



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-4755-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: 1-47-11552-15-7

VISTO el Expediente N° 1-47-11552-15-7 y agregado N° 1-47-11553-15-0 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CSL BEHRING S.A. solicita la autorización de nueva forma de conservación del reconstituido, nuevos prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: FIBROGAMMIN / FACTOR VIII DE LA COAGULACION HUMANO, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 47.848.

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 N° 6077/97.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que a 255 a 256 y 257 a 258 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, respectivamente.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1.490/92 y 101 de fecha de 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma CSL BEHRING S.A. la nueva forma de conservación del reconstituido y nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada FIBROGAMMIN / FACTOR VIII DE LA COAGULACION HUMANO, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por Certificado N° 47.848.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones que figura como documento IF-2018-12993927-APN-DECBR#ANMAT; el que deberá ser anexado al certificado de autorización correspondiente.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de prospectos e información para el paciente que consta en el Anexo IF-2018-00850736-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-11552-15-7

y agregado N° 1-47-11553-15-0

mdg

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.11 09:49:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledo
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autoriza a la firma CSL BEHRING S.A. la modificación de los datos característicos correspondientes al Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 47.848 de acuerdo con los datos que figuran en tabla al pie, del producto:

Nombre comercial/ Genérico/s: FIBROGAMMIN / FACTOR VIII DE LA COAGULACION HUMANO

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
FORMA DE CONSERVACION	Entre 2° C y 8° C. No congelar. Conservar el vial en el estuche externo para proteger de la luz. Reconstituido: uso inmediato. No más de ocho (8) horas a temperatura de 5° C.	Entre 2° C y 8° C. No congelar. Conservar el vial en el estuche externo para proteger de la luz. Reconstituido: uso inmediato. No más de 4 horas a temperatura ambiente.

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

Expediente N° 1-47-11552-15-7 y

Agregado N° 1-47-11553-15-0



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-12993927-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 26 de Marzo de 2018

Referencia: 11552-15-7 ANEXO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.26 16:05:52 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.26 16:05:53 -03'00'

PROYECTO DE PROSPECTO

Fibrogammin® 250/1250
Factor XIII de la coagulación Humano



Polvo Liofilizado para Inyectable

Industria Alemana

Venta bajo receta

Composición cualitativa y cuantitativa

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

Cada vial contiene nominalmente 250 o 1250 UI del factor XIII de coagulación plasmático humano. Fibrogammin contiene aproximadamente 62,5 UI/ml (250 UI/4 ml y 1250 UI/20 ml) de factor XIII de coagulación plasmático humano cuando se reconstituye con 4 y 20 ml de agua para inyección, respectivamente.

La actividad específica de Fibrogammin es aproximadamente 3,1 – 13,3 UI/mg de proteína.

Excipientes

Polvo:

Albúmina humana

Glucosa monohidrato

Cloruro de sodio

NaOH (para ajuste de pH)

Disolvente:

Agua para inyección

Acción Terapéutica:

Grupo farmacoterapéutico: Antihemorrágico

Código ATC: B02B D07

Indicaciones

Fibrogammin está indicado para pacientes adultos y pediátricos

- para el tratamiento profiláctico de la deficiencia congénita de factor XIII y
- el manejo perioperatorio de sangrado quirúrgico con deficiencia congénita de factor XIII.

Fibrogammin también está indicado

- para diátesis hemorrágicas causadas completa o parcialmente por una deficiencia adquirida de factor XIII.
- para terapia de soporte en caso de trastornos en la cicatrización de heridas, en especial en ulcus cruris, después de cirugías mayores o heridas.

MARÍA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica
Asociada
CSL BEHRING S.Á.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

El factor XIII conecta el grupo amino de la lisina con la glutamina mediante el uso de su función enzimática (actividad de transamidasa), lo que conduce al entrecruzamiento de las moléculas de fibrina. El entrecruzamiento y la estabilización de la fibrina favorecen la penetración de los fibroblastos y contribuyen a la cicatrización de heridas.

Población pediátrica

En estudios clínicos que incluyen sujetos con deficiencia congénita de FXIII <18 años de edad, la administración profiláctica con Fibrogammin cada 28 días fue satisfactoria para el mantenimiento de niveles mínimos de actividad de FXIII de aproximadamente 5% a 20%

Propiedades farmacocinéticas

Distribución

El producto se administra por vía intravenosa y por lo tanto está inmediatamente biodisponible lo que da lugar a una concentración plasmática correspondiente a la dosis aplicada.

Eliminación

En pacientes con deficiencia congénita de factor XIII, la semivida biológica de Fibrogammin se determinó en $6,6 \pm 2,29$ días (media + DE). Fibrogammin se metaboliza de la misma manera que el factor XIII de coagulación endógeno.

En la tabla siguiente se proporciona una descripción general de los parámetros farmacocinéticos (población de adultos/18 años de edad y mayores):

Parámetros	Mediana (mín-máx)
AUC ss, 0-inf (unidades•h/ml)	182,9 (133,5-300,2)
C _{ss,máx} (unidades/ml)*	0,9 (0,6-1,2)
C _{ss,min} (unidades/ml)*	0,07 (0,0-0,16)
T _{máx} (hr)	1,2 (0,7-4,2)
Semivida [días]	7,8 (3,1-11,02)
CL [ml/h/kg]	0,22 (0,13-0,30)
V _{ss} [ml/kg]	49,4 (31,65-62,91)
MRT [días]	11,7 (5,7-17,02)

AUC ss, (0-inf) = Área bajo la curva de concentración plasmática de tiempo 0 a infinito en el estado estacionario

* 100% de actividad corresponde a 1 unidad/ml

C_{ss,máx}: Concentración máxima en el estado estacionario

C_{ss,min}: Concentración mínima en el estado estacionario

T_{máx}: Tiempo a la concentración máxima

CL: Depuración

V_{ss}: Volumen de distribución en el estado estacionario

MRT = Tiempo medio de residencia

Población pediátrica

De los 188 sujetos únicos en los estudios clínicos de concentrado de Factor XIII (humano), 117 fueron sujetos <18 años de edad al momento de la inscripción (1 mes a <2 años, n=17; 2 a <12 años, n = 62; 12 a <16 años, n = 30; 17 a 18 años n=8). En el estudio farmacocinético PK 2002, 5 de los 14 sujetos variaron en edad de 2 a <18 años de edad (2-11 años, n=3; 12-16 años, n=2; 17-18 años, n=0). Los sujetos menores de 16 años de edad tuvieron una semivida más

corta y una depuración más rápida (semivida: $5,7 \pm 1,00$ días; depuración: $0,291 \pm 0,12$ ml/hr/kg) en comparación con los adultos (semivida: $7,1 \pm 2,74$ días, depuración: $0,22 \pm 0,07$ ml/hr/kg). El producto tiene una semivida más corta y una depuración más rápida en niños en comparación con los adultos. Sin embargo, dado que en todos los grupos de edad la dosificación se determina individualmente por el peso del sujeto y se ajusta por la actividad mínima de FXIII, no se necesita una dosificación específica relacionada con la edad.

123

Datos preclínicos de seguridad

Las proteínas que contiene Fibrogammin proceden de plasma humano y actúan como proteínas plasmáticas humanas.

Los estudios de toxicidad de dosis única y dosis repetidas en animales no revelaron una posible toxicidad para Fibrogammin.

No se realizaron estudios sobre la reproducción ni el desarrollo embrionario fetal.

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.

Dosificación

El esquema de dosificación debe individualizarse con base en el peso corporal, los valores de laboratorio y el estado clínico del paciente.

Esquema de dosificación de profilaxis de rutina para el tratamiento de la deficiencia congénita de FXIII

Dosis inicial

- 40 Unidades Internacionales (UI) por kg de peso corporal
- La velocidad de inyección no debe exceder de 4 ml por minuto.

Dosificación posterior

- La dosificación debe guiarse por el nivel mínimo de actividad de FXIII más reciente, con la dosificación cada 28 días (4 semanas) para mantener un nivel mínimo de actividad de FXIII de aproximadamente 5% a 20%.
- Los ajustes de dosificación recomendados de ± 5 UI por kg deben basarse en los niveles mínimos de actividad de FXIII, como se muestra en la Tabla 1 y en el estado clínico del paciente.
- Los ajustes de dosificación deben hacerse sobre la base de un ensayo específico, sensible, utilizado para determinar los niveles de FXIII. En la Tabla 1 a continuación se describe un ejemplo de ajuste de la dosis usando el ensayo Berichrom® estándar de actividad de FXIII.

Tabla 1: Ajuste de dosis utilizando el ensayo Berichrom® de actividad de FXIII

Nivel mínimo de actividad de FXIII(%)	Cambio de dosificación
Un nivel mínimo de <5%	Aumento en 5 unidades por kg
Nivel mínimo de 5% a 20%	Sin cambio
Dos niveles mínimos de >20%	Disminución en 5 unidades por kg

Un nivel mínimo de >25%

Disminución en 5 unidades por kg

124

La potencia, expresada en unidades se determina utilizando el ensayo de actividad de FXIII Berichrom®, referenciado al estándar internacional actual para Factor XIII de coagulación sanguínea en plasma. Por lo tanto, una unidad es equivalente a una Unidad Internacional.

Profilaxis previa a la cirugía

Después de la última dosis profiláctica de rutina del paciente, si se programa una cirugía:

- Entre 21 y 28 días más tarde - administrar la dosis de profilaxis completa del paciente inmediatamente antes de la cirugía y la siguiente dosis profiláctica debe darse 28 días después.

- Entre 8 y 21 días más tarde - se puede administrar una dosis adicional (parcial o completa) antes de la cirugía. La dosis debe guiarse por los niveles de actividad de FXIII y el estado clínico del paciente y ajustarse en función de la semivida de Fibrogammin.

- Dentro de los 7 días de la última dosis - la dosificación adicional puede no ser necesaria.

Los ajustes a la dosificación pueden ser diferentes de estas recomendaciones y deben individualizarse basado en los niveles de actividad de FXIII y el estado clínico del paciente. Todos los pacientes deben controlarse rigurosamente durante y después de la cirugía.

Por lo tanto, se recomienda controlar el aumento en la actividad de FXIII con un ensayo para FXIII. En el caso de cirugía importante y hemorragias graves el objetivo es obtener valores cercanos a los normales (personas sanas: 70% - 140%).

Deficiencia adquirida de Factor XIII

Para el tratamiento de diátesis hemorrágicas deben administrarse al menos 15-20 Unidades internacionales (UI) por kg de peso corporal hasta que los síntomas mejoren y se alcancen niveles normales de FXIII espontáneamente, respectivamente.

Terapia de soporte en trastornos de la curación de heridas

10 Unidades internacionales (UI) por kg de peso corporal en el día de la operación y una vez al día durante los tres días siguientes. En pacientes de alto riesgo la dosis individual puede incrementarse a 15-20 UI/kg de peso corporal.

Población pediátrica

La posología y método de administración en niños y adolescentes se basa en el peso corporal y por lo tanto, generalmente se basa en las mismas pautas que para los adultos. La dosis y/o frecuencia de administración para cada individuo siempre debe guiarse por la efectividad clínica y los niveles de actividad de FXIII. (Por favor consultar también las secciones Propiedades Farmacodinámicas y Farmacocinéticas).


Población de edad avanzada

La posología y método de administración en personas de edad avanzada (>65 años) no se ha documentado en estudios clínicos.

Método de administración

Después de la reconstitución la solución debe ser límpida o ligeramente opalescente. La preparación debe llevarse 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 cualquier reacción que pudiera estar relacionada con la administración de Fibrogammin, debe disminuirse la velocidad de perfusión o interrumpirse la administración, según lo requiera el estado clínico del paciente.


HFA2018400850736-APN-DECBR#ANMAT
Directora Técnica
Apoderada


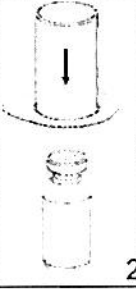
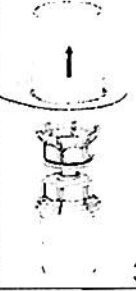
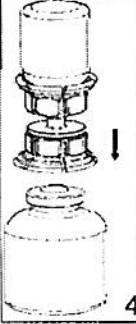
125

Instrucciones generales



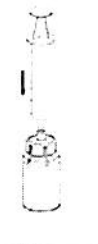
- La solución debe ser transparente y levemente opalescente. Tras la filtración/extracción (ver a continuación), se debe inspeccionar visualmente el producto reconstituido para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración.
- La reconstitución y la extracción se deben 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 antiséptica permitiendo que se sequen antes de abrir el envase de Mix2Vial.



 <p>1</p>	<p>1. Abrir el envase del Mix2Vial despegando la tapa. ¡No extraer el Mix2Vial de su envase blíster!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Colocar el vial de disolvente sobre una superficie plana y limpia y sujetarlo con firmeza. Tomar el Mix2Vial junto con su envase blíster y empujar el perforador del extremo del adaptador azul en línea recta hacia abajo a través del tapón del vial de disolvente.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Retirar cuidadosamente el envase blíster del equipo Mix2Vial sujetándolo por el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegurar de que sólo se retira el envase blíster 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 equipo 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. Asir con una mano el lado del equipo Mix2Vial correspondiente al producto y con la otra asir el lado del disolvente y desenroscar el equipo cuidadosamente en dos piezas en el sentido contrario a las agujas del reloj. 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</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 ajustándolo mediante giro en el sentido de las agujas del reloj. Inyectar aire en el vial del producto.</p>

(26)

Extracción y aplicación

 <p>8</p>	<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</p>	<p>9. Ahora que la solución ha sido trasvasada a la jeringa, sostener firmemente el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo de la jeringa hacia abajo) y desconectar el adaptador transparente Mix2Vial de la jeringa girando en sentido contrario al de las agujas del reloj.</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

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

Advertencias y precauciones especiales de uso

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

Es posible que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico con Fibrogammin. Si aparecen síntomas de hipersensibilidad (tales como ronchas, urticaria generalizada, sibilancias, hipotensión y anafilaxia), la perfusión de Fibrogammin debe discontinuarse inmediatamente. En caso de shock deben observarse las medidas médicas estándar para tratamiento del mismo.

En casos de trombosis recientes, debe tenerse cuidado debido al efecto estabilizador de la fibrina del FXIII.

Inmunogenicidad

Se ha detectado el desarrollo de anticuerpos inhibitorios contra FXIII en pacientes que reciben Fibrogammin. Por lo tanto, los pacientes deben ser controlados para detectar el posible desarrollo de anticuerpos inhibidores. La presencia de anticuerpos inhibidores puede manifestarse como una respuesta inadecuada al tratamiento. Si no se obtienen los niveles plasmáticos de actividad de FXIII esperados, o si se produce sangrado intercurrente mientras se recibe la profilaxis, deben medirse las concentraciones de anticuerpos inhibidores del FXIII.

Nota para pacientes con dietas bajas en sodio

Fibrogammin contiene 124,4 a 195,4 mg (5,41 a 8,50 mmol) de sodio por dosis (40 UI/peso corporal – para peso promedio de 70 kg), si se aplica a la dosis recomendada (2800 UI = 44,8 ml). Para tener en cuenta en pacientes con una dieta baja en sodio.

Seguridad viral

Las medidas estándar para prevenir infecciones que resultan del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, incluyen la selección de donantes, análisis de donaciones individuales y de mezclas de plasma para marcadores específicos de infecciones y la inclusión de etapas del proceso de fabricación efectivas 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 refiere a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

128

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los 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 los virus no envueltos de la hepatitis A y parvovirus B19.

Se recomienda enfáticamente 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.

Se debe considerar la vacunación adecuada (hepatitis A y B) para pacientes que reciben periódicamente/repetidamente productos derivados de plasma humano.

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

Los datos limitados sobre el uso clínico de Fibrogammin durante el embarazo no mostraron ningún efecto negativo sobre el curso de la gestación ni sobre el desarrollo peri- y posnatal. El uso de Fibrogammin puede considerarse durante el embarazo, si es necesario.

Lactancia

No hay datos sobre la excreción de Fibrogammin en leche materna. Sin embargo, sobre la base de su gran tamaño molecular es poco probable la excreción en leche materna y debido a su carácter proteínico, tampoco es probable la absorción de moléculas intactas por el lactante. Por lo tanto, Fibrogammin puede usarse durante la lactancia.

Fertilidad

No existen datos referidos a los efectos de Fibrogammin sobre la fertilidad.

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 posterior a la comercialización.

Lista tabulada de reacciones adversas

La tabla presentada a continuación está de acuerdo con la clasificación de sistemas y órganos de MedDRA. Las frecuencias se evaluaron de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$);

Clasificación estándar de sistemas y órganos de MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de tipo alérgico-anafilactoide (como urticaria generalizada, erupción cutánea, caída de la presión arterial, disnea)	Rara
	Desarrollo de inhibidores del factor XIII	Muy rara
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Aumento de la temperatura	Rara


 MARIA SILVINA LAZZARI
 Dra.
 IF-2018-00850736-APN-DECBR#ANMAT
 Aboderada
 CSL BEHRING S.A.
 8 de 10

Si se producen reacciones alergoides-anafilactoides, la administración de Fibrogammin debe discontinuarse de inmediato y se debe iniciar un tratamiento adecuado. Se deben considerar los estándares médicos actuales para el tratamiento de shock.

Población pediátrica

El perfil de seguridad para pacientes pediátricos no difiere del de adultos en estudios clínicos.

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.

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.

Reconstituido:

Uso Inmediato. No más de 4 horas a temperatura ambiente

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 (Mix2Vial)

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 (Mix2Vial)

Puede que no todos los tamaños de envase se comercialicen.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

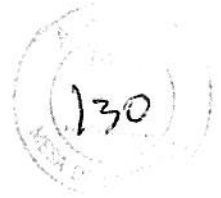
Certificado N° 47848

IF 2018-00850736-APN-DECBR#ANMAT

Directora Técnica
Asesoría

9 de 10

Elaborado por:
CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring Str. 76
35041 Marburg
Alemania



Importado por:
CSL BEHRING S.A.
Directora Técnica: María Silvina Lazzari. Fray Justo Sarmiento 2350 (B1636AKJ) Olivos
Provincia de Buenos Aires.

Fecha de última revisión: Octubre 2014

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Lazzari'.



PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Fibrogammin® 250UI Polvo liofilizado para inyectables
Fibrogammin® 500UI Polvo liofilizado para inyectables
Factor de coagulación humano XIII
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea todo el prospecto Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para su salud.

- Conserve este prospecto Información para el paciente, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto Información para el paciente

1. Qué es Fibrogammin y para qué se utiliza.
2. Qué necesita saber antes de usar Fibrogammin.
3. Cómo usar Fibrogammin.
4. Posibles efectos adversos.
5. Como conservar Fibrogammin.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. QUÉ ES FIBROGAMMIN Y PARA QUE SE UTILIZA

Qué es Fibrogammin

Fibrogammin (Factor XIII) es un producto realizado con plasma humano (esta es la parte líquida de la sangre).

Fibrogammin se utiliza para prevenir o detener el sangrado que usted podría experimentar por la falta de factor XIII en su sangre, una afección que usted sufre desde el nacimiento. El Factor XIII es necesario para la formación de coágulos sanguíneos que ayudan a detener el sangrado y a que las heridas curen más rápidamente.

2. QUE NECESITA SABER ANTES DE USAR FIBROGAMMIN

No utilice Fibrogammin

- Si usted es alérgico a cualquiera de los componentes de este medicamento (enumerados en la sección 6)

152

Advertencias y precauciones

Converse con su médico, farmacéutico o enfermera/o antes de utilizar Fibrogammin.

- Es posible experimentar una reacción de hipersensibilidad (reacciones de tipo alérgico) con Fibrogammin. Si experimenta síntomas de hipersensibilidad como ronchas, urticaria generalizada (ronchas en la piel que causan picazón distribuidas por todo el cuerpo), tensión en el tórax, sibilancias, hipotensión (presión sanguínea baja) y anafilaxia (una reacción alérgica muy severa en la cual se cierra la garganta, se hincha la lengua y/o es difícil respirar) debe discontinuarse de inmediato la infusión de Fibrogammin y debe contactar al médico. En caso de choque (shock) (una afección crítica que se produce por la caída súbita del flujo sanguíneo en todo el cuerpo, que puede presentarse con síntomas tales como frecuencia del pulso lenta, piel pegajosa, respiración superficial, pérdida de la consciencia), su médico deberá seguir los protocolos médicos vigentes para su tratamiento.
- Debe consultar a su médico o a su centro de tratamiento de la hemofilia regularmente para asegurar que su dosis sea la correcta. El médico podría necesitar realizar algunas pruebas para asegurarse de que está recibiendo la cantidad correcta.
- La formación de inhibidores (anticuerpos) es una complicación conocida que puede producirse durante el tratamiento e impide que el tratamiento actúa de la manera adecuada. Si su sangrado no se controla con Fibrogammin informe a su médico de inmediato. Se realizarán controles cuidadosos para detectar el desarrollo de inhibidores.
- Si alguna vez presentó un coágulo de sangre (trombosis) debe consultar a su médico. Cuando las trombosis son recientes, se debe proceder con precaución debido al efecto estabilizador de la fibrina del FXIII. Debe consultar a su médico acerca de cualquier tratamiento necesario para el coágulo de sangre y la administración ulterior de su producto con factor XIII.

Seguridad virológica

Cuando los medicamentos se preparan a partir de sangre o plasma humanos el fabricante implementa ciertas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas incluyen:

- Selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para asegurar la exclusión de aquellos con riesgo de ser portadores de infecciones,
- Realización de pruebas en cada donación y banco de plasma para detectar signos de virus/infecciones,
- Inclusión de pasos en el procesamiento de la sangre o el plasma para inactivar o remover virus.


A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no es posible descartar por completo la posibilidad de transmitir una infección. Esto también se aplica a cualquier virus emergente o desconocido u otros tipos de infecciones.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus conocidos como "virus con envoltura" como el de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), virus de hepatitis B y hepatitis C (que causan inflamación del hígado) y para el virus "sin envoltura" hepatitis A (que también causa inflamación del hígado) y parvovirus B19.

Su médico podría recomendarle que considere la vacunación contra hepatitis A y B si recibe regularmente o en forma reiterada medicamentos derivados del plasma humano, como Fibrogammin.

Registro de uso

Se recomienda firmemente que registre la fecha cada vez que se administre Fibrogammin, el número de partida y el volumen inyectado en su diario de tratamiento.


2 (8)
MAGIA SILVINA LAZZARI
IF-2018-00850736-APN-DECBR#ANMAT
Asociación
COOPERATIVA



Otros medicamentos y Fibrogammin

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos.

Fibrogammin no debe mezclarse con otros productos medicinales, diluyentes o solventes y debe administrarse por una vía de infusión separada.

Embarazo y lactancia

• Si usted está embarazada o amamantando, cree que podría estar embarazada o está planeando un embarazo, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.

• Durante el embarazo y la lactancia, Fibrogammin sólo debe administrarse si está claramente indicado.

Conducción de vehículos y uso de maquinarias

No se realizaron estudios sobre los efectos relacionados con la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

Fibrogammin contiene sodio

Fibrogammin contiene 124,4 a 195,4 mg (5,41 a 8,50 mmol) de sodio por dosis (40 UI/peso corporal – para un promedio de 70 kg), si se aplica la dosis recomendada (2800 UI = 44,8 ml). Sírvase tener esto en cuenta si está cumpliendo una dieta con restricción de sodio (sal).

3. CÓMO USAR FIBROGAMMIN

Tome siempre este medicamento exactamente como le indicó su médico. Consulte a su médico si no está seguro.

Un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación sanguínea debe iniciar y controlar su tratamiento.

Fibrogammin se administra por inyección o infusión en una vena.

Dosis

Su médico calculará la dosis de Fibrogammin que usted necesita. La cantidad de Fibrogammin que debe recibir y la duración del tratamiento dependen de:

- La severidad de su enfermedad
- La localización y la intensidad del sangrado
- Su estado clínico y su respuesta
- Su peso corporal

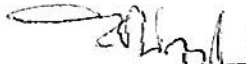
Si le han indicado el uso de Fibrogammin en su domicilio, su médico se asegurará que le enseñen a inyectarlo y cuánto utilizar.

Siga las instrucciones que le brinde su médico.

Reconstitución y aplicación

Instrucciones generales

- El polvo debe mezclarse con el solvente(líquido) y retirarse del vial en condiciones asépticas.
- Fibrogammin no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes o solventes excepto los que se mencionan en la sección 6.
- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente, amarillenta o incolora, es decir, puede ser brillante cuando se la sostiene a la luz pero no debe contener partículas visibles. Después de filtrarla o retirarla (véase más adelante) la solución debe controlarse visualmente

 3 (8)

154

antes de utilizarla. No utilice la solución si el contenido es visiblemente turbio o si contiene partículas o escamas.


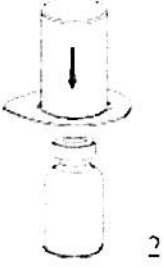

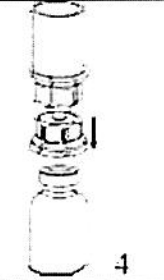
• Todo producto no utilizado o material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales y las instrucciones de su médico.

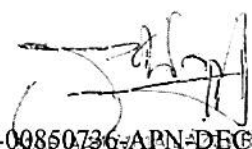
Reconstitución

Sin abrir los viales, entibiar el polvo de Fibrogammin y el líquido a temperatura ambiente o a la temperatura corporal. Esto puede hacerse dejando los viales a temperatura ambiente durante una hora aproximadamente o sosteniéndolos en la mano por unos minutos.

NO exponer los viales a calor directo.

Retire cuidadosamente las tapas de los viales y limpiar los tapones de goma expuestos con un hisopo con alcohol. Permita que los viales se sequen antes de abrir el envase del Mix2Vial (que contiene el dispositivo filtro de transferencia) y siga las instrucciones que se detallan a continuación.

 <p>1</p>	<p>1. Abra el envase Mix2Vial desprendiendo la tapa. <u>No</u> retire el Mix2Vial del blíster.</p>
 <p>2</p>	<p>2. Coloque el vial de solvente sobre una superficie plana y limpia y sosténgalo firmemente. Tome el Mix2Vial en el blíster y empuje la espiga del extremo del adaptador azul hacia abajo, a través del tapón del vial con solvente.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Retire cuidadosamente el blíster del Mix2Vial sosteniéndolo por el borde y empujando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de retirar solo el blíster y no todo el dispositivo Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Coloque el vial del producto sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial de solvente con el Mix2Vial adherido y empuje la espiga del extremo del adaptador transparente hacia abajo, a través del tapón del vial con el producto. El solvente fluirá automáticamente hacia el vial del producto.</p>



4 (8)

<p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Con una mano tome el envase que contiene el producto junto con el Mix2Vial y con la otra, tome el lado del frasco con el solvente y desenrósquelo cuidadosamente ambas piezas en sentido contrario a las agujas del reloj.</p> <p>Descarte el vial de solvente con el adaptador Mix2Vial azul adherido.</p>
<p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Mezcle suavemente el producto con el adaptador transparente unido hasta que la sustancia se disuelva por completo. No agitar.</p>
<p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Cargue aire en una jeringa estéril, vacía. Con el vial del producto en posición vertical, conecte la jeringa al cierre tipo Luer del Mix2Vial y ajústela enroscándola en el sentido de las agujas del reloj. Inyecte aire en el vial del producto.</p>

Retiro y aplicación

<p style="text-align: right;">8</p>	<p>8. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, gire el sistema y extraiga la solución hacia la jeringa mientras retira lentamente el émbolo.</p>
<p style="text-align: right;">9</p>	<p>9. Ahora que ha transferido la solución a la jeringa, sostenga firmemente el cuerpo de la misma (manteniendo el émbolo hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscándolo en el sentido contrario a las agujas del reloj.</p>

156

Se debe tener cuidado de que no se introduzca sangre en la jeringa cargada con el producto, porque existe riesgo de que la sangre se coagule en la jeringa y por lo tanto, podrían administrarse coágulos de fibrina al paciente.

Si se requiere más de un vial de Fibrogammin, es posible agrupar varios viales de Fibrogammin para una única infusión a través de un dispositivo de infusión disponible comercialmente.

La solución de Fibrogammin no debe diluirse.

La solución reconstituida debe administrarse por una inyección /vía de infusión separada mediante una infusión intravenosa lenta, a una velocidad no mayor de 4 ml por minuto.

Se debe observar al paciente para detectar cualquier reacción inmediata. Si se produce una reacción inmediata que podría estar relacionada con la administración de Fibrogammin, se deberá disminuir la velocidad de infusión o suspenderla, según lo que sea necesario según la condición clínica del paciente.

Si tiene alguna pregunta sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

Si usa más Fibrogammin que la indicada

Se desconocen las consecuencias de una sobredosis.

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.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Como todos los medicamentos, Fibrogammin puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimentan.

En caso de emergencia, comuníquese de inmediato con su médico si:

- **experimenta síntomas de una reacción alérgica (vea a continuación)**
- **nota que el medicamento deja de actuar como es debido**

Efectos adversos raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- Reacciones alérgicas: erupción, tumefacción pruriginosa en la piel (ronchas), disminución de la presión sanguínea que podría hacerlo sentir mareado o con vahídos, dificultad para respirar.
- Aumento de la temperatura.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- Inhibición de FXIII: el medicamento deja de actuar adecuadamente (sangrado continuo). Usted podría desarrollar un inhibidor (anticuerpo neutralizante) contra FXIII, en cuyo caso el FXIII ya no actuará de la manera correcta. Si esto sucede, deberá dejar de utilizar el medicamento de inmediato y contactar a su médico.

Efectos adversos en niños y adolescentes

El perfil de seguridad para pacientes pediátricos no es diferente del observado en estudios clínicos realizados en adultos.

Si experimenta alguno de estos síntomas, suspenda de inmediato sus inyecciones y comuníquese con su médico.



6 (8)

157

Reporte de efectos adversos

Si experimenta algún efecto adverso, informe a su médico o profesional de la salud. Esto incluye algún efecto adverso que no se menciona en este prospecto.

Reportar efectos adversos puede ayudar a proveer información adicional sobre la seguridad de este medicamento.

Se solicita informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Fibrogammin al Área de Farmacovigilancia de CSL Behring S.A al siguiente teléfono 011-5280-9596.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

5. CÓMO CONSERVAR FIBROGAMMIN

- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento, que está impresa en el rótulo y en el envase.
- Almacenar en heladera entre 2 °C y 8 °C, en el envase original.
- No congelar.
- Conserve el vial en el envase de cartón para protegerlo de la luz.
- En lo posible, el producto reconstituido deberá utilizarse de inmediato.
- Si el producto reconstituido no se administra de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento antes del uso no deben ser mayores de 4 horas a temperatura ambiente (menor de 25 °C)

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACION ADICIONAL

Que contiene Fibrogammin

El principio activo es:

250 Unidades Internacionales (UI) de factor de coagulación XIII del plasma humano.

1250 Unidades Internacionales (UI) de factor de coagulación XIII del plasma humano.

Los otros componentes son:

Pueden estar presentes albúmina humana, glucosa monohidrato, cloruro de sodio, trazas de hidróxido de sodio (utilizado para ajustar el pH) y agua para inyectables.

Aspecto de FIBROGAMMIN y contenido del envase

Fibrogammin se presenta como un polvo blanco y solvente límpido, incoloro para solución inyectable.

La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente, es decir, podría tener un aspecto brillante al sostenerlo contra la luz, pero no debe contener partículas visibles.


7 (8)
MARÍA SILVINA LAZZARI
Directora Técnica



Los frascos del producto y el líquido pueden parecer parcialmente vacíos pero esto es normal y no significa que contienen una cantidad inadecuada de polvo o solución.

Presentaciones

Envase con 250 UI

- 1 vial con polvo
- 1 vial con 4 ml de agua para inyectables
- 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20 (Mix2Vial)

Envase con 1250 UI

- 1 vial con polvo
- 1 vial con 20 ml de agua para inyectables
- 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20 (Mix2Vial)

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envases

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 47.848

Elaborado por: CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Straße 76, 35041 Marburgo. Alemania

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

Directora Técnica: María Silvina Lazzari, Farmacéutica.

Fecha de la última revisión: Diciembre 2016

 8 (8)

IF-2018-00850796-APN-DEC16-ANMAT

Directora Técnica
Aprobada



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-00850736-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 4 de Enero de 2018

Referencia: FACTOR VIII- Prosp e Info

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 18 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.01.04 17:15:30 -0300

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.01.04 17:15:30 -0300