



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Efectividad del concentrado de fibrinógeno en pacientes traumáticos con hemorragia crítica

Celia González Guerrero

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Riastap 1 g, polvo para solución inyectable o perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Riastap se presenta en forma de polvo para solución inyectable o 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 o perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de hemorragias en pacientes con hipo o afibrinogenemia congénita con tenencia 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 cualquiera de los excipientes del producto.

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 postoperatorio, 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

No se sabe 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

Riastap no tiene efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

La experiencia poscomercialización y la literatura científica refieren las siguientes reacciones adversas. Se usan las categorías estandarizadas de frecuencia siguientes:

Muy común:	≥	1/10
Común:	≥	1/100 y < 1/10
No común:	≥	1/1.000 y < 1/100
Rara: Muy rara:	≥	1/10.000 y < 1/1000
rara:	<	1/10.000 (se incluyen casos descritos una sola vez)

Clase de órgano	Muy común	Común	No común	Rara	Muy rara
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones alérgicas-anafilácticas (como urticaria generalizada, eritema, caídas en la presión sanguínea, disnea)	
Trastornos vasculares					Episodios tromboembólicos, incluyendo infarto de miocardio y embolia pulmonar (ver también Sección 4.4)
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración				Aumento de la temperatura corporal	

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

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 ha relevado 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 el vial por debajo de 25 °C. No congelar. Mantener el vial en su envase exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

Envase de 1 g

1 frasco contiene 1 g de fibrinógeno humano

6.6 Precauciones especiales de eliminación y manipulación

Instrucciones generales

- La reconstitución y el transvase deben realizarse en condiciones asépticas.
- Los productos reconstituidos deben examinarse visualmente para comprobar que no contiene 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 frascos 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).
- Retirar la cápsula del frasco 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 frasco de perfusión. Procurar la humectación completa del polvo.
- Agitar suavemente el frasco 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. La reconstitución completa del polvo tiene lugar en un máximo de 15 minutos (por lo general, de 5 a 10 minutos).
- 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

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio de 2010