

BE SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS – BE-SPC (SPC/BE/fr)

RIASTAP 1 g

Rev.: **17-SEP-2019** / Introduction of filter and mini-spike

Supersedes previous versions

Rev.: 01-APR-2019 / Change in storage condition

Rev.: 27-Jan-2016 / Response to questions

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Riastap 1g
Poudre pour solution injectable ou pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Riastap se présente sous la forme d'une poudre pour solution injectable ou pour perfusion contenant 1 g de fibrinogène humain par flacon.

Le produit reconstitué avec 50 ml d'eau pour préparations injectables contient approximativement 20 mg/ml de fibrinogène humain.

Le contenu de fibrinogène est déterminé conformément à la monographie de la Pharmacopée Européenne pour fibrinogène humain.

Excipients à effet notoire:

Sodium jusqu'à 164 mg (7,1 mmol) pour un flacon.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour injection ou pour perfusion.

Poudre blanche.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Ce médicament est indiqué dans le traitement des saignements chez les patients présentant une hypo- ou une afibrogénémie congénitale avec une tendance aux saignements.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement des troubles de coagulation.

Posologie

La posologie et la durée d'un traitement de substitution dépendent de la sévérité des troubles, de l'importance et du lieu de l'hémorragie et l'état clinique du patient..

La concentration (fonctionnelle) en fibrinogène doit être déterminée afin de calculer la posologie individuelle. La posologie et la fréquence de l'administration doivent être déterminées sur une base individuelle par la mesure régulière de la concentration plasmatique en fibrinogène et le contrôle continu de l'état clinique du patient et d'autres traitements de substitution utilisés.

Les valeurs normales sont comprises entre 1.5 à 4.5 g/l. Le seuil critique de fibrinogène plasmatique au-dessous duquel les hémorragies peuvent se produire est de 0.5 à 1.0 g/l. En cas d'intervention chirurgicale majeure, la surveillance précise du traitement de substitution par des tests de coagulation est essentielle.

Dose initiale :

Si la concentration en fibrinogène du patient n'est pas connue, la dose recommandée est de 70 mg par kilogramme de poids corporel administré par voie intraveineuse.

Dose suivante :

La concentration cible (1g/l) pour des événements mineurs (par exemple épistaxis, saignement intramusculaire ou ménorragie) devrait être maintenue pendant au moins trois jours. La concentration cible (1.5 g/l) pour des événements majeurs (par exemple le trauma crânien ou l'hémorragie intracrânienne) devrait être maintenue pendant sept jours.

$$\text{Dose de fibrinogène (mg/kg de poids corporel)} = \frac{[\text{Concentration cible (g/l)} - \text{concentration mesurée (g/l)}]}{0.017 \text{ (g/l par mg/kg de poids corporel)}}$$

Posologie pour les nouveau-nés, les enfants en bas âge et les enfants :

Des données limitées chez les enfants obtenues dans les études cliniques à la concentration de Riastap sont disponibles. Compte tenu de ces études et de l'expérience clinique durable avec les spécialités contenant du fibrinogène, la posologie recommandée dans le traitement des enfants est la même que celle pour les adultes.

Mode d'administration

Injection ou perfusion intraveineuse.

Riastap doit être reconstitué selon les modalités décrites dans la rubrique 6.6. Avant administration, la solution reconstituée doit être amenée à la température ambiante ou corporelle, puis être injectée ou perfusée lentement à un débit confortable pour le patient. Le débit d'injection ou de perfusion ne doit pas dépasser approximativement 5 ml par minute.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il existe un risque de survenue d'évènements thrombotiques lorsque des patients ayant une insuffisance congénitale sont soignés avec un concentré de fibrinogène humain,, en particulier avec une posologie élevée ou une administration répétée. Les patients recevant du concentré de fibrinogène humain doivent être surveillés à la recherche de signes ou symptômes de thrombose.

Le bénéfice d'un traitement par un concentré de fibrinogène humain doit être mesuré par rapport au risque potentiel de complications thromboemboliques, chez les patients présentant des antécédents de maladie cardiaque coronaire ou d'infarctus du myocarde, les patients présentant une affection hépatique, les patients péri- ou post opératoires, les nouveau-nés, les patients à risque thromboembolique ou de coagulopathie intravasculaire disséminée (CIVD). Une surveillance particulière devra être mise en place.

En cas d'allergie, de réaction anaphylactique, l'administration devra être interrompue immédiatement et un traitement symptomatique devra être instauré.

Dans le cas de traitement de substitution avec des facteurs de coagulation dans d'autres insuffisances congénitales, la formation d'anticorps neutralisant a été observée, mais il n'existe actuellement aucune donnée dans le cas du fibrinogène.

Riastap contient jusqu'à 164 mg (7.1 mmol) de sodium par flacon, soit 11.5 mg (0.5 mmol) de sodium par kg de poids corporel chez un patient recevant la posologie initiale de 70mg/kg. Ceci est à prendre en considération en cas de régime hyposodé contrôlé.

Sécurité virale

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection clinique des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou d'autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et VHC ainsi que contre le virus non enveloppé VHA.

Les mesures prises peuvent s'avérer d'efficacité limitée contre les virus non enveloppés tels que le parvovirus B19.

L'infection due au parvovirus B19 peut être grave chez les femmes enceintes (infection foetale) et chez les sujets immunodéprimés ou avec une érythroïèse augmentée (i.e. anémie hémolytique).

Une vaccination appropriée (hépatite A et B) doit être envisagée chez les patients recevant régulièrement ou de façon réitérée des produits dérivés du plasma humain.

Il est fortement recommandé lors de chaque administration de Riastap à un patient, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament, afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune interaction entre le concentré de fibrinogène humain et d'autres spécialités pharmaceutiques n'est connue à ce jour.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude de reproduction animale n'a été conduite avec Riastap (voir rubrique 5.3). Compte tenu de l'origine humaine de la substance active, celle-ci est métabolisée de la même manière que les protéines propres au patient. S'agissant de constituants physiologique du sang humain, aucun effet secondaire sur la reproduction ou le fœtus n'est attendu.

L'innocuité de Riastap au cours de la grossesse n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés.

L'expérience clinique acquise avec le concentré de fibrinogène chez la femme enceinte, lors de complications hémorragiques obstétricales, n'a pas montré d'effet nocif indésirable sur l'évolution de la grossesse, le développement du fœtus, ni pendant la période postnatale.

Allaitement

L'excrétion de Riastap dans le lait humain est inconnue. L'utilisation de Riastap chez la femme allaitante n'a pas été évaluée par des essais cliniques contrôlés.

Un risque pour les nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Riastap en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Riastap n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Tableau des effets indésirables (EI)

Le tableau mentionne les effets indésirables identifiés au cours des études cliniques ainsi que ceux rapportés au cours de l'expérience acquise après la mise sur le marché du médicament. Les fréquences mentionnées dans le tableau ont été déterminées sur la base d'analyses globales de deux études cliniques, contrôlées par placebo, sponsorisées par les firmes et réalisées chez des patients subissant une chirurgie aortique avec ou sans d'autres procédures chirurgicales [BI3023-2002 (N=61) et BI3023_3002 (N=152)],

selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ;

rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) Pour les déclarations spontanées d'effets indésirables après la commercialisation, la fréquence est indéterminée.

En raison du fait que ces études n'ont été réalisées qu'au sein de la population restreinte des patients subissant une chirurgie aortique, les taux d'incidence des effets indésirables observés au cours de ces études sont susceptibles de ne pas refléter les taux observés en pratique clinique et sont inconnus pour les situations cliniques différentes de l'indication étudiée.

CSO MedDRA	Effets indésirables	Fréquence (chez des patients subissant une chirurgie aortique avec ou sans d'autres procédures chirurgicales)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie	Très fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions anaphylactiques (choc anaphylactique)	Peu fréquent
	Réactions allergiques (y compris urticaire généralisée, éruption cutanée, dyspnée, tachycardie, nausées, vomissements, frissons, pyrexie, douleur thoracique, toux, baisse de la tension artérielle)	Inconnu
Affections vasculaires	Événements thromboemboliques*	Fréquent**

* Le décès est survenu dans des cas isolés.

** Sur la base des résultats des deux études cliniques (chirurgie aortique avec ou sans d'autres procédures chirurgicales), le taux d'incidence global des événements thromboemboliques était plus faible chez les sujets traités par fibrinogène (N=8, 7,4%) que chez ceux sous placebo (N=11, 10,4%)

Pour la sécurité relative aux agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

BELGIQUE

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance
EUROSTATION II
Place Victor Horta, 40/ 40
B-1060 Bruxelles
Site internet: www.afmps.be
e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmps.be

LUXEMBOURG

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9. Surdosage

Pour éviter le surdosage, une surveillance régulière du fibrinogène plasmatique circulant pendant le traitement doit être mise en place (voir 4.2).
En cas de surdosage, le risque de développer des complications thromboemboliques est augmenté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragique, fibrinogène humain
Code ATC : B02B B01

Le fibrinogène humain (facteur I de coagulation), en présence de thrombine, de facteur XIII activé et d'ions calcium, se transforme en un réseau de fibrine tridimensionnel, stable, qui assure la coagulation.

L'administration du fibrinogène humain concentré provoque une augmentation du niveau de fibrinogène plasmatique circulant et peut temporairement corriger le défaut de la coagulation des patients déficients en fibrinogène.

L'étude pivot de phase II a évalué la pharmacocinétique en dose unique (voir rubrique 5.2 Propriétés Pharmacocinétiques) et a également fourni des données d'efficacité par l'intermédiaire du critère de fermeté de maximum du caillot (FMC) et des données de sécurité.

Pour chaque sujet, le FMC a été déterminé avant (valeur de référence) et une heure après l'administration d'une dose unique de 70 mg/kg de poids corporel de Riastap. Riastap a été permis la croissance du caillot chez des patients ayant un déficit congénital en fibrinogène (afibrinogénémie) mesuré par thromboélastométrie. L'efficacité hémostatique dans les épisodes de saignements aigus et sa corrélation avec le FMC, sera vérifiée dans une étude post-marketing.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le fibrinogène humain plasmatique est un constituant normal du plasma humain et agit comme le fibrinogène endogène. Dans le plasma, la demi-vie biologique du fibrinogène est de 3 à 4 jours. Concernant la dégradation, Riastap se comporte comme le fibrinogène endogène.

Le produit est administré par voie intraveineuse et il est immédiatement disponible dans le plasma dans une concentration correspondante à la posologie administrée.

Une étude pharmacocinétique a évalué la pharmacocinétique d'une dose unique avant et après l'administration de concentré humain de fibrinogène chez les sujets avec déficit de fibrinogène. 5 femmes et 10 hommes de 8 à 61 ans (2 enfants, 3 adolescents, 10 adultes) ont participé à cette étude prospective, ouvert, non contrôlée et multicentrique. La dose médiane était de 77 mg/kg de poids corporel (intervalle 76.6 – 77.4 mg/kg).

Du sang a été prélevé chez 15 sujets (14 mesurables) pour déterminer l'activité de fibrinogène de base et jusqu'à 14 jours après la fin de la perfusion. En outre, la récupération *in vivo* (RIV), défini comme l'augmentation maximale des taux plasmatiques de fibrinogène mesurée par poids corporel en mg/kg, a été déterminée par paliers jusqu'à 4 heures après la perfusion. La récupération *in vivo* par accroissement incrémental médian était de 1.7 mg/dl par mg/kg de poids corporel (intervalle 1.30 – 2.73). Le tableau suivant fournit les résultats pharmacocinétiques.

Résultats pharmacocinétiques pour l'activité du fibrinogène

Paramètre (n=14)	Moyenne ± DS	Médiane (intervalle)
$t_{1/2}$ [h]	78.7 ± 18.13	77.1 (55.73-117.26)
C_{max} [g/l]	1.4 ± 0.27	1.3 (1.00-2.10)
AUC par dose de 70 mg/kg [h•mg/ml]	124.3 ± 24.16	126.8 (81.73-156.40)
Partie extrapolée d'ASC [%]	8.4 ± 1.72	7.8 (6.13-12.14)
Cl [ml/h/kg]	0.59 ± 0.13	0.55 (0.45-0.86)
TMR [h]	92.8 ± 20.11	85.9 (66.14-126.44)
V_{ec} [ml/kg]	52.7 ± 7.48	52.7 (36.22-67.67)
IVR [mg/dl par mg/kg de poids corporel]	1.8 ± 0.35	1.7 (1.30-2.73)

$t_{1/2}$ = demi vie terminale d'élimination

h = heure

C_{max} = concentration maximale dans un délai de 4 heures

AUC = air sous la courbe

Cl = clairance

TMR = temps moyen résiduel

V_{ec} = volume de distribution en état équilibré

DS = Ecart type

RIV = récupération *in vivo*

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicité en dose unique et de sécurité pharmacologique n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Des études précliniques par administrations répétées (toxicité chronique, cancérogénicité et mutagénicité) ne peuvent pas être raisonnablement réalisées dans les modèles animaux conventionnels dus au développement d'anticorps suivant l'administration des protéines humaines hétérologues.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Albumine humaine, Chlorhydrate de L-arginine, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), chlorure de sodium, citrate de sodium.

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, diluant ou solvant à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. L'utilisation d'un kit de perfusion est recommandée pour l'administration de la solution reconstituée à température ambiante.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

La stabilité physico-chimique du produit a été démontrée pendant 8 heures à température ambiante (max. + 25 °C). D'un point de vue microbiologique, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Cependant, si le produit n'est pas administré immédiatement, la durée de conservation ne doit pas dépasser 8 heures à température ambiante (max. + 25 °C). La solution reconstituée ne doit pas être conservée au réfrigérateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C – 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (verre type II, incolore) muni d'un bouchon (bromobutyl), serti avec une capsule en aluminium surmontée d'un disque en plastique.

Boîte de 1 g (Figure 1):

1. Un flacon contenant 1 g de fibrinogène humain.
2. Filtre : Pall® Filtre seringue
3. Dispositif de prélèvement : Mini-Spike® dispositif de prélèvement



Figure 1

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Instructions générales

- La reconstitution et le prélèvement doivent être effectués en conditions aseptiques.
- La solution reconstituée doit être contrôlée visuellement avant administration pour y déterminer la présence éventuelle de particules de matière ou une décoloration.
- La solution reconstituée est incolore à jaunâtre, claire à légèrement opalescente et de pH neutre. N'utilisez pas de solution trouble ou contenant des dépôts.

Reconstitution

- Amener le flacon de solvant et celui de poudre non ouverts à la température de la pièce ou à la température corporelle (ne pas dépasser +37°C)
- Riastap doit être reconstitué avec 50 ml d'eau pour préparations injectables (non fourni).
- Se laver les mains ou mettre des gants avant de reconstituer le produit.
- Retirer la capsule protectrice du flacon de Riastap pour découvrir la partie centrale du bouchon.
- Nettoyer la surface du bouchon du flacon de perfusion avec une solution antiseptique et laisser sécher.
- Transférer le solvant à l'aide d'un dispositif de transfert approprié dans le flacon de perfusion. S'assurer de l'imprégnation complète de la poudre.
- Imprimer au flacon un léger mouvement de rotation jusqu'à dissolution complète de la poudre et obtention de la solution prête à administrer. Éviter de secouer le flacon car cela pourrait générer l'apparition de mousse. La reconstitution s'effectue au maximum en 15 minutes (généralement en 5 à 10 minutes).
- Ouvrir le blister en plastique contenant le dispositif de prélèvement (dispositif de prélèvement Mini-Spike®) fourni avec RIASTAP (Figure 2).



Figure 2

- Prendre le dispositif de prélèvement fourni et l'insérer dans le bouchon du flacon contenant le produit reconstitué (Figure 3).



Figure 3

- Après avoir inséré le dispositif de prélèvement, retirer le capuchon. Après avoir retiré le capuchon, ne pas toucher la surface exposée. Ouvrir le blister du filtre (Filtre seringue Pall®) fourni avec RIASTAP (Figure 4).



Figure 4

- Visser la seringue sur le filtre (Figure 5).



Figure 5

- Visser la seringue avec le filtre sur le dispositif de prélèvement (Figure 6).



Figure 6

- Aspirer le produit reconstitué dans la seringue (Figure 7).



Figure 7

- Une fois terminé, **retirer le filtre, le dispositif de prélèvement et le flacon vide de la seringue**, les jeter selon la réglementation en vigueur et procéder à l'administration comme d'habitude.
- Le produit reconstitué doit être administré immédiatement par une ligne séparée de perfusion.
- Eviter que du sang ne pénètre dans les seringues remplies de produit.

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

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE380073

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

01/2020

Date d'approbation du texte : 04/2020