

CSL Behring

Haemocomplettan[®] P
(fibrinogênio)

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável e infusão

1g

Haemocomplettan® P
fibrinogênio

APRESENTAÇÃO

Haemocomplettan® P 1g: embalagem contendo 1 frasco-ampola com 1 g de pó liofilizado para solução injetável e infusão.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

O **Haemocomplettan® P** é apresentado como pó para solução injetável ou infusão, de administração intravenosa, e contém 1 g de fibrinogênio por frasco-ampola.

O produto contém 20 mg/mL de fibrinogênio após reconstituição com 50 mL de água para injetáveis.

Cada frasco-ampola contém:

Componente	Haemocomplettan® P 1g
pó	1.925 – 3.010 mg
fibrinogênio humano	900 – 1.300 mg
proteína total	1.300 – 1.900 mg

Excipientes: albumina humana, cloreto de sódio, cloridrato de arginina, citrato de sódio.

Exciente com função conhecida: cerca de 164 mg (7,1 mmol) de cloreto de sódio a cada 1 g de fibrinogênio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento e profilaxia da diátese hemorrágica em:

- Hipofibrinogenemia, disfibrinogenemia ou afibrinogenemia congênitas;
- Hipofibrinogenemia adquirida resultante de distúrbios da síntese em casos de dano grave do parênquima hepático, consumo intravascular aumentado (por exemplo, como resultado de coagulação intravascular disseminada, hiperfibrinólise);
- perda aumentada.

Os quadros clínicos mais importantes associados com a síndrome de desfibrinação são: complicações obstétricas, leucemia aguda, especialmente leucemia promielocítica, cirrose hepática, intoxicação, traumatismos extensos, hemólise após erros de transfusão, procedimentos cirúrgicos, infecções, septicemia, todas as formas de choque, assim como de tumores, especialmente do pulmão, pâncreas, útero e próstata.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A terapia de substituição com produtos contendo fibrinogênio tem sido recomendada para o tratamento ou prevenção do sangramento em pacientes com afibrinogenemia, hipofibrinogenemia e disfibrinogenemia com tendência para sangramento (nível de fibrinogênio <1g/L^{1,2,3,4}). Em um paciente médio, um aumento efetivo do nível plasmático de fibrinogênio (de cerca de 0,6-0,8 g/L) pode ser alcançado pela substituição de 2-3 g de fibrinogênio⁵.

As condições clínicas mais importantes associadas com a síndrome de desfibrinação são:

- Complicações obstétricas, hemólise após erros de transfusão e intoxicação;
- Todas as formas de choque, traumatismos, intervenções cirúrgicas e tumores no pulmão, pâncreas, útero e próstata, cirrose hepática e leucemia aguda.^{6,7,8,9}

Referências bibliográficas:

- (1) Urbaniak SJ, Cash JD. Blood replacement therapy. Brit Med Bull 1977; 33:273-282.
- (2) Beck EA. Congenital abnormalities of fibrinogen. Clin Haematol 1979; 8: 169-181.

- (3) Silberstein LE, Kruskall MS, Stehling LC, Johnston MFM, Rutman RC, Samia T, Ramsey G, Eisenstaedt RS. Strategies for the review of transfusion practices. JAMA 1989; 262:1993-1997.
- (4) McDonagh J, Carrell N, Lee MH. Dysfibrinogenemia and other disorders of fibrinogen structure and function. In: Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice (3rd ed), Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds), JB Lippincott Company, Philadelphia, p.314-334, 1994.
- (5) Brettler DB, Levine PH. Clinical manifestations and therapy of inherited coagulation factor deficiencies. In: Colman ER, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW (eds), Hemostasis and thrombosis – Basic Principles and Clinical Practice (3rd ed). JB Lippincott Company, Philadelphia, 1994, p.169-183.
- (6) Hiller E. Hämostasetherapie im spetischen Schock (Coagulation treatment in septic shock). Anaesth Intensivmed 1987; 28: 171-175.
- (7) Dang CV, Bell RW, Shuman M. The normal and morbid biology of fibrinogen (Review). Am J Med 1989; 87: 567-576.
- (8) Rasche H, Diekamp U. Die Therapie zytostatikabedingter Hämostasestörungen (The treatment of cytostatic-associated disturbances of hemostasis) Hämostaseologie 1988; 8:27-33.
- (9) von Hugo R, Hafter R, Graeff H. Die geburtshilfliche Gerinnungsstörung (The obstetrical disturbances of coagulation). Hämostaseologie 1988; 8:115-122.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Fibrinogênio Humano (fator I de coagulação), na presença de trombina, fator XIII de coagulação ativado (FXIIIa) e íons cálcio, é convertido em um coágulo hemostático de fibrina, tridimensional, elástico e estável. A administração de fibrinogênio humano proporciona um aumento no nível de fibrinogênio plasmático e pode corrigir temporariamente o defeito da coagulação em pacientes com deficiência de fibrinogênio.

Propriedades Farmacocinéticas

O fibrinogênio plasmático humano é um componente normal do plasma humano e atua como o fibrinogênio endógeno. No plasma, a meia-vida biológica do fibrinogênio é de 3 a 4 dias. Em relação à degradação, **Haemocomplettan® P** comporta-se como o fibrinogênio endógeno.

Haemocomplettan® P é administrado por via intravenosa e está disponível imediatamente em concentração plasmática correspondente à dose administrada.

Propriedades Toxicológicas

Nenhum dado não clínico revela toxicidade especial para humanos, baseado em estudos convencionais de toxicidade em dose única e segurança farmacológica.

Estudos pré-clínicos com aplicações de doses repetidas (toxicidade crônica, carcinogenicidade, mutagenicidade) não podem ser realizados em modelos convencionais de animais devido ao desenvolvimento de anticorpos após a aplicação de proteína humana heteróloga.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer excipiente listado no item “Composição”.

Trombose manifesta ou infarto do miocárdio, exceto na presença hemorragias que levem a risco de vida.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há contraindicação relativa à faixa etária.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Há risco de trombose quando pacientes com deficiência congênita são tratados com fibrinogênio humano, particularmente com doses altas ou doses repetidas. Pacientes que recebem fibrinogênio humano devem ser observados quanto a sinais e sintomas de trombose.

Em pacientes com histórico de doença coronariana ou infarto do miocárdio, com doença hepática, em peri-ou pós-operatório, em neonatos ou em pacientes com alto risco de eventos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada, o potencial benefício do tratamento com fibrinogênio humano plasmático deve ser

ponderado contra o risco de complicações tromboembólicas. Deve-se realizar também um monitoramento de perto e se ter cautela.

Geralmente, em casos de sangramento, a condição do sistema de coagulação deve ser observada com exames diagnósticos apropriados.

Para o tratamento da deficiência adquirida de fibrinogênio, particularmente nos casos de coagulação intravascular disseminada e doença hepática, deve-se atentar que não é a deficiência de fibrinogênio isolada, mas a deficiência de todos os fatores e inibidores de coagulação, que é mais comum. Portanto, a primeira linha de tratamento com plasma fresco ou produtos de fatores e inibidores específicos, deve ser considerada. É necessário realizar um monitoramento do sistema de coagulação.

Se reações alérgicas ou anafiláticas ocorrerem, a infusão/injeção deve ser parada imediatamente. Em casos de choque anafilático, deve ser realizado o tratamento médico padrão para choque.

Em casos de terapia de reposição com fatores de coagulação, em outras deficiências congênitas, reações com anticorpos tem sido observadas, porém não há dados desse tipo para o fibrinogênio.

Informações importantes sobre os excipientes

Haemocomplettan® P contém cerca de 164 (7,1 mmol) de sódio a cada 1 g de fibrinogênio. Isso correlaciona com 11,5 mg (0,5 mmol) de sódio por kg de massa corpórea do paciente se a dose inicial recomendada de 70 mg/kg de massa corpórea for aplicada. Isso deve ser considerado para pacientes em dieta de sódio controlada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

Haemocomplettan® P não tem influência na capacidade de dirigir ou utilizar máquinas.

Fertilidade, gravidez e amamentação

Gravidez

Categoria B: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica.

Não foram conduzidos estudos de reprodução em animais com o **Haemocomplettan® P**. Já que a substância ativa é de origem humana, ela é metabolizada da mesma maneira que as proteínas da própria paciente. Não é esperado que esses constituintes fisiológicos do sangue humano induzam qualquer efeito adverso na reprodução ou no feto.

A segurança do uso de produtos com fibrinogênio humano plasmático na gravidez não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados.

Lactação

Não se sabe de **Haemocomplettan® P** é excretado no leite humano. A segurança de produtos com fibrinogênio humano plasmático para uso durante a lactação não foi estabelecida em ensaios clínicos controlados.

Não se pode excluir o risco para o lactente. Deve-se decidir se haverá descontinuação da amamentação ou da terapia com **Haemocomplettan® P**, levando-se em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapia para a mulher.

Fertilidade

Não há nenhum dado a respeito do efeito do **Haemocomplettan® P** na fertilidade.

Segurança viral

Medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano incluem a seleção dos doadores, triagem das doações individuais e *pools* de plasma para marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de fabricação efetivas para a inativação/remoção de vírus. Apesar disso, quando medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma são administrados, não é possível excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos. Isso se aplica, também, aos vírus e outros agentes patogênicos desconhecidos ou emergentes.

As medidas adotadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, tais como o vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o vírus da Hepatite B (HBV) e o vírus da Hepatite C (HCV) e para o vírus não-envelopado da Hepatite A (HAV).

Essas medidas podem ser de valor limitado contra os vírus não envelopado do parvovírus B19.

A infecção por parvovírus B19 pode ser grave em gestantes (infecção fetal) e para indivíduos com imunodeficiência ou eritropoiese aumentada (como por exemplo, na anemia hemolítica).

Vacinação apropriada (hepatite A e hepatite B) deve ser considerada para pacientes com prescrição regular/repetida de produtos com fibrinogênio humano.

Recomenda-se fortemente que toda vez que **Haemocomplettan® P** for administrado a um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam anotados a fim de manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações entre produtos com fibrinogênio humano e outros medicamentos.

Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes, exceto o diluente mencionado item “8. Posologia e Modo de Usar”. É recomendado que se utilize um conjunto padrão de infusão para a aplicação do produto reconstituído a temperatura ambiente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Haemocomplettan® P deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8°C). Não congelar. O prazo de validade é de 60 meses a partir da data de fabricação. Mantenha o frasco-ampola dentro do cartucho, a fim de protegê-lo da luz.

Após a reconstituição, **Haemocomplettan® P deve ser administrado imediatamente e não deve ser guardado na geladeira.**

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução reconstituída é incolor a amarelada, límpida a ligeiramente opalescente e tem pH neutro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Haemocomplettan® P deve ser reconstituído com água para injeção (50 mL para **Haemocomplettan® P 1g**) e administrado por via intravenosa lenta ou por infusão, na velocidade que o paciente julgar confortável (não exceder 5 mL/min). A solução deve estar à temperatura ambiente antes da administração.

Haemocomplettan® P não deve ser misturado com outros medicamentos, diluentes ou solventes e deve ser administrado em linha de infusão separada.

Se durante a administração, o paciente apresentar qualquer reação adversa, a velocidade da infusão deve ser reduzida ou a infusão deve ser interrompida, de acordo com a condição clínica do paciente.

Reconstituição

O pó liofilizado e a solução para injeção devem estar à temperatura ambiente (não exceder 37°C).

Remover o lacre do frasco de **Haemocomplettan® P**, passar solução antisséptica na tampa e transferir 50 mL (**Haemocomplettan® P 1 g**) de água para injeção para o frasco. Girar o frasco gentilmente até a completa reconstituição do pó liofilizado. Não agitar o frasco. O pó deverá estar completamente reconstituído dentro de 5 a 10 minutos. A solução que se forma é incolor a amarelada, límpida a ligeiramente opalescente e tem pH neutro.

Após a reconstituição, **Haemocomplettan® P** deve ser administrado imediatamente e não deve ser guardado na geladeira.

Evite a entrada de sangue na seringa contendo o produto.

Posologia

Antes da administração de **Haemocomplettan® P**, o nível de fibrinogênio deve ser determinado usando o método de Clauss.

A quantidade a ser administrada e a frequência de aplicação de **Haemocomplettan® P** devem ser sempre orientadas pelo grau de sangramento e pela eficácia clínica no caso individual.

Em geral, a dose inicial de **Haemocomplettan® P** a ser administrada é de 1g a 2g, com infusões subsequentes de acordo com a necessidade.

O nível crítico de fibrinogênio plasmático abaixo do qual podem ocorrer hemorragias é 100 mg/dL. Os valores normais estão na faixa de 200 a 450 mg/dL. O nível de fibrinogênio circulante não deve ser elevado acima do limite inferior da faixa normal para minimizar o risco de complicações tromboembólicas.

Em casos de hemorragias graves como, por exemplo, após descolamento prematuro da placenta, uma dose de 4g a 8g de fibrinogênio pode ser necessária imediatamente.

Em crianças, a dose deve ser selecionada de acordo com o peso corpóreo e a necessidade clínica

Especialmente para evitar uma dose excessiva, o monitoramento preciso da terapia de substituição através de exames laboratoriais é indispensável (usando métodos apropriados para determinar a atividade do fibrinogênio, como o método de Clauss).

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações alérgicas a seguir têm sido relatadas a partir da experiência de comercialização e da literatura científica. As seguintes categorias padrão de frequência são utilizadas:

Muito comum: $\geq 1/10$

Comum: $\geq 1/100$ e $1/10$

Incomum: $\geq 1/1.000$ e $1/100$

Rara: $\geq 1/10.000$ e $1/1.000$

Muito rara: $< 1/10.000$ (incluindo casos unitários declarados)

Classificação do órgão	Muito comum	Comum	Incomum	Rara	Muito rara
Desordens do sistema imune	—	—	—	Reações alérgicas ou anafiláticas (como urticária generalizada, queda da pressão sanguínea, dispneia)	—
Desordens vasculares	—	—	—	—	Episódios tromboembólicos (incluindo infarto do miocárdio e embolismo pulmonar)
Desordens gerais e condições do local de administração	—	—	—	Aumento na temperatura corpórea	—

Para segurança com os respectivos agentes transmissíveis, veja o item “5. Advertências e Precauções”.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique

os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A fim de evitar a superdosagem, é indicado que se realize o monitoramento do nível de fibrinogênio plasmático durante a terapia.

Em casos de superdosagem, o risco de desenvolver complicações tromboembólicas aumenta.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0119

Farm. Resp.: Ulisses Soares de Jesus

CRF – SP 67.021

Fabricado por: **CSL Behring GmbH**

Marburg, Alemanha

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**

Rua Olimpíadas, 134 - 9º andar

CEP: 04551-000 São Paulo – SP

CNPJ 62.969.589/0001-98



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

fr_25.09.2014



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/05/14	0356471/14-1	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão inicial de texto de bula – RDC 60/12	10/06/2013	0459760/13-5	MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA - RESPONSÁVEL TÉCNICO	10/04/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável e infusão em frascos com 1 g.
20/08/2014	0688444/14-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	11/06/2013	0462042/13-9	7162 – MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS – (Alteração de AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE.	21/07/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável e infusão em frascos com 1 g.
17/10/2014	0937166/14-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798687/14-4	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	25/09/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável e infusão em frascos com 1 g.

CSL Behring

NA	NA	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	8. Posologia e Modo de Usar	VPS	Pó liofilizado para solução injetável e infusão em frascos com 1 g.
----	----	--	----	----	----	----	--------------------------------------	-----	--