



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4918

BUENOS AIRES, **18 JUN 2015**

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-014968-14-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CSL BEHRING S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FIBROGAMMIN-P/ FACTOR XIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizado por el Certificado N° 47.848.

Que lo presentado se encuentra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición (ANMAT) N° 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición (ANMAT) N° 6077/97.

Que a foja 180 y 181 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos,

red
re. on



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4918

respectivamente.

Que actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma CSL BEHRING S.A. los nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada FIBROGAMMIN-P/ FACTOR XIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES, autorizada por el Certificado N° 47.848, y la Disposición N° 1999/99, cuyos textos obran a fojas: 30 a 37, 38 a 45 y 46 a 53; desglosándose las fojas 30 a 37.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto del Anexo de la Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente Disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 47.848 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospecto y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-014968-14-2

DISPOSICIÓN N°

4918

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

RCR
R. C. S.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 4918, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 47.848 y de acuerdo a lo solicitado por la firma CSL BEHRING S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie del producto inscripto en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:
Nombre comercial/ Genérico/s: FIBROGAMMIN-P/ FACTOR XIII DE LA COAGULACIÓN HUMANO.

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLES.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1999/99.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-004731-98-1.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Disposición N° 1999/99.	Prospectos de fojas 30 a 37, 38 a 45 y 46 a 53; desglosándose las fojas 30 a 37.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM A la firma CSL BEHRING S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 47.848 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de..... **18 JUN 2015**

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-014968-14-2

DISPOSICION N° **4918**

ING. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

PCR
R. Cuy

4918



18 JUN 2015

PROYECTO DE PROSPECTO

Fibrogammin® 250/1250
Factor XIII de la coagulación Humano

Polvo y disolvente para solución inyectable/solución para perfusión

Industria Alemana

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Fibrogammin es un concentrado purificado del factor XIII de la coagulación sanguínea. Es un derivado de plasma humano, que se presenta en forma de polvo blanco.

Cada vial con polvo contiene:

Fibrogammin	250 UI	1250 UI
Polvo	68 – 135 mg	340 – 673 mg
Fracción de plasma humano con una actividad del factor XIII de	250 UI	1250 UI
Proteínas totales	24 – 64 mg	120 – 320 mg
Albúmina humana	24 – 40 mg	120 – 200
Glucosa	16 – 24 mg	80 – 120
Cloruro de sodio	28 – 44 mg	140 – 220

Acción Terapéutica:

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágico

Código ATC: B02B D07

Indicaciones

- Deficiencia congénita de factor XIII y la diátesis hemorrágica, las hemorragias y los trastornos en la cicatrización de heridas que se originan por dicha deficiencia.
- Diátesis hemorrágicas causadas completa o parcialmente por una deficiencia adquirida de factor XIII.
- Terapia de soporte en caso de trastornos en la cicatrización de heridas, en especial en casos de ulcus cruris, después de cirugías mayores o heridas.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

El factor XIII conecta el grupo amino de la lisina con la glutamina por medio del uso de su función enzimática (actividad de transamidasa), por lo que se forman enlaces cruzados de moléculas de fibrina. Los enlaces cruzados y la estabilización de la fibrina favorecen la penetración de los fibroblastos y contribuyen a la cicatrización de heridas.

Propiedades farmacocinéticas

Rp
MB
SE

1 de 3
 Fernando Beraza
 Director Técnico
 M.N. 13031 M.P. 17.392

4970



Distribución

El producto se administra por vía intravenosa, y por lo tanto está inmediatamente biodisponible resultando en una concentración de plasma correspondiente a la dosis aplicada.

Eliminación

En la deficiencia congénita de factor XIII, la semivida de Fibrogammin se determinó en 9.2 días (medio). Fibrogammin se metaboliza de la misma manera que el factor XIII de coagulación endógeno.

Datos de seguridad pre-clínicos

Las proteínas que contiene Fibrogammin proceden de plasma humano y actúan como proteínas plasmáticas humanas. Los ensayos de toxicidad de dosis únicas en estudios en animales no revelaron una toxicidad potencial para Fibrogammin. Los estudios de toxicidad de dosis repetidas resultaron no significativos dado que los animales desarrollan anticuerpos a la proteína heteróloga.

Posología y método de administración

Posología

1 ml es equivalente a 62,5 UI, y 100 UI son equivalentes a 1,6 ml, respectivamente.

Importante:

La cantidad a ser administrada y la frecuencia de administración debe siempre orientarse hacia la eficacia clínica en cada caso individual.

La siguiente tabla puede utilizarse como guía de dosificación en episodios hemorrágicos y cirugía:

	Dosis Unidades Internacionales [UI] por kg de peso corporal [p.c.]	Periodo de mantenimiento del nivel de FXIII
Deficiencia congénita de FXIII	10	<i>Profilaxis de hemorragias:</i> aproximadamente una vez al mes. Se debe acortar el intervalo si se desarrollan hemorragias espontáneas.
	hasta 35, reiterar la inyección si es necesario para alcanzar un nivel adecuado de factor XIII	Antes de la cirugía, eficiencia requerida mantenida mediante inyecciones reiteradas hasta que la herida haya cicatrizado por completo.
	10-20	<i>Terapia:</i> diaria, para hemorragias graves y hematomas grandes hasta que el sangrado se haya detenido.
Deficiencia adquirida de FXIII	Para el tratamiento de diátesis hemorrágicas, como mínimo 15-20	Diaria, hasta que los síntomas mejoren y los niveles normales de FXIII se alcancen de manera espontánea, respectivamente.
Terapia de soporte en el trastorno de	10*	El día de la cirugía y una vez al día durante los 3 días siguientes.

RP
MS
CH

2 de 8
Fernando Ceraza
Director Técnico
M.N. 1303 M.P. 17.392

cicatrización de heridas		
--------------------------	--	--

*En pacientes de alto riesgo, la dosis individual puede aumentarse a 15-20 UI/kg.

Los episodios hemorrágicos agudos (incluidos los estados de deficiencia adquiridos) precisarán generalmente dosis considerablemente más altas que la profilaxis rutinaria en la enfermedad congénita.

Dada la diferente patogénesis de las deficiencias del factor XIII, los datos disponibles sobre las semividas difieren notablemente. Por lo tanto, se recomienda monitorizar el incremento de la actividad del factor XIII con un método de factor XIII. En caso de cirugía mayor y hemorragias graves, el objetivo es obtener valores normales.

Población pediátrica

No se dispone de datos.

Método de administración

La preparación debe estar a temperatura ambiente o corporal antes de la administración. Inyectar o perfundir lentamente por vía intravenosa a una velocidad cómoda para el paciente. La velocidad de inyección o perfusión no debe superar aproximadamente los 4 ml por minuto.

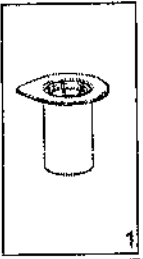
Observar al paciente para detectar cualquier reacción inmediata. Si se produce alguna reacción que pudiera estar relacionada con la administración de Fibrogammin, la velocidad de perfusión debe disminuirse o interrumpirse considerando la condición clínica del paciente.

Instrucciones generales

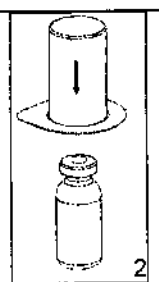
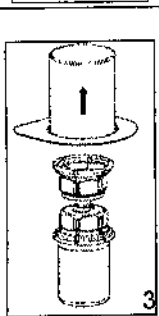
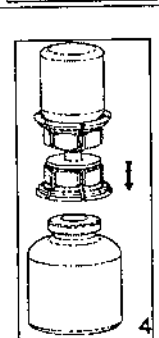
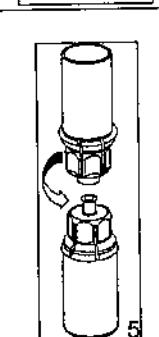
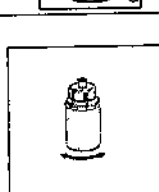
- La solución debe ser transparente y levemente opalescente. Tras la filtración/extracción (ver a continuación), se debe inspeccionar visualmente el producto reconstituido para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración.
- La reconstitución y la extracción se deben realizar bajo condiciones asépticas.
- No utilizar soluciones turbias o que contengan residuos (depósitos/partículas).

Reconstitución

Llevar el disolvente a temperatura ambiente. Asegurarse que las tapas del producto y del vial del disolvente se han retirado y que los tapones sean tratados con una solución aséptica permitiendo que se sequen antes de abrir el envase de Mix2Vial.

	<p>1. Abrir el embalaje del Mix2Vial despegando la tapa. ¡No extraer el Mix2Vial de su embalaje blíster!</p>
	<p>2. Colocar el vial de disolvente sobre una superficie plana y limpia y sujetarlo con firmeza. Tomar el Mix2Vial junto con su embalaje blíster y empujar el perforador del extremo del adaptador azul en línea recta hacia abajo a través del tapón del vial de disolvente.</p>

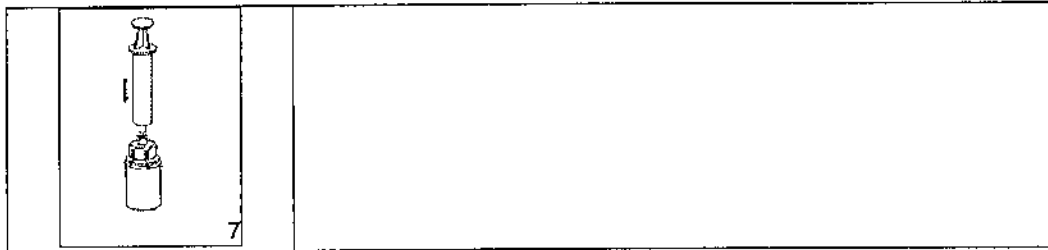
Rg.
 Cez
 MB

 <p>2</p>	
 <p>3</p>	<p>3. Retirar cuidadosamente el embalaje blister del equipo Mix2Vial sujetándolo por el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegurar de que sólo se retira el embalaje blister y no el equipo Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Colocar el vial de producto sobre una superficie plana y firme. Invertir el vial de disolvente con el set Mix2Vial acoplado y empujar el perforador del adaptador transparente en línea recta hacia abajo a través del tapón del vial de producto. El disolvente fluirá automáticamente hacia el interior del vial del producto.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Agarrar con una mano el lado del equipo Mix2Vial correspondiente al producto y con la otra el lado del disolvente y desenroscar el equipo cuidadosamente en dos piezas. Desechar el vial de disolvente con el adaptador azul del Mix2Vial acoplado.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Girar suavemente el vial de producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No agitar.</p>
	<p>7. Introducir aire en una jeringa estéril vacía. Con el vial del producto en posición vertical, conectar la jeringa al sistema Luer Lock del Mix2Vial. Inyectar aire en el vial del producto.</p>

AP
 CW

MS

4 de 8
 Fernando Beraza
 Director Técnico
 M.N. 13031 M.P. 17.392

**Extracción y aplicación**

	<p>8. Manteniendo presionado el émbolo de la jeringa, invertir el sistema y aspirar la solución al interior de la jeringa haciendo retroceder lentamente el émbolo.</p>
	<p>9. Ahora que la solución ha sido trasvasada a la jeringa, mantener firmemente el tambor de la jeringa (manteniendo el émbolo de la jeringa hacia abajo) y desconectar el adaptador transparente Mix2Vial de la jeringa.</p>

Se debe tener precaución que no ingrese sangre a la jeringa con el producto, ya que existe el riesgo que la sangre se coagule en la jeringa y por lo tanto podría administrarse coágulos de fibrina al paciente.

En caso que se requiera más de un vial de Fibrogammin, es posible mezclar diversos viales de Fibrogammin para una perfusión a través de un dispositivo de perfusión comercialmente disponible.

No se debe diluir la solución de Fibrogammin.

La solución reconstituida debe administrarse lentamente por vía intravenosa por medio de una línea de inyección/perfusión separada, a una velocidad que no exceda los 4 ml por minuto.

Todo producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Contraindicaciones

CS
Rp
MB

5 de 8
Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392

74



Hipersensibilidad a la sustancia activa o a alguno de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

En el caso de pacientes con alergias conocidas al producto (con síntomas como urticaria generalizada, erupción, caída de la presión arterial, disnea), pueden administrarse antihistamínicos y corticosteroides como profilaxis.

En caso de trombosis recientes, debe tenerse cuidado debido al efecto de estabilización de la fibrina.

Tras varios tratamientos con Fibrogammin, los pacientes deben ser controlados atentamente para detectar si desarrollan inhibidores del FXIII por medio de una observación clínica y pruebas de laboratorio.

Nota para pacientes con dietas bajas en sodio

Fibrogammin contiene entre 116,6 y 183,2 mg (entre 5,07 y 7,97 mmol) de sodio por dosis (peso corporal de 75 kg), si se aplica la dosis máxima diaria (2625 UI = 42 ml). Para ser tenido en cuenta en pacientes con una dieta baja en sodio.

Seguridad viral

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos medicinales preparados a partir de sangre o plasma humanos, incluyen la selección de donantes, análisis de donaciones individuales y mezclas de plasma para marcadores específicos de infecciones y la inclusión de etapas del proceso efectivas de fabricación para la eliminación/inactivación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

Las medidas tomadas son consideradas eficaces para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la hepatitis C (VHC) y para virus no encapsulados de la hepatitis A y parvovirus B19.

Se debe considerar la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben periódicamente/repetidamente medicamentos plasmáticos de factor XIII derivados de plasma humano.

Se recomienda considerablemente que cada vez que se administre Fibrogammin a un paciente, se registre el nombre y el número de lote del producto con el fin de mantener una vinculación entre el paciente y el lote de producto.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se realizaron estudios de interacción.

Incompatibilidades

Fibrogammin no debe mezclarse con otro medicamento salvo aquellos mencionados en la sección de Reconstitución en Método de administración y debe administrarse por medio de una línea de perfusión separada.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Handwritten signatures and initials: 'CJ', 'M', and 'R'.

5 de 8
Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392



No se estableció la seguridad de Fibrogammin para uso durante el embarazo humano en ensayos clínicos controlados.

Los estudios de experimentales con animales no son suficientes para evaluar la seguridad con respecto al desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación ni el desarrollo peri- y post-natal.

El uso clínico de Fibrogammin durante el embarazo no mostró ningún efecto negativo en el curso de la gestación ni en el desarrollo peri- y post-natal. Se describió la eficacia de Fibrogammin en mujeres embarazadas con deficiencia congénita de factor XIII. Por lo tanto, se puede usar Fibrogammin durante el embarazo tras una evaluación cuidadosa.

Lactancia

No se estableció la seguridad de Fibrogammin durante la lactancia en ensayos clínicos controlados. Se puede usar Fibrogammin durante la lactancia tras una evaluación cuidadosa.

Fertilidad

Los estudios experimentales en animales no son suficientes para evaluar la seguridad con respecto a la reproducción.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas

No se realizaron estudios sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia post-comercialización. Se utilizan las siguientes categorías estándar de frecuencia:

- Muy frecuentes: $\geq 1/10$
- Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$
- Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
- Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
- Muy raras: $< 1/10.000$

Trastornos del sistema inmunológico

En casos raros se observaron reacciones de tipo alérgico-anafiláctico (como urticaria generalizada, erupción, caída de la presión arterial, disnea).

En casos muy raros puede producirse el desarrollo de inhibidores del factor XIII.

Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración

Raramente se puede observar aumento de la temperatura.

Si se producen reacciones alérgicas-anafilácticas, la administración de Fibrogammin se debe discontinuar de inmediato (ej. interrupción de la inyección) y se debe iniciar un tratamiento apropiado. Se debe considerar las recomendaciones médicas actuales para el tratamiento en caso de shock.

En cuanto a la seguridad con respecto a agentes transmisibles, ver "Seguridad viral".

Reporte de reacciones adversas sospechadas

El reporte de reacciones adversas sospechadas después de la autorización del medicamento es importante. Permite continuar controlando el equilibrio riesgo/beneficio del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud a reportar toda reacción adversa sospechada.

Handwritten initials: CR, MB, R.

de 8
Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392

4910



Sobredosis

No se reportó ningún caso de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en heladera (2°C a +8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el estuche externo para protegerlo de luz.

No usar después de la fecha de vencimiento que figura en el estuche y en el envase.

Desde un punto de vista microbiológico, y debido a que Fibrogammin no contiene conservante, el producto reconstituido debe usarse de inmediato. Si no se administra inmediatamente, no se debe conservar por más de 8 horas a +2°C a +8°C, salvo que la reconstitución se realice bajo condiciones asépticas controladas y validadas.

Presentaciones

Envase con 250 UI

1 vial con polvo

1 vial con 4 ml de agua para inyección

1 equipo de transferencia con filtro 20/20

Envase con 1250 UI

1 vial con polvo

1 vial con 20 ml de agua para inyección

1 equipo de transferencia con filtro 20/20

Puede que no todos los tamaños de envase se comercialicen.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 47848

Elaborado por:

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring Str. 76

35041 Marburg

Alemania

Importado por:

CSL BEHRING S.A.

Director Técnico: Fernando Beraza, Farmacéutico.

Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ) Olivos

Provincia de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: Mayo de 2013

Handwritten initials: 'fp', 'CW', 'MB'

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392