



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-00135-20-1

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-00135-20-1 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 rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada HAEMOCOMPLETTAN P/ Fibrinógeno humano autorizada por el Certificado N° 56.825.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a CSL BEHRING S.A. la autorización de nuevos rótulos, prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada HAEMOCOMPLETTAN P/ FIBRINÓGENO

HUMANO autorizada por el Certificado N° 56.825 que constan como documentos IF-2020-66139929-APN-DECBR#ANMAT, IF-2020-66140301-APN-DECBR#ANMAT, IF-2020-66140627-APN-DECBR#ANMAT e IF-2020-66140951-APN-DECBR#ANMAT

ARTÍCULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.825, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTICULO 3°- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-2002-00135-20-1

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.10.20 15:21:25 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2020.10.20 15:21:30 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

**HAEMOCOMPLETTAN® P
FIBRINÓGENO HUMANO**

Industria Alemana

Venta bajo receta

Polvo para inyectables

1g

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

Proteínas totales:.....1300-1900mg

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

Excipientes

Albúmina humana.....400 – 700 mg

Cloruro de sodio.....200 – 350 mg

Clorhidrato de L-arginina375--660mg

Citrato de sodio dihidratado50-100mg

Presentación:

Un vial que contiene 1 g de fibrinógeno humano

®
Filtro: Filtro para Jeringa Pall

Pin dispensador: Pin Dispensador Mini-Spike®

Fecha de fabricación..... Fecha

de vencimiento.....

Lote No.....

. Mantener en heladera entre 2-8°C

No congelar.

Conservar el frasco en la caja externa para protegerlo de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.825
Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Buenos Aires. Argentina
Directora Técnica: Silvina Lazzari. Farmacéutica.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE ROTULOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.01 18:08:45 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.01 18:08:45 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

**HAEMOCOMPLETTAN® P
FIBRINÓGENO HUMANO**

Industria Alemana

Venta bajo receta

Polvo para inyectables

2g

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

Proteínas totales:.....2600-3800mg

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

Excipientes

Albúmina humana.....800 – 1400 mg

Cloruro de sodio.....400 – 700 mg

Clorhidrato de L-arginina750--1320mg

Citrato de sodio dihidratado100-200mg **Presentación:**

Un vial que contiene 2 g de fibrinógeno humano
®

Filtro: Filtro para Jeringa Pall

Pin dispensador: Pin Dispensador **Mini-Spike®**

Fecha de fabricación..... Fecha

de vencimiento.....

Lote No.....

Mantener en heladera entre 2-8°C

No congelar.

Conservar el frasco en la caja externa para protegerlo de la luz.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:56.825
Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Buenos Aires. Argentina
Directora Técnica: Silvina Lazzari. Farmacéutica.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE ROTULOS

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.01 18:10:07 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.01 18:10:08 -03:00

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 P 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

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
 - trastornos de síntesis en casos de daño del parénquima hepático grave
 - consumo intravascular aumentado, ej. como resultado de coagulación intravascular diseminada, hiperfibrinólisis
 - 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) y 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 Haemocomplettan P. Se encontró que Haemocomplettan P 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, Haemocomplettan P 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 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 ± SD	Mediana (intervalo)
t _{1/2} [h]	78,7 ± 18,13	77,1 (55,73 a 117,26)
C _{máx} [g/l]	1,4 ± 0,27	1,3 (1,00-2,10)
ABC para dosis de 70 mg/kg [h·mg/ml]	124,3 ± 24,16	126,8 (81,73 a 156,40)
Parte extrapolada del ABC [%]	8,4 ± 1,72	7,8 (6,13 a 12,14)
Cl [ml/h/kg]	0,59 ± 0,13	0,55 (0,45 a 0,86)
TMR [h]	92,8 ± 20,11	85,9 (66,14 a 126,44)
V _{ee} [ml/kg]	52,7 ± 7,48	52,7 (36,22-67,67)
RIV [mg/dl por mg/kg de peso corporal]	1,8 ± 0,35	1,7 (1,30-2,73)

t_{1/2} = vida media de eliminación terminal

h = horas

C_{máx} = concentración máxima dentro de las 4 horas

ABC = área bajo la curva

Cl = 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 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.

Haemocomplettan P 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 (no por encima de 37°C).
- Haemocomplettan P debe reconstituirse con agua para inyecciones (50 ml para 1 g y 100 ml para 2 g, respectivamente, no incluida).
- Lávese las manos o use guantes antes de reconstituir el producto
- Retire la tapa del vial de Haemocomplettan P 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).
 - Abra el blíster de plástico que contiene el pin dispensador (Pin dispensador Mini-Spike®) proporcionado con el producto (Figura 1)



Figura 1

- Tome el pin dispensador e insértelo en el tapón del vial que contiene el producto reconstituido (Figura 2)



Figura 2

- Luego de insertar el pin dispensador, remueva la tapa. Luego de remover la tapa, no toque la superficie expuesta.
- Abra el blíster con el filtro (Filtro para Jeringa Pall®) proporcionado con el producto (Figura 3)

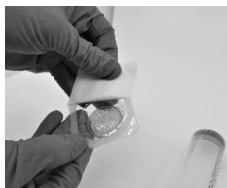


Figura 3

- Enrosque la jeringa en el filtro (Figura 4)



Figura 4

- Enrosque la jeringa (con el filtro colocado) en el pin dispensador (Figura 5)



Figura 5

- Extraiga el producto reconstituido con la jeringa (Figura 6)



Figura 6

- Al completar, **remueva el filtro, el pin dispensador y el vial vacío de la jeringa,** descártelos apropiadamente y proceda a la administración de manera habitual.
- 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 Haemocompletan P

Haemocompletan P 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 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 Haemocomplettan P 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 Haemocomplettan P. 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 Haemocomplettan P 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 Haemocomplettan P 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 Haemocomplettan P sobre la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Haemocomplettan P 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 Organo	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 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 +54 11 5280-9596.

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		
<i>Infarto de miocardio</i>	1 (3.4%)	0
<i>Sistema de órganos Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
<i>Embolia pulmonar</i>	0	1 (3.1%)
Estudio Fase III (BI3023_3002): FCH =78, Placebo =74		
Sistema de órganos Trastornos del Sistema nervioso		
<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
Sistema de órganos Trastornos vasculares		
<i>Trombosis venosa yugular</i>	0	2 (2.7%)
<i>Oclusión de la arteria iliaca</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%)

Sistema de órganos trastornos cardíacos		
<i>Infarto de miocardio</i>	1 (1.3%)	1 (1.4%)
Sistema de órganos Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
<i>Embolia pulmonar</i>	1 (1.3%)	0

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

Pág.

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 Haemocomplettan P después de la fecha de vencimiento que se indica en el envase y frasco.

Mantener en heladera entre 2°C - 8°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 administra inmediatamente, la conservación no debe superar las 8 horas a temperatura ambiente (máx. +25°C). El producto reconstituido no debe conservarse en heladera.

Mantener fuera del alcance de los niños.

PRESENTACIÓN (Figura 7):

1. Un vial que contiene 1 g o 2 g de fibrinógeno humano
2. Filtro: Filtro para Jeringa Pall®
3. Pin dispensador: Pin Dispensador Mini-Spike®



Figura 7

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.

Directora Técnica: Silvina Lázzari, Farmacéutica.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: Septiembre 2019

Pág.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO DE PROSPECTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.01 18:11:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.01 18:11:21 -03:00

PROSPECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Haemocomplettan P 1 g polvo para solución inyectable Haemocomplettan P 2 g polvo para solución inyectable

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

1. Qué es Haemocomplettan P y para qué se utiliza

¿Qué es Haemocomplettan P?

Haemocomplettan P contiene fibrinógeno humano, que es una proteína importante para la coagulación de la sangre. La carencia de fibrinógeno implica que la sangre no se coagula con la rapidez que debería hacerlo, lo que provoca una tendencia acentuada a sufrir hemorragias. La sustitución de fibrinógeno humano por Haemocomplettan P repara el mecanismo de coagulación.

¿Para qué se usa Haemocomplettan P?

Haemocomplettan P se usa para el tratamiento y profilaxis de hemorragias en:

- Pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno (hipo o afibrinogenemia).
- Pacientes con deficiencia adquirida de fibrinógeno (hipofibrinogenemia) resultante de:
 - trastornos de síntesis en casos de daño del parénquima hepático grave
 - consumo intravascular aumentado, ej. como resultado de coagulación intravascular diseminada, hiperfibrinólisis
 - pérdida aumentada de sangre

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Haemocomplettan P

Las secciones siguientes contienen información que su médico debe tener en cuenta antes de administrarle Haemocomplettan P.

No use Haemocomplettan P:

- Si es alérgico al fibrinógeno humano o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6.).

Informe a su médico si es alérgico a cualquier medicamento o alimento.

Advertencias y precauciones:

- Si ha sufrido reacciones alérgicas a Haemocomplettan P en ocasiones anteriores. Debe tomar antihistamínicos y corticosteroides como profilaxis si así se lo recomienda su médico.
- Cuando se presenten reacciones alérgicas o anafilácticas (reacción alérgica grave que producen graves dificultades respiratorias o mareos). **La administración de Haemocomplettan P debe interrumpirse inmediatamente (p. ej., interrumpiendo la inyección).**
- Debido a un riesgo elevado de que se produzcan coágulos en un vaso sanguíneo (trombosis), particularmente:
 - en caso de administración de una dosis elevada o de dosis repetidas,
 - si ha sufrido un ataque cardíaco (historial de enfermedades coronarias o infarto de miocardio),
 - si sufre de enfermedades hepáticas,
 - si acaba de someterse a cirugía (pacientes en postoperatorio),
 - si va a someterse pronto a cirugía (pacientes en preoperatorio),
 - en recién nacidos (neonatos),
 - si presenta una probabilidad mayor de la normal de sufrir coágulos de sangre (pacientes con riesgo de sufrir fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada).

Su médico tendrá que sopesar cuidadosamente los beneficios del tratamiento con Haemocompletan P en comparación con los riesgos de estas complicaciones.

Seguridad viral

Cuando se fabrican medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma, se toman ciertas medidas para impedir la transmisión de infecciones a los pacientes. Estas medidas incluyen:

- la selección cuidadosa de los donantes de sangre y plasma para asegurarse de que se excluyen los donantes con riesgo de portar infecciones, y
- el análisis de cada donación individual y de las mezclas de plasma para buscar indicios de virus e infecciones.

Además, los fabricantes de estos productos incluyen las medidas necesarias durante el procesamiento de la sangre o el plasma para poder inactivar o eliminar virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre humana o plasma, no se puede excluir por completo la posibilidad de transmitir infecciones. Esto es válido para cualquier virus emergente o desconocido u otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus encapsulados como el virus de inmunodeficiencia humano (VIH, virus del SIDA), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (inflamación del hígado), y para virus no encapsulados como el virus de la hepatitis A (inflamación del hígado).

Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no encapsulados como el parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave:

- en mujeres embarazadas (infección del feto) y
- en individuos con el sistema inmunitario deprimido o que sufran ciertos tipos de anemia (p. ej., anemia de células falciformes o anemia hemolítica).

Su médico podría recomendarle que se vacune contra la hepatitis A y B si usted recibe de forma regular o repetida medicamentos preparados a partir de plasma humano.

Registro de uso

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Haemocompletan P se deje constancia de la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado.

Toma de Haemocompletan P con otros medicamentos

- Comunique a su médico o farmacéutico si está usando o ha usado recientemente o podría tener que usar cualquier otro medicamento.

-
- Haemocomplettan P no se debe mezclar con otros medicamentos, diluyentes o solventes exceptuando aquellos que se mencionan en la sección “Reconstitución” en el prospecto para profesionales sanitarios.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

- Durante el embarazo y la lactancia, Haemocomplettan P sólo debe administrarse si está claramente indicado.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria

La influencia de Haemocomplettan P sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Información importante sobre algunos de los ingredientes de Haemocomplettan P

Haemocomplettan P contiene hasta 164 mg (7,1 mmol) de sodio por vial. Esto corresponde a 11,5 mg (0,5 mmol) de sodio por kilogramo de peso corporal del paciente, si se administra la dosis inicial recomendada de 70 mg/kg de peso. Por favor, téngalo en cuenta si está siguiendo una dieta controlada en sodio.

3. Cómo usar Haemocomplettan P

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en este tipo de trastornos.

Posología

La cantidad de fibrinógeno humano que necesita y la duración del tratamiento dependen de:

- la gravedad de su enfermedad
- la localización e intensidad de la hemorragia
- su estado clínico y respuesta

Siga las instrucciones que le ha dado su médico

Si toma más Haemocomplettan P del que debe

Durante el tratamiento, su médico debe comprobar regularmente el estado de coagulación de su sangre. En caso de sobredosis, aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones tromboembólicas.

Método de administración

Si tiene más preguntas sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico (véase la sección "Método de administración" en el prospecto para profesionales sanitarios).

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Por favor, informe a su médico inmediatamente:

- **Si aparece cualquier efecto adverso**
- **Si nota cualquier efecto adverso que no esté descrito en este prospecto.**

El siguiente efecto adverso se produce muy frecuentemente (puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Incremento de la temperatura corporal

El siguiente efecto adverso ha sido observado de manera poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Una reacción alérgica repentina (como enrojecimiento de la piel, eritema en todo el cuerpo, caída de la presión sanguínea, dificultad respiratoria).

El siguiente efecto adverso se ha observado frecuentemente (puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes, sin embargo, la incidencia fue mayor en los pacientes que no recibieron fibrinógeno):

- Riesgo de aumento en la formación de coágulos sanguíneos (ver sección 2 "Qué necesita saber antes de empezar a usar Haemocomplettan P").

Reporte de efectos secundarios

Si tiene algún efecto secundario, hable con su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este prospecto. Mediante el informe de efectos secundarios puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Se solicita informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Haemocomplettan P 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.

•
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.

5. Conservación de Haemocomplettan P

- **Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.**
- No usar Haemocomplettan P después de su fecha de caducidad, que está incluida en la etiqueta y en el envase de cartón.
- Conservar en la heladera (entre 2 ° C y 8 ° C).

No congelar.

- Conservar el frasco en su embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- La solución reconstituida debe usarse inmediatamente.
- Si la solución reconstituida no se administra inmediatamente, el almacenamiento a temperatura ambiente (máx. +25 ° C) no debe exceder un período de 8 horas.
- No refrigerar la solución tras la reconstitución.

6. Contenido del envase e información adicional.

Composición de Haemocomplettan P

El principio activo es:

Fibrinógeno humano (1 g/frasco; tras la reconstitución con 50 ml de agua para preparaciones inyectables, aprox. 20 mg/ml).

Fibrinógeno humano (2 g/frasco; tras la reconstitución con 100 ml de agua para preparaciones inyectables, aprox. 20 mg/ml).

Los otros ingredientes son:

Albúmina humana, cloruro sódico, clorhidrato de L arginina, citrato sódico dihidrato, hidróxido de sodio (para ajustar el pH).

Consulte el último párrafo de la sección 2. "*Información importante sobre algunos de los ingredientes de Haemocomplettan P*".

Aspecto de Haemocomplettan P y contenido del envase

Haemocomplettan P se presenta en forma de polvo de color blanco.

Tras la reconstitución con agua para preparaciones inyectables, la solución obtenida debe ser transparente o ligeramente opalescente, es decir, podría brillar al ponerla a contraluz, pero no debe contener ningún tipo de partículas.

Presentación**Envase de 1 g**

1. Un vial que contiene 1 g de fibrinógeno humano
2. Filtro: Filtro para Jeringa Pall®
3. Pin dispensador: Pin Dispensador Mini-Spike®
- 4.

Envase de 2 g

1. Un vial que contiene 2 g de fibrinógeno humano
2. Filtro: Filtro para Jeringa Pall®
3. Pin dispensador: Pin Dispensador Mini-Spike®

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
Nº:

Elaborado por: CSL Behring GmbH Emil-von-Behring-Strasse 76 35041 Marburg, 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: Septiembre 2019



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número:

Referencia: PROYECTO INFORMACION PARA EL PACIENTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.01 18:12:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.10.01 18:12:23 -03:00