

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Riastap 1 g, polvo para solución inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Riastap se presenta en forma de polvo para solución inyectable y para perfusión, conteniendo por vial, 1 g de fibrinógeno humano.

El producto reconstituido con 50 ml de agua para preparaciones inyectables contiene, aproximadamente, 20 mg de fibrinógeno humano/ml.

El contenido en fibrinógeno coagulable se determina de acuerdo con la Monografía de la Farmacopea Europea para el fibrinógeno humano.

Excipientes con efecto conocido:

Sodio por vial: hasta 164 mg (7,1 mmol)

Puede consultar la lista completa de excipientes en la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo blanco para solución inyectable intravenosa y para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de hemorragias en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tendencia al sangrado.

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación.

Posología

La dosis y la duración de la terapia sustitutiva dependen de la gravedad del trastorno, de la localización y la magnitud de la hemorragia, así como del estado clínico del paciente.

Debe determinarse el nivel de fibrinógeno (funcional) a fin de calcular la dosis individual; asimismo, la cantidad y la frecuencia de administración deben calcularse para cada paciente a través de la medición periódica del nivel de fibrinógeno en plasma y de la continua supervisión del estado clínico del paciente y de otras terapias sustitutivas aplicadas.

El nivel normal de fibrinógeno en plasma se sitúa dentro del rango de 1,5 - 4,5 g/l. El nivel crítico de fibrinógeno en plasma por debajo del cual existe la posibilidad de hemorragia es aproximadamente de 0,5 – 1,0 g/l. En caso de cirugía mayor, es indispensable el control de la terapia de sustitución mediante ensayos de coagulación.

Dosis inicial

Si no se conoce el nivel de fibrinógeno del paciente, la dosis recomendada es de 70 mg por kg de peso corporal, administrados por vía intravenosa.

Dosis posteriores

El nivel objetivo (1 g/l) para casos leves (p. ej. epistaxis, hemorragia intramuscular o menorragia) debe mantenerse al menos durante tres días. El nivel objetivo (1,5 g/l) para casos importantes (p. ej. traumatismo craneal o hemorragia intracraneal) debe mantenerse durante siete días.

$$\text{Dosis de fibrinógeno (mg/kg de peso corporal)} = \frac{[\text{Nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}]}{0,017 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$$

Dosificación para neonatos, bebés y niños

Se dispone de datos limitados procedentes de estudios clínicos relativos a la dosis de Riastap en niños. Como resultado de estos estudios, así como de una dilatada experiencia clínica con productos que contienen fibrinógenos, las dosis recomendadas en el tratamiento de niños son iguales a las recomendadas para los adultos.

Método de administración

Perfusión o inyección intravenosa.

Riastap se debe reconstituir según se describe en la Sección 6.6. La solución reconstituida se debe atemperar a temperatura ambiente o a temperatura corporal antes de la administración. Inyectar o perfundir lentamente por vía intravenosa a una velocidad confortable para el paciente. La velocidad de administración (inyección o perfusión) no debe superar los 5 ml por minuto.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Existe riesgo de trombosis cuando se trata a los pacientes con deficiencia congénita con concentrado de fibrinógeno humano, especialmente si se administran dosis elevadas o repetidas. Los pacientes tratados con concentrado de fibrinógeno humano deben ser sometidos a un control estricto para detectar signos o síntomas de trombosis.

En el caso de pacientes con historial de enfermedad cardíaca coronaria o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad hepática, en pacientes en período perioperatorio o posoperatorio, en neonatos, o en pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada, deberá sopesarse el beneficio potencial del tratamiento con concentrado de fibrinógeno plasmático humano frente al riesgo de complicaciones tromboembólicas. Se procederá con precaución y se realizará un control estricto.

En caso de producirse reacciones alérgicas o anafilácticas, se suspenderá inmediatamente la inyección o perfusión. En caso de choque anafiláctico, se deberán observar las pautas médicas actuales para el tratamiento del choque.

En caso de terapia sustitutiva con factores de coagulación en otras deficiencias congénitas, se han observado reacciones por anticuerpos, aunque actualmente no existen datos relativos al fibrinógeno.

Riastap contiene hasta 164 mg (7,1 mmol) de sodio por vial. Esto corresponde a 11,5 mg (0,5 mmol) de sodio por kilogramo de peso corporal del paciente, si se administra la dosis inicial recomendada de 70 mg/Kg de peso. Esto deberá ser tenido en cuenta por los pacientes que estén observando una dieta controlada en sodio.

Seguridad vírica

Las medidas estándar para prevenir infecciones causadas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de los donantes, el análisis de las donaciones individuales y

de las mezclas de plasma para comprobar la ausencia de marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos eficaces para eliminar o inactivar virus durante el proceso de fabricación. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es válido para virus emergentes o desconocidos y otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus encapsulados como el VIH, el VHB y el VHC y para virus no encapsulados como el VHA.

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no encapsulados como el parvovirus B19.

El parvovirus B19 puede afectar con especial gravedad a las mujeres gestantes (infección del feto) y a individuos inmunocomprometidos o con aumento de eritropoyesis (por ejemplo, con anemia hemolítica).

En los pacientes tratados periódicos o repetidamente con medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos, se recomienda una vacunación adecuada frente a la hepatitis (A y B).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Riastap a un paciente, se deje constancia del nombre del paciente y el número de lote para mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hasta el momento no se conocen interacciones del concentrado de fibrinógeno plasmático humano con otros medicamentos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizados estudios de reproducción en animales con Riastap (ver Sección 5.3). Ya que el principio activo es de origen humano, éste se cataboliza de la misma manera que las proteínas propia del paciente. No es de esperar que estos componentes fisiológicos de la sangre humana provoquen efectos indeseables sobre la gestación o sobre el feto.

La seguridad de uso de Riastap en pacientes embarazadas y durante el período de lactancia no se ha establecido en ensayos clínicos controlados.

La experiencia clínica con concentrado de fibrinógeno en el tratamiento de complicaciones obstétricas sugiere que no cabe esperar efectos nocivos durante la gestación o para la salud del feto o el neonato.

Lactancia

Se desconoce si Riastap se segrega con la leche humana. El uso de Riastap en mujeres en periodo de lactancia no ha sido investigado en ensayos clínicos. Un riesgo para el lactante no puede ser descartado. Debe tomarse una decisión entre interrumpir la lactancia o discontinuar el tratamiento con Riastap, frente al beneficio de la lactancia y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

No se disponen de datos sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Riastap sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Lista tabulada de reacciones adversas (RA)

La tabla combina las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización. Las frecuencias que se presentan en la tabla se han basado en el análisis agrupado de dos ensayos clínicos patrocinados por la compañía, controlados con placebo y realizados en cirugía de la aorta con o sin otros procedimientos quirúrgicos [BI3023-2002 (N=61) y BI3023_3002 (N=152)] de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$). En notificaciones de RAs espontáneas posautorización, la frecuencia se clasifica como no conocida. En vista del hecho de que estos ensayos se realizaron sólo en una población reducida sometida a cirugía de la aorta, las tasas de efectos adversos observadas en estos ensayos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica y son desconocidas para los entornos clínicos fuera de la indicación estudiada.

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia (En cirugía de la aorta con o sin otros procedimientos quirúrgicos)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones anafilácticas (incluyendo shock anafiláctico)	Poco frecuentes
	Reacciones alérgicas (incluyendo urticaria generalizada, erupción, disnea, taquicardia, náuseas, vómitos, escalofríos, pirexia, dolor torácico, tos, presión arterial disminuida)	No conocida
Trastornos vasculares	Acontecimientos tromboembólicos* (ver sección 4.4)	Frecuentes**

*Casos aislados han sido mortales.

**Basado en los resultados de dos ensayos clínicos (cirugía de la aorta con o sin otros procedimientos quirúrgicos), la tasa de incidencia combinada de acontecimientos tromboembólicos fue menor en los sujetos tratados con fibrinógeno (N=8, 7,4%) en comparación con placebo (N=11, 10,4%).

Para información sobre seguridad respecto a agentes transmisibles, consulte la sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de

notificación, incluido en el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

A fin de evitar una sobredosis, se recomienda el control periódico del nivel plasmático de fibrinógeno durante el tratamiento (ver Sección 4.2).

En caso de sobredosis, aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas..

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, fibrinógeno humano.

Código ATC: B02BB01

El fibrinógeno humano (factor I de la coagulación), en presencia de la trombina, el factor XIII de la coagulación activado (F XIIIa) y los iones de calcio, se transforma en una red tridimensional de fibrina estable y elástica que origina la formación del coágulo.

La administración de concentrado de fibrinógeno humano ocasiona un aumento del nivel de fibrinógeno en plasma y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación en pacientes con deficiencia de fibrinógeno.

En un estudio pivotal de fase II se evaluó la farmacocinética de dosis únicas (ver 5.2 Propiedades farmacocinéticas), asimismo se obtuvieron datos de eficacia usando el criterio indirecto de valoración de la Firmeza Máxima del Coágulo (MCF) y datos de seguridad.

El MCF se determinó individualmente, antes (valor inicial) y transcurrida una hora desde la administración de una dosis única de 70 mg/kg p.c. de Riastap. En la determinación por tromboelastografía, Riastap demostró ser efectivo en la potenciación de la firmeza del coágulo, en pacientes con déficit congénito de fibrinógeno (afibrinogenemia). Actualmente, la eficacia hemostática en los episodios agudos de hemorragia y su correlación con la MCF son objeto de verificación a través de un estudio post comercialización.”

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El fibrinógeno humano es un componente normal del plasma humano y actúa del mismo modo que el fibrinógeno endógeno. La vida media biológica del fibrinógeno en plasma es de 3 a 4 días. En lo que respecta a su degradación, Riastap se comporta del mismo modo que el fibrinógeno endógeno.

El producto se administra por vía intravenosa y así presenta biodisponibilidad inmediata dando lugar a una concentración plasmática equivalente a la dosis administrada.

Un estudio farmacocinético ha evaluado la farmacocinética de dosis única antes y después de la administración de concentrado de fibrinógeno humano en pacientes con afibrinogenemia. Este estudio prospectivo multicéntrico abierto y no controlado se realizó en 5 mujeres y 10 varones cuyas edades oscilaban entre 8 y 61 años (2 niños, 3 adolescentes, 10 adultos). La dosis media fue de 77,0 mg/kg de peso corporal (rango 76,6 - 77,4 mg/kg).

Se tomaron muestras de sangre de 15 individuos (14 mensurables) para determinar la actividad fibrinogénica inicial y hasta 14 días después de completar la perfusión. Además, la recuperación in vivo (RIV) en aumento, definida como el máximo aumento en los niveles de fibrinógeno en plasma por mg/kg de peso corporal aplicado, se determinó a partir de niveles obtenidos hasta 4 horas después de la perfusión. La mediana de recuperación in vivo adicional (RVI) fue de 1,7 (rango 1,30 – 2,73) mg/dl por mg/kg de peso corporal. La siguiente tabla muestra los resultados farmacocinéticos.

Resultados farmacocinéticos para la actividad fibrinogénica

Parámetro (n=14)	Media \pm DE	Mediana (rango)
$t_{1/2}$ [h]	78,7 \pm 18,13	77,1 (55,73-117,26)
$C_{m\acute{a}x}$ [g/l]	1,4 \pm 0,27	1,3 (1,00-2,10)
ABC para una dosis de 70 mg/kg [h•mg/ml]	124,3 \pm 24,16	126,8 (81,73-156,40)
Parte extrapolada del ABC [%]	8,4 \pm 1,72	7,8 (6,13-12,14)
AC [ml/h/kg]	0,59 \pm 0,13	0,55 (0,45-0,86)
TMR [h]	92,8 \pm 20,11	85,9 (66,14-126,44)
V_{ss} [ml/kg]	52,7 \pm 7,48	52,7 (36,22-67,67)
RIV [mg/dl por mg/kg de peso corporal]	1,8 \pm 0,35	1,7 (1,30-2,73)

$t_{1/2}$ = vida media en la eliminación.

h = hora

$C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima en 4 horas

ABC = área bajo la curva

AC = aclaramiento

TMR = tiempo medio de residencia

V_{ss} = volumen de distribución en estado de equilibrio

DE = desviación estándar

RIV = recuperación in vivo

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Datos no clínicos, como los estudios con dosis únicas de Riastap y estudios de seguridad farmacológica no han revelado un riesgo especial para los humanos.

Los estudios preclínicos con dosis repetidas (toxicidad crónica, cancerogenicidad y mutagenicidad) son impracticables en modelos animales convencionales debido al desarrollo de anticuerpos tras la administración de proteínas humanas heterólogas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Albúmina humana, clorhidrato de L-arginina, hidróxido sódico (para ajustar del pH), cloruro sódico, citrato sódico.

6.2. Incompatibilidades

Este producto no debe mezclarse con otros medicamentos, disolventes o diluyentes, exceptuando los mencionados en la sección 6.6. Para la administración intravenosa de la solución reconstituida a temperatura ambiente se recomienda el uso de un kit estándar de perfusión.

6.3. Periodo de validez

5 años.

Tras la reconstitución, su estabilidad físico-química se ha demostrado durante 8 horas a temperatura ambiente (máx. +25 °C). Después de la reconstitución, desde un punto de vista microbiológico y dado que Riastap no contiene ningún conservante, el producto reconstituido debe usarse inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, no debe conservarse más de 8 horas a temperatura ambiente. No refrigerar la solución tras la reconstitución.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Mantener el vial en su envase exterior para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial para perfusión de cristal incoloro, tipo II Ph. Eur., sellado con tapón de goma (goma de bromobutilo), cápsula de aluminio y disco de plástico.

Envase de 1 g (figura 1)

1. Un vial con 1 g de fibrinógeno humano
2. Filtro de jeringa Pall®
3. Punzón de aspiración Mini-Spike®



Figura 1

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones generales

- La reconstitución y el trasvase deben realizarse en condiciones asépticas.
- Los productos reconstituidos deben examinarse visualmente para comprobar que no contienen partículas extrañas ni presentan decoloración antes de administrarlos al paciente.
- La solución debe ser prácticamente incolora o amarillenta, clara a ligeramente opalescente y de pH neutro. No use soluciones turbias o que contengan depósitos.

Reconstitución

- Atemperar el disolvente y el polvo en los viales sin abrir a temperatura ambiente o a temperatura corporal (no superior a 37 °C).
- Riastap se debe reconstituir con agua para preparaciones inyectables (50 ml, no incluida en la presentación).
- Lávese las manos o use guantes antes de reconstituir el producto.
- Retirar la cápsula del vial de Riastap dejando expuesta la superficie central de los tapones de perfusión.
- Tratar la superficie del tapón de perfusión con solución antiséptica y dejar secar.
- Transferir el disolvente con un dispositivo de transferencia adecuado al interior del vial de perfusión. Procurar la humectación completa del polvo.
- Agitar suavemente el vial hasta la completa reconstitución del polvo y que la solución se encuentre lista para la administración. Evitar agitar enérgicamente puesto que ello daría lugar a la formación de espuma. Generalmente, el polvo se disuelve en aproximadamente 5 minutos. No debería tardar más

de 15 minutos en disolverse completamente.

- Abra el blíster de plástico que contiene el punzón de aspiración Mini-Spike[®] proporcionado con Riastap (Figura 2).



Figura 2

- Tome el punzón de aspiración proporcionado e insértelo en el tapón del vial con el producto reconstituido (Figura 3).



Figura 3

- Tras insertar el punzón de aspiración, retire la tapa. Después de quitar la tapa, no toque la superficie expuesta.
- Abra el blíster que contiene el filtro de jeringa Pall[®] proporcionado con Riastap (Figura 4).



Figura 4

- Enrosque la jeringa en el filtro (Figura 5).



Figura 5

- Enrosque la jeringa con el filtro montado en el punzón de aspiración (Figura 6).



Figure 6

- Aspire el producto reconstituido dentro de la jeringa (Figura 7).



Figura 7

- Cuando haya terminado, **retire el filtro, el punzón de aspiración y el vial vacío de la jeringa**, deséchelos adecuadamente y continúe con la administración de la forma habitual.
- El producto reconstituido debe administrarse inmediatamente a través de una línea de inyección/perfusión separada.
- Tener cuidado de que no penetre sangre en las jeringas que contienen el producto.

Cualquier cantidad de producto que no se haya usado o cualquier material residual debe eliminarse cumpliendo la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72.725

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

9 de marzo de 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2020