

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Riastap 1 g,
Polvere per soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Riastap si presenta in forma di polvere per soluzione iniettabile o per infusione. Un flaconcino contiene 1g di fibrinogeno umano.

Il prodotto, dopo ricostituzione con 50 mL di acqua per preparazioni iniettabili, contiene approssimativamente 20 mg/mL di fibrinogeno umano.

Il contenuto di fibrinogeno funzionale è determinato in conformità alla monografia della Farmacopea Europea relativa al fibrinogeno umano.

Prodotto da plasma di donatori umani.

Eccipienti con effetto noto:
Sodio fino a 164 mg (7,1 mmol) per flaconcino.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere, bianca, per soluzione iniettabile o per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi di episodi di sanguinamento in pazienti affetti da ipo-, o afibrinogenemia congenita con tendenza al sanguinamento.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dei disturbi della coagulazione.

Posologia

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della patologia, dalla localizzazione e dall'estensione del sanguinamento, nonché dalle condizioni cliniche del paziente.

Il calcolo del dosaggio individuale deve essere determinato sulla base del livello di fibrinogeno (funzionale), mentre la quantità e la frequenza della somministrazione devono

essere individualmente calcolate sulla base della misurazione costante del livello di fibrinogeno plasmatico e del continuo monitoraggio delle condizioni cliniche del paziente e delle altre terapie sostitutive usate.

Il livello normale di fibrinogeno nel plasma va da 1,5 a 4,5 g/L. Il livello critico di fibrinogeno nel plasma, al di sotto del quale possono insorgere episodi emorragici, è approssimativamente di 0,5 - 1,0 g/L.

In caso di interventi di chirurgia maggiore, è essenziale che la terapia sostitutiva sia oggetto di un attento monitoraggio mediante test della coagulazione.

Dose iniziale

Se non è noto il livello di fibrinogeno del paziente, si raccomanda la somministrazione per via endovenosa di una dose pari a 70 mg per kg di peso corporeo (p.c.).

Dose successiva

Il livello target (1 g/L) in caso di episodi emorragici minori (ad es. epistassi, sanguinamento intramuscolare o menorragia) deve essere mantenuto per almeno tre giorni. In caso di episodi emorragici di maggior importanza (ad es. trauma cranico o emorragia intracranica) il livello target (1,5 g/L) deve essere mantenuto per 7 giorni.

$$\text{Dose di fibrinogeno (mg/kg di peso corporeo)} = \frac{[\text{livello target (g/L)} - \text{quantità misurata (g/L)}]}{0,017 \text{ (g/L per mg/kg di peso corporeo)}}$$

Posologia per neonati, bambini e ragazzi

Per quanto riguarda l'impiego pediatrico di Riastap sono disponibili pochi dati da studi clinici. Dai risultati di questi studi, nonché dalla pluriennale esperienza clinica acquisita nell'impiego di prodotti a base di fibrinogeno, il dosaggio raccomandato nel trattamento dei bambini è lo stesso consigliato per i pazienti adulti.

Modo di somministrazione

Infusione o iniezione per via endovenosa.

Riastap deve essere ricostituito seguendo le istruzioni riportate al paragrafo 6.6. Prima della somministrazione, la soluzione ricostituita deve essere portata a temperatura ambiente o corporea.

Riastap deve essere iniettato o infuso lentamente, cioè a una velocità di somministrazione che sia accettabile per il paziente. La velocità di iniezione o di infusione non deve superare approssimativamente i 5 mL per minuto.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sussiste il rischio di trombosi nei pazienti affetti da carenza congenita e trattati con concentrati di fibrinogeno umano, soprattutto se somministrati ripetutamente o in dosaggi elevati. I pazienti trattati con concentrato di

fibrinogeno umano devono essere tenuti sotto attento controllo in modo da individuare tempestivamente l'insorgenza di segni o sintomi di trombosi.

In pazienti con storia clinica di coronaropatie o di infarto miocardico, in pazienti con epatopatie, in pazienti in periodo peri- o post-operatorio, in neonati nonché in pazienti a rischio di eventi tromboembolici o di coagulazione intravascolare disseminata, deve essere sempre valutato il potenziale benefico derivante dal trattamento con concentrato di fibrinogeno da plasma umano a fronte di un eventuale rischio di complicanze tromboemboliche. Il paziente deve essere strettamente monitorato e trattato con precauzione.

Se si verificano reazioni di tipo allergico o di tipo anafilattico, si dovrà immediatamente interrompere l'iniezione/infusione. In caso di shock anafilattico deve essere instaurato il trattamento medico standard richiesto per lo shock.

In seguito all'applicazione di terapie sostitutive con fattori della coagulazione in pazienti con altri tipi di carenze congenite, sono state osservate reazioni anticorpali. Tuttavia, per quanto riguarda il fibrinogeno, non sono attualmente disponibili dati.

Riastap contiene fino a 164 mg (7,1 mmol) di sodio per flaconcino, pari a 11,5 mg (0,5 mmol) di sodio per 1 kg di peso corporeo, se al paziente viene prescritta una dose iniziale di 70 mg/kg di peso corporeo. Si raccomanda di considerare questo dato se il paziente sta seguendo una dieta a regime sodico controllato.

Sicurezza virale

Le misure standard per prevenire infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle singole donazioni e dei pool di plasma per specifici marcatori di infezione, e l'adozione di procedure di produzione efficaci nell'inattivazione / rimozione dei virus. Ciò nonostante, quando si somministrano prodotti derivati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi.

Questo deve intendersi anche per i virus e per altri patogeni emergenti o di natura sconosciuta.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus capsulati, quali HIV, HBV e HCV, nonché per il virus non-capsulato HAV.

Le misure adottate possono essere di limitato valore nei confronti di virus non-capsulati, come il parvovirus B19.

L'infezione da parvovirus B19 può avere gravi conseguenze nelle donne in gravidanza (infezione fetale) e negli individui con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (ad es. anemia emolitica).

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente prodotti derivati da plasma umano, deve essere presa in considerazione un'appropriatezza vaccinazione (epatite A e B).

E' fortemente raccomandato che ad ogni somministrazione di Riastap siano registrati il nome e il numero di lotto del prodotto somministrato, in modo da poter mantenere un collegamento tra il paziente e il lotto del prodotto.

4.5 Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono note interazioni del concentrato di fibrinogeno da plasma umano con altri prodotti medicinali.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con Riastap (vedere paragrafo 5.3). Dal momento che il principio attivo è di origine umana esso viene catabolizzato dal paziente, come le altre proteine endogene. Per questi costituenti fisiologici del sangue umano non sono attesi effetti indesiderati sulla riproduzione o sul feto.

La sicurezza di Riastap nella gravidanza umana non è stata stabilita in studi clinici controllati. L'esperienza clinica con il concentrato di fibrinogeno nel trattamento di complicanze ostetriche suggeriscono che non sono da attendersi effetti dannosi sia nel corso di una gravidanza sia a carico della salute del feto o del neonato.

Allattamento

Non è noto se Riastap venga escreto nel latte umano. L'utilizzo di Riastap nelle donne in allattamento non è stato valutato in studi clinici.

Un rischio per il lattante non può essere escluso. In questo caso sarà necessario decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Riastap valutando sia il beneficio indotto dall'allattamento al seno per il bambino sia il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati disponibili sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Riastap non influenza, o influenza in maniera trascurabile, la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Elenco delle reazioni avverse al farmaco (ADRs)

La tabella sintetizza le reazioni avverse provenienti da studi clinici e dall'utilizzo del farmaco dopo l'immissione in commercio (post-marketing). Le frequenze riportate nella tabella sono basate sull'analisi combinata di due studi clinici controllati con placebo e sponsorizzati dall'azienda, eseguiti in chirurgia aortica con o senza ulteriori procedure chirurgiche [BI3023-2002 (N=61) e BI3023-3002 (N=152)] in accordo con le seguenti definizioni: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Per le ADRs spontanee di post-marketing, la frequenza delle segnalazioni è classificata come sconosciuta.

In considerazione del fatto che questi studi clinici sono stati condotti solo in una ristretta popolazione di pazienti sottoposti a chirurgia aortica, le percentuali di reazioni avverse al farmaco osservate potrebbero non riflettere le percentuali osservate nella pratica clinica e sono sconosciute per ambiti clinici al di fuori dell'indicazione studiata.

Classificazione per Sistemi e Organi secondo MedDRA (SOC)	Reazioni avverse (Termine MedDRA preferito –PT)	Frequenza (in chirurgia aortica con o senza ulteriori procedure chirurgiche)
Disturbi generali e condizioni del sito di somministrazione	Piressia	Molto comuni
Disturbi del sistema immunitario	Reazioni anafilattiche (incluso shock anafilattico)	Non comuni
	Reazioni allergiche (Inclusi orticaria generalizzata, rash, dispnea, tachicardia, nausea, vomito, brividi, piressia, dolore al torace, tosse, ipotensione)	Sconosciuto
Disturbi vascolari	Eventi tromboembolici* (vedere paragrafo 4.4)	Comuni**

* Casi isolati sono stati fatali

** Basandosi sull'analisi di due studi clinici (in chirurgia aortica con o senza ulteriori procedure chirurgiche) il tasso di incidenza di eventi tromboembolici è stato inferiore nei soggetti trattati con fibrinogeno (N=8, 7.4%) rispetto a quelli trattati con placebo (N=11, 10.4%).

Per quanto riguarda la sicurezza nei confronti di agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Per evitare un sovradosaggio, nel corso della terapia è indicato monitorare regolarmente il livello plasmatico del fibrinogeno (vedere paragrafo 4.2).

In caso di sovradosaggio, aumenta il rischio di complicanze tromboemboliche.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragico, fibrinogeno umano.

Codice ATC: B02BB01

In presenza di trombina, di Fattore XIII attivato della coagulazione (F XIIIa) e di ioni calcio, il fibrinogeno umano (Fattore I della coagulazione) viene trasformato in un coagulo di fibrina tridimensionale, stabile ed elastico.

La somministrazione di concentrato di fibrinogeno umano comporta un incremento del livello plasmatico di fibrinogeno ed è in grado di correggere temporaneamente il difetto coagulativo in pazienti affetti da carenza congenita di fibrinogeno.

Uno studio di fase II ha valutato la farmacocinetica dopo dose singola (vedere 5.2 Proprietà Farmacocinetiche) ed ha fornito anche dati di efficacia, utilizzando quale end-point surrogato la *Maximum Clot Firmness* (MCF), e dati di sicurezza.

Per ogni soggetto, la MCF è stata misurata prima (basale) e un'ora dopo la somministrazione di una singola dose di 70 mg/kg di p.c. di Riastap. Riastap si è dimostrato efficace nell'aumentare la solidità del coagulo in pazienti con carenza congenita di fibrinogeno (afibrinogenemia) valutata mediante tromboelastometria. L'efficacia emostatica in episodi emorragici acuti, e la sua correlazione con l'MCF, sono in corso di valutazione in uno studio post-registrativo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il fibrinogeno umano è un componente normale del plasma umano e agisce come il fibrinogeno endogeno.

Nel plasma, l'emivita biologica del fibrinogeno è di 3 – 4 giorni. Per quanto riguarda la sua degradazione, Riastap si comporta come il fibrinogeno endogeno.

La somministrazione di Riastap avviene per via endovenosa: il prodotto risulta immediatamente disponibile in concentrazione plasmatica corrispondente alla dose somministrata.

Uno studio ha valutato il comportamento farmacocinetico del prodotto prima e dopo somministrazione di una singola dose di concentrato di fibrinogeno umano in pazienti affetti da afibrinogenemia. Questo studio multicentrico, aperto, prospettico, non controllato ha coinvolto un gruppo di pazienti, 5 femmine e 10 maschi, di età compresa fra 8 e 61 anni (2 bambini, 3 adolescenti, 10 adulti). Il dosaggio medio è stato di 77,0 mg/kg p.c. (range 76,6 – 77,4 mg/kg).

Dai 15 soggetti sono stati prelevati campioni di sangue (14 campioni utili per la misurazione) al fine di determinare l'attività del fibrinogeno all'inizio dello studio e dopo 14 giorni dall'infusione. Inoltre, dai livelli accertati fino a 4 ore dopo l'infusione è stato calcolato l'aumento del recupero *in vivo* (IVR), definito come massimo aumento dei livelli di fibrinogeno nel plasma con riferimento alla quantità somministrata ed espressa in mg/kg di peso corporeo. Il valore medio di IVR era pari a 1,7 (da 1,30 a 2,73) mg/dL per mg/kg di peso corporeo. Nella tabella seguente sono riportati i risultati farmacocinetici ottenuti.

Risultati farmacocinetici relativi all'attività del fibrinogeno

Parametro (n=14)	Media \pm SD	Mediana (range)
$t_{1/2}$ [h]	78,7 \pm 18,13	77,1 (55,73-117,26)
C_{max} [g/L]	1,4 \pm 0,27	1,3 (1,00-2,10)
AUC per dose di 70 mg/kg [h•mg/mL]	124,3 \pm 24,16	126,8 (81,73-156,40)
Aliquota estrapolata di AUC [%]	8,4 \pm 1,72	7,8 (6,13-12,14)
Cl [mL/h/kg]	0,59 \pm 0,13	0,55 (0,45-0,86)
MRT [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)
IVR [mg/dL per mg/kg peso corporeo]	1,8 \pm 0,35	1,7 (1,30-2,73)

$t_{1/2}$ = emivita finale di eliminazione

h = ora

C_{max} = concentrazione massima entro 4 ore

AUC = area sottesa alla curva (Area Under the Curve)

Cl = clearance

MRT = tempo medio di permanenza (Mean Residence Time)

V_{ss} = volume di distribuzione in *steady state*

SD = deviazione standard (Standard Deviation)

IVR = *in vivo recovery*

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati pre-clinici non hanno rilevato particolari rischi, sulla base di studi convenzionali, con dose singola, di tossicità e sicurezza farmacologica.

Nei modelli animali tradizionali non sono razionalmente effettuabili studi preclinici con somministrazioni ripetute (tossicità cronica, cancerogenicità e mutagenicità) a seguito dello sviluppo di anticorpi indotti dalla somministrazione di proteine eterologhe di origine umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Albumina umana,
L-arginina cloridrato,
Idrossido di sodio (per la regolazione del pH),
sodio cloruro,
sodio citrato.

6.2 Incompatibilità

Questo prodotto non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali, diluenti né solventi eccetto quelli riportati nel paragrafo 6.6. Per la somministrazione endovenosa del prodotto ricostituito a temperatura ambiente, deve essere utilizzato un set di infusione/iniezione standard,.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

A temperatura ambiente (max. 25°C) la stabilità chimico-fisica dopo ricostituzione è risultata pari a 8 ore. Il prodotto ricostituito deve essere somministrato immediatamente. Se non fosse possibile la sua immediata somministrazione, è possibile conservarlo a temperatura ambiente (max. 25°C) per non più di 8 ore. La soluzione ricostituita non deve essere conservata in frigorifero.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (tra 2 °C e 8 °C). Non congelare. Tenere il flaconcino nella scatola esterna per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino per infusione di vetro incolore, tipo II secondo Farmacopea Europea, sigillato con tappo in gomma (gomma bromobutilica), cappuccio protettivo in alluminio e chiusura a strappo in plastica.

Confezione da 1 g (Figura 1)

1. Un flaconcino da infusione, contenente 1 g di fibrinogeno umano
2. Filtro: Filtro Pall® per siringa
3. Dispositivo di trasferimento: Mini-Spike® Dispensing Pin



Figura 1

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni generali

- La ricostituzione e il prelievo devono essere effettuati in condizioni asettiche.
- Dopo la sua ricostituzione, il prodotto va ispezionato visivamente prima della somministrazione, per controllare l'assenza di particelle o di decolorazioni.
- La soluzione si deve presentare praticamente incolore o tendente al giallo, limpida o leggermente opalescente e con pH neutro. Non usare soluzioni torbide o contenenti residui.

Ricostituzione

- Senza aprire i flaconcini, portare a temperatura corporea o a temperatura ambiente (non oltre 37°C) sia il solvente che la polvere.
- La ricostituzione di Riastap deve essere effettuata impiegando acqua per preparazioni iniettabili (50 mL, non inclusa nella confezione).
- Lavare le mani o usare dei guanti prima di ricostituire il prodotto.
- Togliere il cappuccio di alluminio dal flaconcino di Riastap in modo da mettere in vista l'area centrale del tappo per infusione.
- Con soluzione antisettica pulire la superficie del tappo, lasciandola poi asciugare.

- Mediante un adatto dispositivo di trasferimento, trasferire il solvente nel flaconcino da infusione. Assicurarsi che la polvere sia completamente bagnata dal solvente.
- Far ruotare gentilmente il flaconcino fino a quando sarà completata la ricostituzione; a questo punto la soluzione sarà pronta per la somministrazione. Non agitare eccessivamente il flaconcino onde evitare la formazione di schiuma. In genere, il liofilizzato si dissolve in circa 5 minuti. La dissoluzione completa non deve richiedere più di 15 minuti.
- Aprire il blister di plastica contenente il dispositivo di trasferimento (Mini-Spike® Dispensing Pin) fornito con Riastap (Figura 2)



Figura 2

- Prendere il dispositivo di trasferimento fornito e inserirlo nel tappo del flaconcino contenente il prodotto ricostituito (Figura 3).



Figura 3

- Dopo aver inserito il dispositivo di trasferimento, rimuovere il cappuccio. Dopo aver rimosso il cappuccio non toccare la superficie esposta.
- Aprire il blister contenente il filtro (Filtro Pall® per siringa) fornito con Riastap (Figura 4).



Figura 4

- Avvitare la siringa sul filtro (Figura 5).



Figura 5

- Avvitare la siringa con il filtro inserito sul dispositivo di trasferimento (Figura 6).



Figura 6

- Aspirare il prodotto ricostituito all'interno della siringa (Figura 7).



Figura 7

- Al termine, **rimuovere il filtro, il dispositivo di trasferimento, e il flaconcino vuoto dalla siringa**, smaltire correttamente e procedere alla somministrazione come di consueto.
- Il prodotto, una volta ricostituito, deve essere somministrato immediatamente, impiegando una linea di iniezione/infusione separata.
- Fare attenzione che nelle siringhe riempite con il prodotto non entri sangue.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Rappresentante legale per l'Italia:
CSL Behring S.p.A. – 20151 Milano
Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC N. 040170021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / DEL PRIMO RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 06 aprile 2012

Data del primo rinnovo: 12 giugno 2014

10. DATA DELLA REVISIONE DEL TESTO