



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

DISPOSICIÓN N°

0984

BUENOS AIRES,

01 FEB 2016

VISTO el Expediente N° 1-47-13711-15-9 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 HAEMOCOMPLETTAN P. / FIBRINOGENO HUMANO, Forma
farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLES, autorizado por el certificado N°
56.825.

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 108 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la
presente, obra un informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de
Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de
Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN N°

0984

Que actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101/15 de fecha 16 de diciembre de 2015.

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 HAEMOCOMPLETTAN P./ FIBRINÓGENO HUMANO, Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLES autorizada por el Certificado N° 56.825, cuyos textos obran a fojas: 31 a 30, 31 a 40 y 41 a 50; desglosándose las fojas 21 a 30.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de las Disposición autorizante N° 4895/12 los prospectos autorizados por las fojas aprobadas en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- 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° 56.825 en los términos de la Disposición 6077/97.

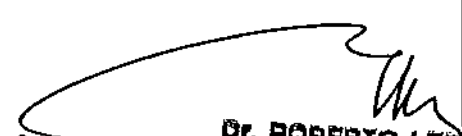
ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-13711-15-9

DISPOSICIÓN N°

0984

-2-


Dr. ROBERTO LEDESMA
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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° **0984**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de la Especialidad Medicinal N° 56.825 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: HAEMOCOMPLETTAN P. / FIBRINOGENO HUMANO.

Forma farmacéutica: POLVO PARA INYECTABLES.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4895/12.

Tramitado por expediente N° 1-47-18142-10-6

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Anexo II de Disposición N° 4895/12.	Fojas 31 a 30, 31 a 40 y 41 a 50; desglosándose las fojas 21 a 30.

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° 56.825 en la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de **01 FEB 2016**

EXPEDIENTE N° 1-47-13711-15-9

DISPOSICION N°

0984

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

01 FEB 2016

PROYECTO DE PROSPECTO

**HAEMOCOMPLETTAN® P
FIBRINOGENO HUMANO**

Forma farmacéutica

Polvo para inyectables o para infusión

Origen Biológico

Industria Alemana

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Haemocomplettan se presenta como un polvo para solución inyectable o para infusión para administración intravenosa que contiene 1 g ó 2 g de fibrinógeno humano por vial.

El producto contiene 20 mg/ml de fibrinógeno humano después de la reconstitución con 50 ml de agua para inyecciones para Haemocomplettan P 1 g o 100 ml de agua para inyecciones para Haemocomplettan P 2 g.

HAEMOCOMPLETTAN P 1G:

Cada frasco con 1925-3010 mg de polvo para inyectable contiene:

Proteínas totales.....1300 – 1900 mg

Fibrinógeno Humano.....900 – 1300 mg (Nominalmente 1 g)

Excipientes

Albúmina humana.....400 – 700 mg

Cloruro de sodio.....200 – 350 mg

Clorhidrato de L-arginina375 – 660 mg

Citrato de sodio50 -100 mg

HAEMOCOMPLETTAN P 2G:

Cada frasco con 3850 - 6020 mg de polvo para inyectable contiene:

Proteínas totales.....2600 – 3800 mg

Fibrinógeno Humano.....1800 – 2600 mg (Nominalmente 2 g)

Excipientes

Albúmina humana.....800 – 1400 mg



Fernando E. Beraza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
M.N. 13031 MP. 17392



- Cloruro de sodio.....400 – 700 mg
- Clorhidrato de L-arginina750 – 1320 mg
- Citrato de sodio100 – 200 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antihemorrágico, fibrinógeno humano.
Código ATC: B02B B01

INDICACIONES:

Tratamiento y profilaxis de diátesis hemorrágica en:

- Hipo-, dis- o afibrinogenemia congénita
- Hipofibrinogenemia adquirida resultante de
 - o trastornos de síntesis en casos de daño del parénquima hepático grave
 - o consumo intravascular aumentado, ej. como resultado de coagulación intravascular diseminada, hiperfibrinólisis
 - o pérdida aumentada de sangre

Los cuadros clínicos más importantes asociados con un síndrome de desfibrinación son: complicaciones obstétricas, leucemia aguda, especialmente la leucemia promielocítica, cirrosis hepática, intoxicaciones, lesión extensa, hemólisis posterior a errores de transfusión, intervenciones operatorias, infecciones, sepsis, todas las formas de shock así como tumores especialmente en el pulmón, páncreas, útero y próstata.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El fibrinógeno humano (factor de coagulación I), en presencia de trombina, factor de coagulación XIII activado (F XIIIa) e iones calcio se convierte en un coágulo hemostático de fibrina estable y elástico de tres dimensiones.

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

El estudio pivotal de fase II evaluó la farmacocinética de dosis única (ver Propiedades farmacocinéticas) y también proporcionó datos sobre la eficacia mediante el criterio de valoración subrogante de firmeza máxima del coágulo (FMC) y los datos de seguridad.

Para cada sujeto, se determinó la FMC antes (valor inicial) y una hora después de una administración única de una dosis de 70 mg/kg de peso corporal de Haemocompletan. Se encontró que Haemocompletan fue eficaz en el aumento de la firmeza del coágulo en pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno (afibrinogenemia) según lo medido mediante tromboelastometría. La eficacia hemostática en los episodios agudos de sangrado, y su correlación con FMC, se están verificando en un estudio posterior a la comercialización.

Propiedades farmacocinéticas

El fibrinógeno humano es un componente normal del plasma humano y actúa como el fibrinógeno endógeno. En el plasma, la vida media biológica de fibrinógeno es de 3 a 4 días. En cuanto a la degradación, Haemocompletan se comporta como el fibrinógeno endógeno.

El producto se administra por vía intravenosa y está disponible de inmediato en una concentración plasmática que se corresponde con la dosificación administrada.

Un estudio farmacocinético evaluó la farmacocinética de una dosis única antes y después de la

Pág. 2 de 10
Rafael E. Beraza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 13021. M. 17392

administración de concentrado de fibrinógeno humano en sujetos con afibrinogenemia congénita. Este estudio prospectivo, abierto, no controlado, multicéntrico consistió en 5 mujeres y 10 varones, que variaron en edad de 8 a 61 años (2 niños, 3 adolescentes, 10 adultos). La mediana de la dosis fue de 77,0 mg/kg de peso corporal (rango de 76,6 a 77,4 mg/kg).

Se tomaron muestras de sangre de 15 sujetos (14 medibles) para determinar la actividad del fibrinógeno al inicio del estudio y hasta 14 días después de completar la infusión. Además, se determinó la recuperación *in vivo* incremental (RIV), definida como el incremento máximo en los niveles plasmáticos de fibrinógeno por mg/kg de peso corporal dosificado, a partir de los niveles obtenidos hasta 4 horas después de la infusión. La mediana de RIV incremental fue de 1,7 (rango 1,30-2,73) mg/dl por mg/kg de peso corporal. La tabla siguiente proporciona los resultados farmacocinéticos.

Resultados farmacocinéticos para actividad de fibrinógeno

Parámetro (n=14)	Media \pm SD	Mediana (intervalo)
$t_{1/2}$ [h]	78,7 \pm 18,13	77,1 (55,73 a 117,26)
$C_{m\acute{a}x}$ [g/l]	1,4 \pm 0,27	1,3 (1,00-2,10)
ABC para dosis de 70 mg/kg [h·mg/ml]	124,3 \pm 24,16	126,8 (81,73 a 156,40)
Parte extrapolada del ABC [%]	8,4 \pm 1,72	7,8 (6,13 a 12,14)
CI [ml/h/kg]	0,59 \pm 0,13	0,55 (0,45 a 0,86)
TMR [h]	92,8 \pm 20,11	85,9 (66,14 a 126,44)
V_{ee} [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 de eliminación terminal

h = horas

$C_{m\acute{a}x}$ = concentración máxima dentro de las 4 horas

ABC = área bajo la curva

CI = aclaramiento

TMR = tiempo medio de residencia

V_{ee} = volumen de distribución en estado estacionario

DE = desviación estándar

RIV = recuperación *in vivo*

Posología y método de administración

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

Posología

La dosificación y la duración de la terapia de reemplazo dependen de la gravedad del trastorno, la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El nivel de fibrinógeno (funcional) debe determinarse con el fin de calcular la dosificación individual y la cantidad y la frecuencia de administración debe determinarse en forma individual para cada paciente mediante la medición periódica del nivel de fibrinógeno en plasma y el monitoreo continuo de la condición clínica del paciente y otras terapias de reemplazo utilizadas.

El nivel de fibrinógeno en plasma normal está en el intervalo de 1,5 a 4,5 g/l. El nivel crítico de fibrinógeno en plasma por debajo del cual pueden producirse hemorragias es de aproximadamente 0,5 a 1,0 g/l. En caso de una intervención quirúrgica mayor, es esencial un control preciso de la terapia de reemplazo por medio de pruebas de coagulación.

1. Profilaxis en pacientes con hipo-, dis- o afibrinogenemia congénita y tendencia conocida a la hemorragia.

Para prevenir el sangrado excesivo durante procedimientos quirúrgicos, se recomienda el tratamiento profiláctico para elevar los niveles de fibrinógeno a 1 g/l, y mantener el fibrinógeno en este nivel hasta

Pág. 3 de 10
 Ferrn Beraza
 Director Técnico
 CSL Behring S.A.
 M.V. 15021 MP 17392



que se asegure la hemostasia y por encima 0,5 g/l hasta que se complete la cicatrización de heridas.

En caso de procedimientos quirúrgicos o el tratamiento de un episodio de sangrado, la dosis debe calcularse de la siguiente manera:

$$\text{Dosis de fibrinógeno (mg/kg de peso corporal)} = \frac{\text{Nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}}{0.017 \text{ (g/l por mg/kg de peso corporal)}}$$

La posología posterior (dosis y frecuencia de las inyecciones) debe adaptarse con base en el estado clínico del paciente y los resultados de laboratorio.

La vida media biológica del fibrinógeno es de 3-4 días. Por lo tanto, en ausencia de consumo, en general no se requiere el tratamiento repetido con fibrinógeno humano. Dada la acumulación que se produce en caso de administración repetida para un uso profiláctico, la dosis y la frecuencia se deben determinar de acuerdo con los objetivos terapéuticos del médico para un paciente dado.

2. Tratamiento de sangrados

Adultos

Para sangrado perioperatorio generalmente se administran 2 g (ó 30 mg/kg de peso corporal), con infusiones posteriores según lo requerido. En caso de hemorragia grave, es decir, uso obstétrico/desprendimiento prematuro de placenta, pueden requerirse grandes cantidades de fibrinógeno (4-8 g).

Niños

La dosificación debe determinarse de acuerdo al peso corporal y la necesidad clínica, pero generalmente es de 20-30 mg/kg.

Método de administración

Infusión o inyección intravenosa.

Haemocompletan debe reconstituirse de acuerdo con la sección "Instrucciones para uso, manipulación y eliminación". La solución reconstituida debe entibiarse a temperatura ambiente o corporal antes de su administración, luego inyectarse o infundirse lentamente a una velocidad que le resulte cómoda al paciente. La velocidad de inyección o infusión no debe exceder de aprox. 5 ml por minuto.

Instrucciones para uso, manipulación y eliminación

Instrucciones generales

- La reconstitución y la extracción deben llevarse a cabo bajo condiciones asépticas.
- Los productos reconstituidos deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambios de color antes de su administración.
- La solución debe ser casi incolora a amarillento, límpida a ligeramente opalescente y de pH neutro. No utilizar soluciones que estén turbias o tengan depósitos.

Reconstitución

- Entibie tanto el solvente como el polvo en los viales sin abrir a la temperatura ambiente o corporal

M

Mano F. Boraza
 Técnico
 CSL Behring S.A.
 17592
 M.N. Pág. 4 de 10



(no por encima de 37°C).

- Haemocomplettan debe reconstituirse con agua para inyecciones (50 ml para 1 g y 100 ml para 2 g, respectivamente, no incluida).
 - Retire la tapa del vial de Haemocomplettan para exponer las porciones centrales de los tapones de infusión.
 - Trate la superficie del tapón de infusión con solución antiséptica y deje que se seque.
 - Transfiera el solvente con un dispositivo de transferencia adecuado al interior del vial de infusión. Asegure la humectación completa del polvo.
 - Agite en remolino suavemente el vial hasta que el polvo se reconstituya y la solución esté lista para su administración. Evite la agitación enérgica que provoca la formación de espuma. El polvo debe reconstituirse por completo dentro de un máx. de 15 minutos (por lo general dentro de 5 a 10 minutos).
 - El producto reconstituido debe administrarse inmediatamente mediante una inyección/línea de infusión separada (ver Almacenamiento y Estabilidad).
 - Tenga cuidado de que no entre sangre en las jeringas llenas con producto.
- Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Incompatibilidades

Este producto no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes o solventes. Se recomienda un equipo de infusión estándar para la aplicación intravenosa de la solución reconstituida a temperatura ambiente.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes del producto.
Trombosis manifiesta o infarto de miocardio, excepto en casos de hemorragia potencialmente mortal.

Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo

Hay un riesgo de trombosis cuando los pacientes con deficiencia congénita son tratados con fibrinógeno humano, en particular con dosis altas o dosificación repetida. Los pacientes que recibieron concentrado de fibrinógeno humano deben ser observados estrechamente para detectar signos o síntomas de trombosis.

En pacientes con un antecedente de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, en pacientes con enfermedad hepática, en pacientes en peri o post-operatorio, en neonatos, o en pacientes con riesgo de episodios tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada, el beneficio potencial del tratamiento con fibrinógeno de plasma humano debe sopesarse contra el riesgo de complicaciones tromboembólicas. Se debe tener precaución y también se debe realizar un monitoreo estrecho.

La hipofibrinogenemia adquirida se asocia con bajas concentraciones plasmáticas de todos los factores de coagulación (no sólo el fibrinógeno) y de los inhibidores y por lo tanto debe considerarse el tratamiento con productos sanguíneos que contienen factores de coagulación (con o sin la administración de concentrado de fibrinógeno). Es necesaria la supervisión estricta del sistema de coagulación.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, la inyección/infusión debe interrumpirse inmediatamente. En caso de shock anafiláctico, debe implementarse el tratamiento médico estándar para el shock.

En el caso de la terapia de reemplazo con factores de coagulación en otras deficiencias congénitas, se han observado reacciones de anticuerpos, pero actualmente no hay datos con fibrinógeno.

Información importante sobre excipientes específicos de Haemocomplettan

Haemocomplettan contiene hasta 164 mg (7,1 mmol) de sodio por 1 g de fibrinógeno. Esto se correlaciona con 11,5 mg (0,5 mmol) de sodio por kg de peso corporal del paciente si se aplica la dosis inicial recomendada de 70 mg/kg de peso corporal. Esto debe tomarse en consideración por

M

Pág. 5 de 5
Fermín E. Retiza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 13461 MP 17392



pacientes con dietas controladas en sodio.

Seguridad viral

Las medidas estándar para prevenir infecciones que resultan del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, la selección de las donaciones individuales y de agrupamiento de plasma para detectar marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de elaboración eficaces para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no puede excluirse totalmente. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para virus envueltos tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC), y para el virus no envuelto de la hepatitis A (VHA).

Las medidas adoptadas pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

Se debe considerar la vacunación adecuada (hepatitis A y hepatitis B) para los pacientes que reciben productos derivados del plasma humano en forma regular/repetida.

Se recomienda enfáticamente que cada vez que se administre Haemocompletan a un paciente, se registre el nombre y el número de partida del producto, a fin de mantener un vínculo entre el paciente y la partida del producto.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se conocen interacciones de productos de fibrinógeno de plasma humano con otros medicamentos.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han llevado a cabo estudios de reproducción en animales con Haemocompletan. Dado que el principio activo es de origen humano, éste se cataboliza de la misma manera que la propia proteína del paciente. No se anticipa que estos componentes fisiológicos de la sangre humana induzcan efectos adversos sobre la reproducción o sobre el feto.

La seguridad de los productos de fibrinógeno de plasma humano para su uso en el embarazo humano no ha sido establecida en ensayos clínicos controlados.

La experiencia clínica con productos de fibrinógeno en el tratamiento de las complicaciones obstétricas sugiere que no se anticipan efectos nocivos sobre el curso del embarazo o la salud del feto o del neonato.

Lactancia

Se desconoce si Haemocompletan se excreta en leche materna. La seguridad de los productos de fibrinógeno de plasma humano para uso durante la lactancia no se ha establecido en ensayos clínicos controlados.

El riesgo para el lactante no puede descartarse. Debe tomarse una decisión sobre si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse del tratamiento con Haemocompletan teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No existen datos con respecto a los efectos de Haemocompletan sobre la fertilidad.

Fernando E. Baraza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
México, D.F. 06700, México
Tel: 52 55 52 17 392



Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Haemocomplettan no tiene influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

a. Resumen del perfil de seguridad

Se han observado con poca frecuencia reacciones de tipo alérgico o anafiláctico. Los eventos denunciados en asociación con reacciones anafilácticas / alérgicas incluyen urticaria generalizada, erupción, disnea, taquicardia, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre, dolor de pecho, tos, presión arterial disminuida, y shock anafiláctico (ver Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo).

El riesgo de eventos tromboembólicos (TEE) tras la administración de concentrado de fibrinógeno (ver Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo) según lo determinado en el ensayo clínico se describe con más detalle en la siguiente tabla.

Se ha observado muy frecuentemente pirexia.

b. Lista tabulada de reacciones adversas a medicamentos (RAM)

Esta tabla combina las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos y la experiencia post-comercialización. Las frecuencias que se presentan en la tabla se han basado en análisis agrupado en dos ensayos clínicos patrocinados por la compañía realizados en cirugía aórtica con o sin otros procedimientos quirúrgicos (BI3023-2002 y BI3023_3002) 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 ($< 1 / 10.000$) o desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

La frecuencia calculada se basa en las tasas de incidencia crudas sin considerar la frecuencia del grupo comparador. Cabe señalar que en los ensayos clínicos incluidos en el análisis, la incidencia de eventos tromboembólicos fue mayor en el grupo placebo. En vista del hecho de que estos ensayos se realizaron sólo en la estrecha población de cirugía aórtica con o sin otros procedimientos quirúrgicos, las tasas de reacciones adversas observadas en estos ensayos pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica y son desconocidos para los entornos clínicos fuera de la indicación estudiada.

Clase de Organó	Efectos indeseables	Frecuencia (En la cirugía aórtica con o sin otros procedimientos quirúrgicos)
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	Fiebre	Muy frecuente
Trastorno Sistema Inmune	Reacciones alérgicas o anafilácticas	Poco frecuente
Trastorno vascular	Eventos tromboembólicos*	Frecuentes**

*Casos aislados han sido mortales.

** Basándose en los resultados de dos ensayos clínicos (cirugía aórtica con o sin otros procedimientos quirúrgicos), la tasa de incidencia combinada de eventos tromboembólicos fue menor en los sujetos

M

Pág. 7 de 7
 Firma: [Signature]
 Fecha: [Date]
 MIP-17382

tratados con fibrinógeno en comparación con placebo (ver Descripción de las reacciones adversas seleccionadas)

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas (RAM)

Estudio BI3023_2002 es un estudio de fase II de concentrado de fibrinógeno humano (FCH), en comparación con el placebo (solución salina) en sujetos con hemorragia aguda, mientras que se someten a cirugía de reparación aórtica. El estudio BI3023-3002 es un estudio de fase III de FCH versus placebo (solución salina) para controlar el sangrado durante la cirugía cardiovascular compleja. En el estudio BI3023_2002 (N = 61), los eventos tromboembólicos se produjeron de manera similar en los grupos de fibrinógeno y de placebo. En el estudio BI3023_3002 (N = 152), los eventos tromboembólicos ocurrieron más frecuentemente en el grupo placebo que en el grupo FCH.

Tasa de incidencia agrupada de los RAMs listados de ensayos clínicos patrocinados por la compañía (BI3023_2002 y BI3023_3002)

RAMs	FCH (N=107)	Placebo (N=106)
Fiebre	11 (10.4%)	5 (4.7%)
Eventos tromboembólicos	8 (7.4%)	11 (10.4%)
Reacciones alérgicas o anafilácticas	1 (0.9%)	0

Para seguridad respecto de agentes transmisibles, ver sección Advertencias y precauciones.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante la notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud informar cualquier sospecha de reacción adversa a CSL Behring SA, al TE 011-5280-9594.

Eventos tromboembólicos observados de los ensayos clínicos con frecuencias

	FCH	Placebo
Término preferido	Número de eventos (%)	Número de eventos (%)
Estudio Fase II (BI3023_2002): FCH = 29, Placebo = 32		
Sistema de órganos Trastornos cardíacos		
Infarto de miocardio	1 (3.4%)	0
Sistema de órganos Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Embolia pulmonar	0	1 (3.1%)
Estudio Fase III (BI3023_3002): FCH = 78, Placebo = 74		
Sistema de órganos Trastornos del Sistema nervioso		

Pág. 8 de 9
 Fernando E. Barraza
 Director Técnico
 CSL Behring S.A.
 Av. 13/031 MP 17392

CSL Dehring SA

<i>Infarto cerebral</i>	2 (2.6%)	4 (5.4%)
<i>Accidente cerebrovascular</i>	2 (2.6%)	0
<i>Daño cerebral</i>	0	1 (1.4%)
<i>Infarto cerebelar</i>	0	1 (1.4%)
<i>Infarto cerebral isquémico</i>	0	1 (1.4%)
<i>Accidente cerebrovascular isquémico</i>	1 (1.3%)	0
<i>Sistema de órganos Trastornos vasculares</i>		
<i>Trombosis venosa yugular</i>	0	2 (2.7%)
<i>Oclusión de la arteria ilíaca</i>	0	1 (1.4%)
<i>Enfermedad oclusiva arterial periférica</i>	1 (1.3%)	0
<i>Trombosis de la vena subclavia</i>	0	1 (1.4%)
<i>Sistema de órganos trastornos cardíacos</i>		
<i>Infarto de miocardio</i>	1 (1.3%)	1 (1.4%)
<i>Sistema de órganos Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
<i>Embolia pulmonar</i>	1 (1.3%)	0

SOBRE DOSIFICACIÓN

Con el fin de evitar la sobredosis, está indicado el monitoreo periódico de los niveles plasmáticos de fibrinógeno durante la terapia (ver Posología y Método de administración).

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

Ante la eventualidad de una sobredosis, 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.

ALMACENAMIENTO Y ESTABILIDAD

No debe utilizarse Haemocompletan P después de la fecha de vencimiento que se indica en el envase y frasco.

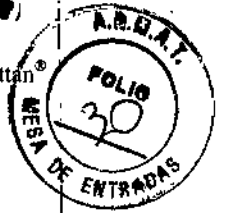
No almacenar por sobre 25°C. No congelar. Mantener el frasco en la caja externa para protegerlo de la luz.

La estabilidad fisicoquímica para el producto reconstituido se ha demostrado durante 8 horas a temperatura ambiente (máx. +25°C). Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente después de la reconstitución. Si el producto reconstituido no se administró inmediatamente, la conservación no debe superar las 8 horas a temperatura ambiente (máx. +25°C). El producto reconstituido no debe conservarse en heladera.

CSL Behring SA

0984

Haemocomplettan®



Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACION

Envase con 1 g : 1 frasco conteniendo 1 g de fibrinógeno humano.
Envase con 2 g : 1 frasco conteniendo 2 g de fibrinógeno humano.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:56825

Fabricado por: CSL Behring GmbH, Emil-Von-Behring Str. 76, D35041, Marburg, Alemania.

Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Buenos Aires. Argentina.

Director Técnico: Fernando Beraza. Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: Agosto 2015

MS

Fernando E. Beraza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
M.N. 13331 MP 17392