

FIBRYGA

Fibrinogênio

Pó liofilizado para solução injetável

1 G

OCTAPHARMA BRASIL LTDA.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FIBRYGA 1g

Fibrinogênio

Pó liofilizado para solução injetável

APRESENTAÇÕES

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

Embalagem com 1 g:

1 frasco-ampola contendo 1g de fibrinogênio

1 frasco-ampola contendo 50 ml de água para injetáveis

Dispositivo de transferência

Filtro de partículas

Forma farmacêutica: pó liofilizado para solução injetável

Pó higroscópico ou sólido friável branco ou amarelo pálido

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco de FIBRYGA contém:

| Ativos | |
|-------------------------------|--------|
| Fibrinogênio | 1 g |
| Excipientes | |
| Cloridrato de L-arginina | 500 mg |
| Glicina | 500 mg |
| Cloreto de sódio | 300 mg |
| Citrato de sódio di-hidratado | 75 mg |

Cada frasco de FIBRYGA deve ser reconstituído com 50 mL de água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

- Deficiência congênita de fibrinogênio
Tratamento de hemorragias e profilaxia no período peri-operatório em pacientes adultos e pediátricos com hipofibrinogenemia ou afibrinogenemia congênicas com tendência hemorrágica.
- Deficiência adquirida de fibrinogênio
Terapia complementar ao tratamento da hemorragia grave não controlada em pacientes adultos e pediátricos com hipofibrinogenemia adquirida no decurso da intervenção cirúrgica.

Limitações de uso:

FIBRYGA não é indicado para disfibrinogenemia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O fibrinogênio, (fator I da coagulação), na presença de trombina, do fator XIII da coagulação ativado (FXIIIa) e de íons cálcio, é convertido em um coágulo hemostático de fibrina tridimensional, estável e elástico.

A administração de FIBRYGA provoca um aumento da concentração plasmática de fibrinogênio, que pode corrigir temporariamente o defeito de coagulação dos pacientes com deficiência deste fator.

Um estudo farmacocinético de fase II (FORMA-01), aberto, prospectivo, randomizado, controlado, com dois braços e cruzado, de dose única, realizado em 22 pacientes com deficiência congênita de fibrinogênio (afibrinogenemia), avaliou também a firmeza máxima do coágulo (FMC) como marcador intermediário da eficácia hemostática. A FMC foi determinada por testes de tromboelastometria (ROTEM). Em cada paciente, 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-infusão | 0 ± 0 | 0 (0-0) |
| 1 hora após a infusão | 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 conduzido um estudo de fase III, prospectivo, aberto, não controlado e multicêntrico (FORMA-02), em 25 pacientes com deficiência congênita de fibrinogênio (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) e idades compreendidas entre 12 e 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 fibrinogênio. A dose mediana de FIBRYGA por infusão para o tratamento de episódios de sangramento 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 geral foi considerada bem-sucedida (classificação de boa ou excelente eficácia) para 98,9% dos episódios de sangramento tratados e para 100% das cirurgias, de acordo com um comitê de adjudicação independente que utilizou um sistema de pontuação objetivo.

Outro estudo prospectivo, aberto, não controlado e multicêntrico de fase III (FORMA-04) foi conduzido em 14 crianças com deficiência congênita de fibrinogênio (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia), com idades variando de 1 a 10 anos (6 com menos de 6 anos e 8 entre 6 e <12 anos). Isso incluiu o tratamento de 10 episódios de sangramento e 3 procedimentos cirúrgicos, bem como a farmacocinética de dose única. Houve uma mudança significativa em relação ao valor inicial na FMC (firmeza máxima do coágulo), conforme medido pelo ROTEM, e nos níveis plasmáticos de fibrinogênio. A dose mediana de FIBRYGA por infusão para o tratamento de episódios de sangramento foi de 70,2 mg/kg e a dose total mediana foi de 73,9 mg/kg. A dose total mediana de FIBRYGA por cirurgia foi de 108 mg/kg. A eficácia hemostática geral foi classificada como bem-sucedida (classificação de eficácia de boa ou excelente) para 100% dos episódios de sangramento tratados e das cirurgias, por um comitê de adjudicação independente, utilizando um sistema de pontuação objetivo.

O estudo prospectivo, randomizado e controlado FORMA-05 investigou a eficácia hemostática e a segurança do FIBRYGA em comparação com o crioprecipitado como fontes de suplementação de fibrinogênio em pacientes que desenvolvem deficiência adquirida de fibrinogênio durante cirurgia

citoreduzora para a extensa malignidade abdominal da pseudomixoma peritoneal. O estudo incluiu 43 pacientes adultos no conjunto de análises Por Protocolo (PP), 21 pacientes tratados com FIBRYGA e 22 pacientes tratados com crioprecipitado. A suplementação intra-operatória de fibrinogênio foi realizada preventivamente (ou seja, após 60-90 minutos na cirurgia, quando foi observada perda excessiva de sangue, mas antes da perda de 2 litros de sangue) com doses de 4 g de FIBRYGA ou 2 pools de 5 unidades de crioprecipitado, repetido conforme necessário. Durante as $7,8 \pm 1,7$ horas da cirurgia, foram utilizados $6,5 \pm 3$ gramas de FIBRYGA (89 ± 39 mg / kg pc) e $4,1 \pm 2,2$ pools de 5 unidades de crioprecipitado, respectivamente. Uma mediana de 1 unidade e 0,5 unidades de concentrado de hemácias foi administrada no intra-operatório aos pacientes tratados com FIBRYGA e crioprecipitado, respectivamente, com uma mediana de 0 unidades de hemácias nas primeiras 24 horas de pós-operatório em ambos os grupos (veja a tabela abaixo). Nenhum plasma fresco congelado ou concentrado de plaquetas foram transfundidos durante o estudo. A terapia hemostática com base na suplementação de fibrinogênio foi classificada como bem-sucedida para 100% das cirurgias em ambos os grupos por um comitê de adjudicação independente, usando um sistema de pontuação objetivo.

Tabela 2: Transfusão de concentrado de hemácias* [unidades] no intra-operatório e nas primeiras 24 horas de pós-operatório (população de PP)

| Circunstância | Grupo FIBRYGA (n=21) Mediana (faixa) | Grupo Crioprecipitado (n=22) Mediana (faixa) |
|--|---|---|
| No intraoperatório | 1 (0-4) | 0,5 (0-5) |
| Nas primeiras 24 horas do pós-operatório | 0 (0-2) | 0 (0-2) |

PP = por protocolo.

* não ocorreu transfusão de outros produtos sanguíneos alogênicos, como plasma fresco congelado ou concentrado de plaquetas

FIBRYGA também foi investigado em um estudo pragmático, prospectivo, multicêntrico, randomizado, controlado, cego, de fase 3 (FIBRES) conduzido em pacientes cirúrgicos cardíacos adultos para os quais a suplementação de fibrinogênio foi solicitada de acordo com os padrões clínicos aceitos (hemorragia significativa e hipofibrinogenemia conhecida ou presumida). A hipofibrinogenemia foi definida como nível de fibrinogênio plasmático $<2,0$ g / L pelo método de Clauss ou amplitude do coágulo derivado de FIBTEM em 10 minutos (FIBTEM A10) <10 mm por tromboelastometria. Os pacientes foram aleatoriamente designados para receber 4 g de FIBRYGA, infundido em aproximadamente 10 minutos (taxa de infusão de 20 mL por minuto), ou crioprecipitado, 10 unidades infundidas de acordo com a prática local. As doses deveriam ser repetidas conforme necessário. No geral, 735 pacientes, com idades entre 17 e 88 anos, foram incluídos na análise: 372 no grupo FIBRYGA e 363 no grupo crioprecipitado. Havia um paciente <18 anos, incluído no grupo FIBRYGA.

Os pacientes receberam uma mediana de 4 g (intervalo 2,0–20,0) de concentrado de fibrinogênio e 10 unidades (intervalo 10,0–120,0) de crioprecipitado. O nível de fibrinogênio aumentou de $1,722 \pm 0,646$ g / L para $2,454 \pm 0,592$ g / L no grupo FIBRYGA e de $1,739 \pm 0,583$ g / L para $2,322 \pm 0,578$ g / L para o grupo crioprecipitado, representando um aumento médio de $0,850 \pm 0,425$ g / L no grupo FIBRYGA e $0,692 \pm 0,396$ g / L no grupo crioprecipitado. O número médio \pm desvio padrão (DP) de unidades de ABPs transfundidas no grupo FIBRYGA durante as primeiras 24 horas após o término do bypass cardiopulmonar foi de $16,3 \pm 16,7$ unidades (intervalo 5,5-22,0 unidades). O número médio \pm DP de unidades de ABPs transfundidas no grupo de crioprecipitado foi de $17,0 \pm 16,1$ unidades (intervalo de 7,0-23,0 unidades). A estimativa da razão média entre o número de unidades transfundidas foi de 0,96 ($p = 0,0003$ para não inferioridade de FIBRYGA versus crioprecipitado).

População pediátrica

Na deficiência congênita de fibrinogênio, o FIBRYGA foi administrado em dois estudos clínicos

(FORMA-02 e FORMA-04) em 20 pacientes de 1 a <18 anos, dos quais 6 eram adolescentes de 12 a <18 anos, 8 eram crianças de 6 a <12 anos e 6 eram crianças de 1 a <6 anos. A eficácia hemostática foi avaliada como bem-sucedida por um comitê de adjudicação independente para todos os episódios de sangramento tratados (10 episódios de sangramento em adolescentes, 5 em crianças de 6 a <12 anos e 5 em crianças de 1 a <6 anos) e a profilaxia também foi avaliada como bem-sucedida para as 4 cirurgias realizadas nesses pacientes (1 em adolescente e 3 em crianças de 1 a <6 anos).

Embora não tenha sido conduzido um estudo específico para a aprovação da indicação de deficiência adquirida de fibrinogênio em pacientes pediátricos, essa indicação foi respaldada por extrapolação dos dados do estudo em adultos (FIBRES) e dos estudos pediátricos (FORMA-01, FORMA-02 e FORMA-04), que avaliaram o uso do FIBRYGA em crianças com deficiência congênita de fibrinogênio. Esses dados demonstraram um perfil de segurança aceitável e sustentam o uso do FIBRYGA em pacientes com menos de 18 anos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Um estudo clínico aberto, prospectivo, randomizado, controlado, de dois braços, cruzado, (FORMA-01) foi conduzido em 22 pacientes com deficiência congênita de fibrinogênio (afibrinogenemia), com idades entre 12 e 53 anos (6 adolescentes e 16 adultos), no qual cada paciente recebeu uma única dose intravenosa de 70 mg/kg de FIBRYGA e do produto comparador.

Adicionalmente, foi realizado um estudo clínico prospectivo, aberto, não controlado e multicêntrico (FORMA-04) em 14 pacientes pediátricos com afibrinogenemia, com idades entre 1 e 10 anos. Treze desses pacientes receberam uma única dose intravenosa de 70 mg/kg de FIBRYGA.

Em ambos os estudos, amostras de sangue foram coletadas dos pacientes para determinar a atividade do fibrinogênio na linha de base e até 14 dias após a infusão. Os parâmetros farmacocinéticos do FIBRYGA (n=34) estão resumidos na Tabela 3.

No estudo com pacientes adultos e adolescentes, a recuperação incremental *in vivo* (IVR) foi determinada a partir dos níveis obtidos até 4 horas após a infusão. A mediana da IVR incremental foi um aumento de 1,8 mg/dL (intervalo de 1,1 a 2,6 mg/dL) por mg/kg. A mediana da recuperação *in vivo* indica que uma dose de 70 mg/kg aumenta a concentração plasmática de fibrinogênio dos pacientes em aproximadamente 125 mg/dL.

Em pacientes pediátricos, a IVR incremental foi determinada a partir dos níveis obtidos até 3 horas após a infusão. A mediana da IVR incremental foi um aumento de 1,4 mg/dL (intervalo de 1,3 a 2,1 mg/dL) por mg/kg.

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos para a atividade do fibrinogênio

| Parâmetro | Média ± DP (intervalo) | | |
|--|---|---|--|
| | Pacientes adultos e adolescentes (n=21) | Pacientes pediátricos 6 a <12 anos de idade (n=8) | Pacientes pediátricos <6 anos de idade (n=5) |
| Meia-vida [h] | 75.9 ± 23.8 (40.0-157.0) | 66.1 ± 12.1 (57.7-91.6) | 56.9 ± 10.8 (45.6-67.0) |
| C _{max} [mg/dL] | 139.0 ± 36.9 (83.0-216.0) | 112.4 ± 19.8 (93.0-154.0) | 99.0 ± 4.9 (94.0-106.0) |
| AUC [mg*h/mL] | 124.8 ± 34.6 (65.7-193.3) | 102.1 ± 22.2 (78.2-140.9) | 83.8 ± 12.4 (73.2-97.4) |
| AUC _{norm} para a dosagem de 70 mg/kg [mg*h/mL] | 113.7 ± 31.5 (59.7-175.5) | 97.2 ± 21.2 (74.4-134.2) | 79.8 ± 11.8 (69.7-92.8) |
| IVR incremental mg/dL (mg/kg) | 1.8 ± 0.5 (1.1-2.6) | 1.5 ± 0.3 (1.3-2.1) | 1.3 ± 0.1 (1.3-1.4) |
| Depuração [mL/h/kg] | 0.7 ± 0.2 (0.4-1.2) | 0.7 ± 0.1 (0.5-0.9) | 0.9 ± 0.1 (0.8-1.0) |
| Tempo médio de residência [h] | 106.3 ± 30.9 (58.7-205.5) | 92.2 ± 17.1 (79.7-126.7) | 78.4 ± 14.0 (63.6-91.5) |
| Volume de distribuição no estado estacionário [ml/kg] | 70.2 ± 29.9 (36.9-149.1) | 67.2 ± 8.2 (52.8-76.8) | 68.6 ± 4.4 (63.9-72.7) |

C_{max} = concentração plasmática máxima; AUC = área sob a curva; AUC_{norm} = área sob a curva normalizada pela dose administrada; IVR: recuperação incremental *in vivo*; DP = desvio padrão; PP: por protocolo.

Não foi observada diferença na atividade do fibrinogênio entre pacientes do sexo masculino e feminino. Também não houve diferença na farmacocinética do FIBRYGA entre adultos e adolescentes (de 12 a 17 anos de idade).

Foi observada uma recuperação menor, meia-vida mais curta e depuração mais rápida em crianças de 1 a <12 anos, em comparação com adultos e adolescentes. Outros parâmetros, como C_{max} (concentração plasmática máxima), AUC (área sob a curva) e AUC_{norm} (área sob a curva normalizada pela dose administrada), também foram menores em crianças.

Essas diferenças são esperadas no subgrupo de menor idade devido às diferenças fisiológicas no tamanho e na composição corporal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Tromboembolismo

Há risco de trombose quando os pacientes com deficiência congênita ou adquirida são tratados com fibrinogênio, sobretudo em doses elevadas ou repetidas. Os pacientes que recebem fibrinogênio devem ser observados atentamente para o surgimento de sinais ou sintomas de trombose.

Nos pacientes com antecedentes de doença coronária ou infarto do miocárdio, doença hepática, no peri ou pós-operatório, em recém-nascidos ou em risco de sofrer episódios tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada, faz-se necessário ponderar os potenciais benefícios do tratamento com fibrinogênio, devido ao risco de complicações tromboembólicas. Além disso, deve haver atenção e uma monitorização intensa.

A hipofibrinogenemia adquirida está associada a concentrações plasmáticas baixas de todos os fatores de coagulação (não apenas do fibrinogênio) e inibidores, portanto, o tratamento com produtos sanguíneos contendo fatores de coagulação deve ser considerado. É necessário monitoramento cuidadoso do sistema de coagulação.

Reações alérgicas ou de tipo anafilático

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

Concentração de sódio

Este medicamento contém até 132 mg (5,8 mmol) de sódio por frasco, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio. Este valor corresponde a 9,2 mg (0,4 mmol) de sódio por kg de peso corporal do paciente no caso de uma dose inicial de 70 mg/kg de peso corporal.

Segurança viral

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

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com envelope lipídico como HIV, HBV e HCV e para o vírus HAV sem envelope lipídico. As medidas tomadas podem ser insuficientes contra vírus sem envelope lipídico, 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 pacientes que recebem produtos derivados do plasma humano regular ou repetidamente.

Recomenda-se fortemente que se registre o nome e o número de lote do medicamento cada vez que se administra FIBRYGA, mantendo assim a relação entre o paciente e o lote do medicamento.

Imunogenicidade

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

Dados de segurança pré-clínica

A segurança do FIBRYGA foi demonstrada em vários estudos não clínicos de segurança farmacológica (efeitos cardiovasculares, potencial trombogênico) e de toxicologia (toxicidade aguda, tolerância local). Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, com base nesses estudos. No teste de estase venosa (teste de Wessler), o FIBRYGA mostrou-se não trombogênico em doses de até 400 mg / kg de peso corporal.

Uso em populações especiais

Gravidez

A segurança do FIBRYGA para uso na gravidez humana não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados. A experiência clínica existente com o fibrinogênio no tratamento de complicações obstétricas sugere que não são esperados efeitos prejudiciais no curso da gravidez, no feto ou no recém-nascido. Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com o FIBRYGA. A substância ativa é de origem humana e por isso é catabolizada da mesma forma que as proteínas do próprio paciente. Não é de esperar que os constituintes fisiológicos do sangue humano induzam efeitos adversos na reprodução e/ou no feto.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O benefício do FIBRYGA durante a gravidez deve ser avaliado levando em consideração que existe experiência clínica com concentrados de fibrinogênio, mas faltam dados provenientes de estudos clínicos controlados.

Lactação

Desconhece-se se FIBRYGA é excretado no leite humano. A utilização de FIBRYGA em mulheres lactantes não foi investigada em ensaios clínicos. No entanto, devido à natureza da substância, não se esperam efeitos no recém-nascido/lactente amamentado. Assim, deve-se tomar uma decisão sobre a indicação da terapia com FIBRYGA durante a amamentação, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados sobre a fertilidade.

Uso Pediátrico

A segurança e a eficácia do FIBRYGA foram estabelecidas em pacientes pediátricos para a suplementação de fibrinogênio em casos de deficiência adquirida e congênita de fibrinogênio. O uso do FIBRYGA é respaldado por evidências provenientes de estudos adequados e bem controlados em adultos com deficiência adquirida de fibrinogênio, além de dados de segurança em pacientes pediátricos com deficiência congênita de fibrinogênio (ver item 2. RESULTADO DE EFICÁCIA). Estudos farmacocinéticos foram realizados apenas em pacientes com deficiência congênita de fibrinogênio. Não houve diferença na farmacocinética do FIBRYGA entre adultos e adolescentes. Observou-se recuperação incremental *in vivo* (IVR) mais baixa, eliminação mais rápida e meia-vida mais curta em crianças de 1 a <12 anos, em comparação com adultos e adolescentes. Como doses mais altas de FIBRYGA foram administradas para o tratamento de episódios de sangramento em crianças dessa faixa etária, pode ser necessário o uso de doses mais elevadas nesse grupo, tanto em casos de deficiência

adquirida quanto congênita de fibrinogênio (ver itens 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR).

Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

FIBRYGA não é indicado para disfibrinogenemia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se conhecem quaisquer interações do fibrinogênio com outros medicamentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30 °C). Não congelar. Manter na embalagem original para proteger da luz.

Prazo de validade: 30 meses, a partir da data de fabricação.

O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado na embalagem.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

FIBRYGA é um pó branco ou amarelo pálido higroscópico ou sólido friável. A solução reconstituída é quase incolor e ligeiramente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

Condições de conservação após reconstituição do medicamento:

Foi demonstrada a estabilidade físico-química da solução reconstituída até 24 horas à temperatura ambiente (máx.: 30°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 na geladeira. Os frascos parcialmente usados devem ser descartados.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Posologia

1. Posologia recomendada na afibrinogenemia ou hipofibrinogenemia congênita

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

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

A concentração de fibrinogênio no plasma normal varia entre 1,5 - 4,5 g/L. A concentração plasmática crítica de fibrinogênio abaixo da qual pode ocorrer hemorragia, é cerca de 0,5 - 1,0 g/L.

A concentração plasmática de fibrinogênio alvo recomendada é 1g/L para sangramento ou cirurgia menor e 1,5 g/L para sangramento ou cirurgia maior.

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

Dose de FIBRYGA quando a concentração basal de fibrinogênio do paciente é conhecida:

Em caso de procedimento cirúrgico ou tratamento de episódio hemorrágico, a dose deve ser calculada individualmente para cada paciente com base na concentração de fibrinogênio plasmático alvo, de acordo com o tipo de sangramento, a concentração de fibrinogênio plasmático real medido e o peso corporal, usando a seguinte fórmula:

$$\text{Dose (mg/kg peso corporal)} = \frac{[\text{concentração alvo (g/L)} - \text{concentração basal (g/L)}]}{0.018 \text{ (g/L por mg/kg peso corporal)}}$$

A posologia subsequente (doses e frequência das infusões) deve ser adaptada ao estado clínico do paciente e aos resultados das análises clínicas.

Dose de FIBRYGA quando a concentração basal de fibrinogênio do paciente não é conhecida:

Se a concentração basal de fibrinogênio do paciente não for conhecida, a dose recomendada é de 0,070 g/kg de peso corporal administrada por via intravenosa. A meia-vida biológica do fibrinogênio é de 3 a 4 dias. Assim, na ausência de consumo, não é habitualmente necessário o tratamento repetido com fibrinogênio. Dado o acúmulo que ocorre em caso de administração repetida no uso profilático, a dose e a frequência devem ser determinadas para cada paciente segundo os objetivos terapêuticos do médico.

Pacientes pediátricos

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

$$\text{Dose (mg/kg peso corporal)} = \frac{[\text{concentração alvo (g/L)} - \text{concentração basal (g/L)}]}{0.014 \text{ (g/L por mg/kg peso corporal)}}$$

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

2. Sangramento em pacientes com deficiência adquirida de fibrinogênio

Adultos

Geralmente, 1-2 g são administrados inicialmente com infusões subsequentes, conforme necessário. Em caso de hemorragia grave, como, por exemplo, na cirurgia de grande porte, podem ser necessárias quantidades maiores (4-8 g) de fibrinogênio.

Posologia em populações específicas:

Pacientes pediátricos

Em adolescentes com idade superior a 12 anos, a dose inicial recomendada é de 50 mg/kg de peso corporal. Em crianças de 0 a <12 anos, a dose inicial recomendada é de 70 mg/kg de peso corporal.

Doses adicionais de 50 mg/kg de peso corporal em adolescentes com 12 anos ou mais, e 70 mg/kg de peso corporal em crianças de 0 a <12 anos devem ser administradas conforme necessário a pacientes com sangramento, quando a concentração de fibrinogênio plasmático for ≤ 200 mg/kg de peso corporal (ou valores equivalentes gerados por métodos de testes viscoelásticos).

Monitorar o nível de fibrinogênio plasmático do paciente ou as propriedades viscoelásticas do coágulo à base de fibrina durante o tratamento com FIBRYGA.

Pacientes idosos

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

Método de administração

Infusão intravenosa.

Instruções gerais

A solução reconstituída deve ser quase incolor e ligeiramente opalescente. Não use soluções que estejam turvas ou tenham depósitos.

FIBRYGA deve ser administrado lentamente, por via intravenosa. A velocidade máxima recomendada é de 5 mL por minuto.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos e deve ser administrado por uma linha de injeção / infusão separada.

Reconstituição

1. O frasco com o pó e a água para injetáveis ainda fechados devem estar em temperatura ambiente. Esta temperatura deve ser mantida durante a reconstituição.

Se for utilizado o banho-maria para aquecer, deve-se ter cuidado para evitar que a água entre em contato com a rolha de borracha ou com a tampa de plástico do frasco. A temperatura do banho-maria não deve exceder 37°C.

2. Retire a tampa do frasco do concentrado (FIBRYGA) e do frasco do diluente para expor a parte central do batente de infusão.

3. Limpe a rolha de borracha com uma compressa embebida em álcool e a deixe secar.

4. Transfira 50 ml de água para injetáveis para uma seringa estéril de 50 ml com conector de rosca (Luer-lock).

5. Retire a tampa da embalagem externa do dispositivo de transferência Octajet. Para manter a esterilidade, deixe o dispositivo Octajet na embalagem externa transparente.

6. Pegue o Octajet em sua embalagem externa e inverta-o sobre o frasco do concentrado (FIBRYGA). Coloque o dispositivo enquanto estiver na embalagem externa no centro do frasco do FIBRYGA até que os cliques da ponta do produto (incolor) estejam travados. Enquanto segura no frasco do concentrado, remova cuidadosamente a embalagem externa do Octajet, tomando cuidado para não tocar no perfurador do frasco de água (azul) e deixe o Octajet firmemente preso ao frasco de concentrado (Fig. 1).

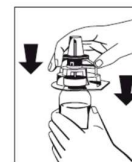


Fig. 1

7. Retire o anel azul de distância (Fig. 2). Gire o conector azul do frasco (em qualquer direção) para reunir os marcadores de posição e remova o adaptador de ponta azul (Fig. 3). Um conector Luer-lock fêmea aparece. Este conector é selado com um selo de vácuo branco. Conecte firmemente a seringa de água para injetáveis ao Luer-lock (Fig. 4). O processo de conexão romperá o selo e a água para injetáveis será aspirada para o frasco do concentrado.



Fig. 2



Fig. 3

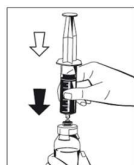


Fig. 4

8. Quando a transferência da água estiver completa, gire suavemente o frasco do produto até que o pó esteja completamente dissolvido. Não agite o frasco para evitar a formação de espuma. O pó deve ser dissolvido completamente dentro de aproximadamente 5 minutos. Não deve demorar mais de 30 minutos para dissolver o pó. Se o pó não for dissolvido dentro de 30 minutos, o produto deve ser descartado.

9. Após finalizar a reconstituição, desconecte cuidadosamente e descarte a seringa.

10. Conecte uma seringa estéril ao filtro fornecido (Fig. 5) e conecte o filtro ao Luer-lock do Octajet no frasco do concentrado (Fig. 6). Extraia a solução através do filtro para a seringa (Fig.7).

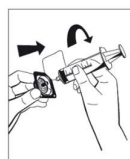


Fig. 5



Fig. 6

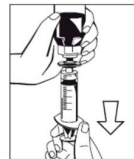


Fig. 7

11. Desconecte a seringa preenchida do filtro e descarte o frasco vazio.

Recomenda-se um conjunto de infusão padrão para aplicação intravenosa da solução reconstituída à temperatura ambiente.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

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 ligeira em um paciente e erupção medicamentosa sob a forma de reação cutânea ligeira, caracterizada por comichão e vermelhidão após a administração do medicamento, também em um paciente.

Tabela 4: Foram notificadas as seguintes reações adversas relativamente a FIBRYGA e a outros concentrados de fibrinogênio:

| Classes de sistemas de órgãos (SOC) padrão do MedDRA | Efeitos indesejáveis | Frequência* |
|--|--|--------------|
| Doenças do sistema imunológico | Reações alérgicas ou de tipo anafilático | Desconhecida |

| | | |
|--|--|--------------|
| | Reações cutâneas | |
| Vasculopatias | Episódios tromboembólicos (incluindo infarto do miocárdio e embolia pulmonar) Tromboflebite | Desconhecida |
| Perturbações gerais e alterações no local de administração | Aumento da temperatura corporal (pirexia) | Desconhecida |

*Frequência desconhecida, pois não pôde ser calculada a partir dos dados disponíveis. Febre leve e reação na pele foram ocorrências isoladas durante os estudos clínicos. Reações alérgicas ou do tipo anafilática, episódios tromboembólicos (incluindo infarto do miocárdio e embolia pulmonar) e tromboflebite são efeitos da classe.

População pediátrica:

Vinte e seis pacientes, com idades de 1 a <18 anos, foram incluídos na análise de segurança do tratamento da deficiência congênita de fibrinogênio, dos quais 12 eram adolescentes de 12 a <18 anos, 8 eram crianças de 6 a <12 anos e 6 eram crianças de 1 a <6 anos. O perfil geral de segurança não difere entre adultos, adolescentes e crianças.

Não há dados sobre o uso de FIBRYGA em pacientes pediátricos com deficiência adquirida de fibrinogênio.

Notificação de reações adversas

A notificação de reações adversas suspeitas após a autorização do medicamento é importante. Ela permite o monitoramento contínuo da relação benefício-risco do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a notificar quaisquer reações adversas suspeitas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

De modo a evitar a sobredosagem, recomenda-se a monitorização regular da concentração plasmática de fibrinogênio durante a terapêutica.

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

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.3971.0018

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Importado e registrado por:

Octapharma Brasil Ltda.
Av. José Wilker (ator), 605 - Bloco 1A/1118
Jacarepaguá - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 02.552.927/0001-60
SAC: 0800 941 8090
sac@octapharma.com

Produzido por:

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235, 1100 Viena, Áustria
ou
Octapharma AB

Lars Forsells gata 23, 112 75 Estocolmo, Suécia

Embalado por:

Octapharma Dessau GmbH
Otto-Reuter-Strasse 3, 06847 Dessau, Alemanha
ou

Octapharma Pharmazeutika Produktionsges m.b.H.
Oberlaaer Strasse 235, 1100 Viena, Áustria

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/10/2025.



Histórico de Alteração da Bula

| Dados de alteração da bula | | | Dados da petição/notificação que altera a bula | | | | Dados das alterações de bulas | | |
|----------------------------|------------------|--|--|------------------|---------|-------------------|--|------------------|---|
| Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data da Aprovação | Itens de Bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 01/04/2022 | 1480604/22-4 | 10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão inicial de Texto de Bula – RDC 60/2012 | | | | | Inclusão inicial de Texto de Bula | VP/VPS | 1 G PO LIOF SOL INJ FA VD TRANS |
| 16/07/2025 | 0925736/25-2 | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | | | | | IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO: - Editorial Itens 1, 2 e 3: - Editorial Item 5: - Editorial - Adequação de texto de categoria de risco - Adequação de frase de alerta em conformidade com a RDC nº768/2022 - Inclusão de informação de segurança Itens 7 e 8: - Editorial Item 9: - Inclusão da definição de “desconhecida” DIZERES LEGAIS: - Ajustes editoriais em adequação a RDC nº768/2022 - Exclusão do nome do Responsável Técnico | VP/VPS | 1 G PO LIOF SOL INJ FA VD TRANS + FA VD TRANS DIL 50 ML |

Histórico de Alteração da Bula

| | | | | | | | | | |
|------------|--|--|------------|--------------|---|------------|--|--------|---|
| 24/11/2025 | | 10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12 | 21/07/2025 | 0939496/25-6 | 11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso | 24/10/2025 | <p>VP - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? - 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?</p> <p>VPS - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO - 1. INDICAÇÕES - 2. RESULTADO DE EFICÁCIA - 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - 5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES - 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - 9. REAÇÕES ADVERSAS</p> <p>Inclusão de informações referentes a população pediátrica.</p> | VP/VPS | 1 G PO LIOF SOL INJ FA VD TRANS + FA VD TRANS DIL 50 ML |
|------------|--|--|------------|--------------|---|------------|--|--------|---|