução reconstituída foi demonstrada em utilização até 24 horas à temperatura ambiente (máx.: 25°C). Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato após a reconstituição. Caso não seja utilizado de imediato, o período e as condições de conservação são da responsabilidade do utilizador. A solução reconstituída não pode ser congelada ou conservada no frigorífico. Os frascos parcialmente usados devem ser eliminados.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição do medicamento, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém:

- 1 g de fibrinogénio humano num frasco de 100 ml, incolor, tipo II da Farm. Eur., com tampa de perfusão (borracha bromobutílica) e fecho com cápsula de alumínio.
- 50 ml de solvente (água para injetáveis) num frasco de 50 ml, incolor, tipo II da Farm. Eur., com tampa de perfusão (borracha halobutílica) e fecho com cápsula de alumínio.
- 1 dispositivo de transferência Octajet
- 1 filtro de partículas

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções gerais

- A solução reconstituída deve ser praticamente incolor e ligeiramente opalescente. Não usar soluções turvas ou com depósito.

Reconstituição

1. Permitir que o pó (Fibryga) e o solvente (água para injetáveis), nos recipientes fechados, atinjam a temperatura ambiente. Esta temperatura deve ser mantida durante a reconstituição. Caso utilize um banho de água, deve ter o cuidado de evitar que a água entre em contacto com as tampas de borracha ou com as cápsulas de fecho dos recipientes. A temperatura do banho de água não deve exceder +37°C (98°F).
2. Retire as cápsulas de fecho dos frascos com o pó (Fibryga) e com o solvente para expor a zona central das tampas de perfusão. Desinfete as tampas de borracha com uma compressa embebida em álcool e deixe secar.
3. Abra a embalagem exterior do dispositivo de transferência Octajet. Para manter a esterilidade, mantenha o dispositivo Octajet na embalagem exterior transparente.

4. Pegue no Octajet, mantendo-o dentro da sua embalagem exterior, e inverta-o sobre o frasco com pó (Fibryga). Ainda com o dispositivo na embalagem exterior, centre o dispositivo sobre o frasco do pó até os clips do dispositivo (pontas incolores) estarem bloqueados. Segure o frasco com o pó, e remova cuidadosamente a embalagem exterior do Octajet, tendo atenção para não tocar na extremidade para a água (azul), e deixe o Octajet fixo com firmeza ao frasco com o pó. (Fig. 1)

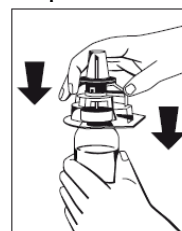


Fig. 1

5. Segure firmemente o frasco com o pó (Fibryga) sobre uma superfície plana, inverta o frasco com o solvente e centre-o com a extremidade do dispositivo para a água. Empurre o espigão plástico azul do Octajet, com firmeza, de forma a passar através da tampa de borracha do frasco com o solvente. (Fig. 2)

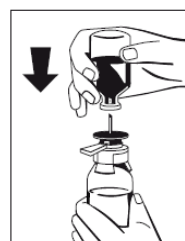


Fig. 2

6. Retire o anel de distância (Fig. 3) e prima o frasco com o solvente para baixo (Fig. 4). O solvente flui para o frasco com pó (Fibryga).



Fig. 3

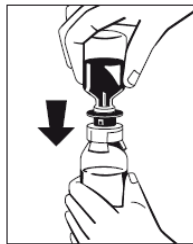


Fig. 4

7. Quando a transferência do solvente estiver concluída, faça rodar suavemente o frasco do medicamento até o pó estar dissolvido por completo. Não agite o frasco para evitar a formação de espuma. O pó deve estar totalmente dissolvido em cerca de 5 minutos. O pó não deve demorar mais de 20 minutos a dissolver. Se o pó não se dissolver em 20 minutos, o medicamento deve ser eliminado.

No caso raro de ser observado uma massa de medicamento não reconstituído a flutuar durante a transferência do solvente ou de o tempo de reconstituição ser inesperadamente prolongado, evite agitar na vertical para evitar a fuga de fluido através do conector do frasco para injetáveis. O processo de dissolução pode ser promovido através de uma agitação horizontal mais vigorosamente do frasco para injetáveis. Assim que a massa tenha sido

completamente desfeita, a reconstituição deve ser observada dentro do período de tempo esperado.

8. Rode o conector azul do frasco de solvente (possível em ambas as direções) de forma a que os marcadores de posição estejam novamente alinhados e remova o frasco de solvente em conjunto com a extremidade do dispositivo para a água. (Fig. 5)

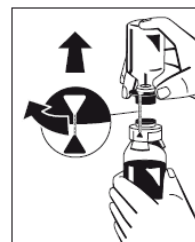


Fig. 5

9. Aplique o filtro fornecido a uma seringa (Fig. 6) e ligue o filtro ao Luer Lock do Octajet que está fixo ao frasco com o pó (Fig. 7). Retire a solução através do filtro para a seringa. (Fig. 8)

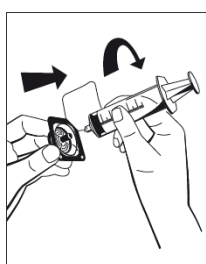


Fig. 6

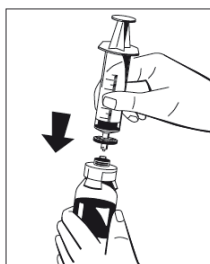


Fig. 7

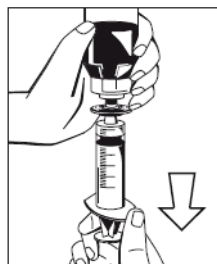


Fig. 8

10. Remova a seringa cheia e elimine o filtro e o frasco vazio.

Para a aplicação intravenosa da solução reconstituída à temperatura ambiente recomenda-se a utilização de um conjunto de perfusão convencional.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Octapharma Produtos Farmacêuticos Lda.
R. dos Lagares d'el Rei 21-C r/c Dtº
1700-268 Lisboa
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5729165

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 04/10/2017
Data da última renovação: 22/05/2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

12/2022