

**Haemocomplettan<sup>®</sup> P**  
**fibrinogênio**

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

**Haemocomplettan® P**  
fibrinogênio

**APRESENTAÇÕES**

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

**VIA INTRAVENOSA**  
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de **Haemocomplettan® P 1 g** contém:  
fibrinogênio.....1 g

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

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

Os componentes da embalagem primária (frasco-ampola, tampa de borracha, lacre) não contêm látex.

**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 de sangue aumentada.

Os quadros clínicos mais importantes associados com a coagulação intravascular disseminada 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**

Resultados de estudos clínicos demonstraram que o uso de fibrinogênio está relacionado com a redução e até com a prevenção de transfusão alogênica de sangue total.<sup>1</sup>

**Deficiência de fibrinogênio congênita**

Foi realizado um estudo em pacientes com afibrinogenemia. Após uma dose única de 70 mg/kg de peso corporal de fibrinogênio em 14 pacientes, o incremento mediano na recuperação “in vivo” foi de 1,7 mg/dL por mg/kg de peso corporal em 1 hora após a infusão. A meia-vida mediana (t<sub>1/2</sub>) foi de 77,1 horas para a atividade do fibrinogênio. A firmeza máxima do coágulo (FMC) aumentou em média 8,9 mm desde o início do estudo até 1 hora após a infusão de fibrinogênio (P < 0,0001)<sup>2</sup>.

**Deficiência de fibrinogênio adquirida**

Níveis pré-operatórios de fibrinogênio menores que 3 g/L foram relatados como sendo um preditor independente de sangramento pós-operatório e exigência de transfusão, após a cirurgia de revascularização da artéria coronária (CABG) (Levy e Goodnough, 2015<sup>3</sup>; Karlsson et al., 2008<sup>4</sup>). Em um estudo prospectivo, observacional, de 1956 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, os níveis de fibrinogênio no momento da admissão na UTI foram menores nos pacientes com sangramento (2,5 ± 0,8 g/L e 2,1 ± 0,8 g/L nos grupos controle e de sangramento excessivo, respectivamente) e foram um poderoso previsor de hemorragia (p < 0,0001) (Kindo et al., 2014<sup>5</sup>). Os resultados de vários estudos clínicos sugerem que a reposição de fibrinogênio pode reduzir o sangramento e a necessidade de produtos hemoderivados halogênicos (Karlsson et al., 2009<sup>6</sup>). Um

estudo prospectivo em 61 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com sangramento após a retirada da circulação extracorpórea (CEC) mostrou que o fibrinogênio reduziu as transfusões em comparação com o placebo (mediana de 2 U vs 13 U, respectivamente), e a transfusão foi evitada em 44,8% dos pacientes tratados com fibrinogênio e em nenhum dos que receberam placebo (Rahe-Meyer et al., 2013<sup>7</sup>). Um estudo clínico randomizado recentemente concluído com 116 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca complexa demonstrou que a utilização do FCH após a infusão de protamina para reverter a heparina foi possível controlar a hemorragia pós-operatória, evitando completamente a transfusão de plasma sem o uso de produtos de complexo protrombínico humano, e também reduzindo o sangramento e a transfusão geral de produtos hemoderivados halogênicos (Ranucci et al., 2015<sup>8</sup>).

Um estudo realizado em 152 pacientes submetidos à cirurgia cardíaca complexa (estudo BI3023\_3002 da CSL Behring, REPLACE) foi recentemente concluído. O desfecho primário foi redução da transfusão de produtos hemoderivados halogênicos dentro do período de 24 horas após uma única infusão do produto em investigação; o desfecho primário de eficácia nas condições experimentais específicas propostas no estudo não foi alcançado. No entanto, o presente estudo demonstrou e confirmou a capacidade de uma única infusão de fibrinogênio de aumentar rapidamente, de forma consistente e com segurança os níveis plasmáticos de fibrinogênio ao intervalo normal (isto é, mediana de 2,95 g/L no final da administração do IMP). Outras situações clínicas associadas a hemorragias e baixos níveis de fibrinogênio, incluindo trauma, hemorragia pós-parto (HPP), e outros também foram estudadas. As evidências disponíveis atualmente apoiam a hipótese de que, em certas condições, o fibrinogênio é uma ferramenta importante no tratamento da coagulopatia hemorrágica potencialmente permitindo a redução das transfusões de produtos hemoderivados halogênicos. Além disso, nenhum sinal importante de segurança e, especificamente, nenhum aumento no risco de eventos tromboembólicos foi identificado entre as diferentes situações clínicas onde o FCH foi investigado.

### Referências Bibliográficas

- (01) Levy JH, Welsby I, Goodnough LT. Fibrinogen as a therapeutic target for bleeding: a review of critical levels and replacement therapy. *Transfusion* 2014;54(5):1389-405.
- (02) Manco-Johnson et al. Pharmacokinetics and safety of fibrinogen concentrate. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2009; 7: 2064-9.
- (03) Levy, J.H. and Goodnough, L.T. (2015). How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. *Blood* 125, 1387-1393.
- (04) Karlsson, M., Ternstrom, L., Hyllner, M., Baghaei, F., Flinck, A., Skrtic, S., and Jeppsson, A. (2009). Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb. Haemost.* 102, 137-144.
- (05) Kindo, M., Hoang, M.T., Gerelli, S., Perrier, S., Meyer, N., Schaeffer, M., Bentz, J., Announe, T., Mommerot, A., Collange, O., Pottecher, J., Cristinar, M., Thiranos, J.C., Gros, H., Mertes, P.M., Billaud, P., and Mazzucotelli, J.P. (2014). Plasma fibrinogen level on admission to the intensive care unit is a powerful predictor of postoperative bleeding after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Thromb. Res.* 134, 360-368.
- (06) Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, et al. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomised pilot study. *Thromb Haemost* 2009;102:137-44.
- (07) Rahe-Meyer, N., Solomon, C., Hanke, A., Schmidt, D.S., Knoerzer, D., Hochleitner, G., Sorensen, B., Hagl, C., and Pichlmaier, M. (2013b). Effects of fibrinogen concentrate as first-line therapy during major aortic replacement surgery: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 118, 40-50.
- (08) Ranucci, M., Baryshnikova, E., Crapelli, G.B., Rahe-Meyer, N., Menicanti, L., and Frigiola, A. (2015). Randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of fibrinogen concentrate supplementation after complex cardiac surgery. *J. Am. Heart Assoc.* 4.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades Farmacodinâmicas

O fibrinogênio (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 proporciona um aumento no nível de fibrinogênio plasmático e pode corrigir temporariamente o defeito da coagulação em pacientes com deficiência de fibrinogênio.

O estudo clínico pivotal, de fase II, avaliou a farmacocinética de dose única e também forneceu dados de eficácia usando um parâmetro alternativo de firmeza máxima do coágulo (FMC) e os dados de segurança.

Para cada paciente, a FMC foi determinada antes (basal) e após uma hora da administração de uma dose única de 70 mg/kg de peso corporal de **Haemocomplettan® P**. Verificou-se que **Haemocomplettan® P** é eficaz no aumento da firmeza do coágulo em pacientes com deficiência congênita de fibrinogênio (afibrinogenemia) conforme medido via tromboelastometria. A eficácia hemostática em episódios de sangramento agudo, e sua correlação com a FMC, estão sendo verificadas em um estudo pós-comercialização.

#### Propriedades Farmacocinéticas

O fibrinogênio é um componente normal do plasma humano e atua como o fibrinogênio endógeno. No plasma, a meia-vida 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.

A farmacocinética de **Haemocomplettan® P** foi avaliada antes e após a administração de uma dose única de fibrinogênio em pacientes com afibrinogenemia congênita. Este estudo prospectivo, aberto, não-controlado, multicêntrico, com 5 mulheres e 10 homens com idades entre 8 e 61 anos (2 crianças, 3 adolescentes e 10 adultos). A dose média foi de 77,0 mg/kg de peso corporal (variando de 76,6 a 77,4 mg/kg).

Foram coletadas amostras de sangue dos 15 pacientes (14 mensuráveis) para determinar a atividade do fibrinogênio basal e em até 14 dias após a finalização da infusão.

O aumento médio da recuperação “in vivo” (definida como o aumento máximo dos níveis de fibrinogênio plasmático por mg/kg de peso corporal administrado) foi determinado até 4 horas pós-infusão. A média foi de 1,7 (variando de 1,30 – 2,73) mg/dL por mg/kg de peso corporal.

A tabela abaixo fornece os dados farmacocinéticos.

#### Farmacocinética para atividade do fibrinogênio

Parâmetro (n=14)	Média ± SD	Mediana (intervalo)
t <sub>1/2</sub> [h]	78,7 ± 18,13	77,1 (55,73 – 117,26)
C <sub>máx</sub> [g/L]	1,4 ± 0,27	1,3 (1,00 – 2,10)
AUC para dose de 70 mg/kg [h•mg/mL]	124,3 ± 24,16	126,8 (81,73 – 156,40)
Área extrapolada da AUC [%]	8,4 ± 1,72	7,8 (6,13 – 12,14)
Cl [mL/h/kg]	0,59 ± 0,13	0,55 (0,45 – 0,86)
MRT [h]	92,8 ± 20,11	85,9 (66,14 – 126,44)
V <sub>ss</sub> [mL/dL por mg/kg peso corporal]	52,7 ± 7,48	52,7 (36,22 – 67,67)
IVR [mg/mL por mg/kg peso corporal]	1,8 ± 0,35	1,7 (1,30 – 2,73)

t<sub>1/2</sub> = meia vida terminal de eliminação

h = hora

C<sub>máx</sub> = concentração máxima em 4 horas

Cl = clearance/depuração

MRT = tempo médio de permanência

$V_{ss}$  = Volume de distribuição no estado de equilíbrio

SD = Desvio Padrão

IVR = recuperação in vivo

### Dados de segurança Pré-Clínicos

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 de hemorragias que levem a risco de vida.

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Em pacientes com histórico de doença coronariana ou infarto do miocárdio, em pacientes com doença hepática, pacientes em peri- ou pós-operatório, em neonatos ou em pacientes com risco de eventos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada, o potencial benefício do tratamento com fibrinogênio deve ser ponderado em relação ao risco de complicações tromboembólicas. Deve-se realizar também acompanhamento próximo e cauteloso do paciente.

A hipofibrinogenemia adquirida está associada a baixas concentrações plasmáticas de todos os fatores de coagulação (não somente do fibrinogênio) e de inibidores. Desta forma, o tratamento com hemoderivados contendo fatores de coagulação deve ser considerado (com ou sem a administração de fibrinogênio). É necessária monitoração cuidadosa do sistema de coagulação.

Se reações alérgicas ou anafiláticas ocorrerem, a infusão/injeção deve ser interrompida 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, foram observadas reações com anticorpos, porém não há dados desse tipo para o fibrinogênio.

### Informações importantes sobre os excipientes

**Haemocomplettan® P** contém cerca de 164 mg (7,1 mmol) de sódio a cada 1g de fibrinogênio. Isso corresponde a 11,5 mg (0,5 mmol) de sódio por kg de peso do paciente se a dose inicial for de 70 mg/kg. Isso deve ser considerado para pacientes que necessitem de dieta com controle de sódio.

### 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 de 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.

Recomenda-se fortemente que toda vez que **Haemocomplettan® P** for administrado em 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.

## Fertilidade, gravidez e amamentação

### Gravidez

**Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas, sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

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

A experiência clínica com o uso de produtos contendo fibrinogênio no tratamento de complicações obstétricas indica que não devem ser esperados efeitos prejudiciais no curso da gestação, na saúde do feto ou do recém-nascido.

### Amamentação

Não se sabe se **Haemocomplettan® P** é excretado no leite humano. A segurança de produtos com fibrinogênio 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.

### Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e utilizar máquinas

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

**Atenção atletas: este medicamento contém albumina humana, que é considerada um agente mascarante do doping, conforme lista de referência do Comitê Olímpico Internacional.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas interações entre produtos com fibrinogênio 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.**

Características:

Pó liofilizado: pó branco.

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

### Instruções gerais

- A reconstituição e transferência devem ser realizadas sob condições assépticas;

- O produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de material particulado e descoloração antes da administração;
- A solução deve apresentar coloração praticamente incolor ou amarelada, de transparência límpida a levemente opalescente e deve ter o pH neutro. Não utilize soluções que estejam turvas ou com sedimentações.

### Reconstituição

- O diluente e o pó liofilizado, ainda em embalagens fechadas, devem ser retirados do refrigerador e mantidos em repouso em temperatura ambiente (25 °C) até que atinjam a temperatura ambiente ou temperatura corporal (abaixo de 37 °C). Isso pode ser feito deixando os frascos-ampola em temperatura ambiente por cerca de uma hora ou mantendo-os em suas mãos por alguns minutos. NÃO exponha os frascos ao calor direto.
- **Haemocomplettan® P** deve ser reconstituído exclusivamente com água para injetáveis (50 mL, diluente não está incluso).
- Remova o lacre do frasco-ampola de **Haemocomplettan® P** para expor a porção central da tampa de material flexível, para realizar a infusão.
- Limpe a superfície da tampa para infusão com solução antisséptica e deixe secar naturalmente.
- Transfira o diluente com o dispositivo de transferência adequado dentro do frasco-ampola de infusão. Certifique-se que todo o pó esteja diluído.
- Gire o frasco suavemente até que todo o pó esteja reconstituído e a solução pronta para a administração. Evite agitação vigorosa, a fim de evitar formação de espuma. O pó deve estar completamente reconstituído em no máximo 15 minutos (geralmente ocorre entre 5 e 10 minutos).
- O produto reconstituído deve ser administrado imediatamente, através de uma injeção separada ou de um equipo de infusão. Tome cuidado para que não entre sangue na seringa preenchida com o produto.

Qualquer produto ou resíduo remanescente deve ser dispensado conforme requerimentos locais de descarte.

### Posologia e método de administração

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de distúrbios de coagulação.

#### ➤ Posologia

A dose e a duração da terapia de substituição dependem da intensidade do distúrbio, da localização e da extensão da hemorragia e das condições clínicas do paciente.

O nível alvo de fibrinogênio deve ser determinado para calcular a dose individual; a quantidade e a frequência de administração devem ser determinadas individualmente, através da mensuração regular do nível plasmático de fibrinogênio e do acompanhamento contínuo da condição clínica do paciente e de outras terapias de reposição utilizadas.

O nível de fibrinogênio plasmático normal é de 1,5 – 4,5 g/L. O nível crítico de fibrinogênio plasmático abaixo do qual podem ocorrer hemorragias é de aproximadamente 0,5 – 1,0 g/L. Em casos de intervenção cirúrgica de grande porte, é essencial realizar uma monitoração precisa da terapia de reposição através de uma análise de coagulação.

### 1. Profilaxia em pacientes com hipo-, dis- ou afibrinogenia congênita e tendência a sangramento conhecida

Para prevenir o excesso de sangramento durante procedimentos cirúrgicos, recomenda-se realizar um tratamento profilático para elevar os níveis de fibrinogênio até 1 g/L e mantê-lo nesse nível até que a hemostasia esteja assegurada e acima de 0,5 g/L, até que a conclusão do processo de cicatrização da lesão.

Em caso de procedimento cirúrgico ou tratamento de um episódio de sangramento, a dose deve ser calculada da seguinte maneira:

$$\begin{array}{l} \text{Dosagem de} \\ \text{fibrinogênio} \\ \text{(mg/kg de peso} \\ \text{corporal)} \end{array} = \frac{[\text{nível alvo (g/L)} - \text{nível basal (g/L)}]}{0,017 \text{ (g/L por mg/kg de massa corpórea)}}$$

A posologia subsequente (dose e frequência da injeção) deve ser adaptada com base na condição clínica do paciente e nos resultados laboratoriais.

A meia vida do fibrinogênio é de 3-4 dias. Desta forma, não é comumente necessário tratamento repetido com fibrinogênio na ausência do consumo. Devido ao acúmulo que ocorre em casos de administrações repetidas para uso profilático, a dose e a frequência devem ser determinadas de acordo com os objetivos terapêuticos do médico para determinado paciente.

## 2. Tratamento de sangramento

### Adultos

Para sangramento perioperatório, são administrados geralmente 2 g (ou 30 mg/kg de massa corpórea), com infusões subsequentes se necessário. Em caso de hemorragia intensa, isto é, uso obstétrico, descolamento da placenta, grandes quantidades (4-8 g) de fibrinogênio podem ser necessárias.

### Crianças

A dose deve ser determinada de acordo com o peso corporal e a necessidade clínica, mas geralmente é entre 20-30 mg/kg.

#### ➤ Método de administração

Infusão intravenosa ou injeção

**Haemocomplettan® P** deve ser reconstituído de acordo com o descrito em “Reconstituição”. A solução reconstituída deve ser mantida à temperatura ambiente ou corporal antes da administração, e então, injetada ou infundida a uma taxa lenta, que apresente conforto ao paciente. A taxa de injeção/infusão não deve exceder 5 mL por minuto.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### a. Resumo do Perfil de Segurança

A ocorrência de reações do tipo alérgicas ou anafiláticas é incomum. Os eventos relatados em associação a reações alérgicas/anafiláticas incluem urticária generalizada, erupção cutânea, dispneia, taquicardia, náusea, vômito, calafrios, pirexia, dor torácica, tosse, redução da pressão arterial e choque anafilático.

O risco de episódios tromboembólicos após a administração de concentrado de fibrinogênio conforme determinado em estudos clínicos é descrito na tabela a seguir.

Pirexia é um evento muito comum.

### b. Lista tabular das reações adversas ao medicamento

Esta tabela agrega as reações adversas identificadas em estudos clínicos e na experiência pós-comercialização. As frequências apresentadas na tabela foram baseadas na análise de dois estudos clínicos patrocinados pela empresa relacionados a cirurgia aórtica associada ou não a outros procedimentos cirúrgicos de acordo com a seguinte convenção de denominação de frequência: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); muito raro ( $\leq 1/10.000$ ) ou desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

A frequência calculada é baseada nas taxas de incidência bruta sem considerar os dados de frequência do braço de tratamento comparador. Deve-se observar que nos estudos clínicos incluídos na análise, a incidência de episódios tromboembólicos foi maior do que no braço do placebo. Tendo em vista que estes estudos foram conduzidos somente em uma população limitada que foi submetida à cirurgia aórtica associada ou não a outros procedimentos cirúrgicos, a frequência de reações adversas observadas nesses estudos pode não refletir a frequência verificada na prática clínica e são desconhecidas para situações clínicas diferentes da indicação estudada.



<b>Classes de sistemas de órgãos segundo dicionário médico MedDRA</b>	<b>Reação Adversa</b>	<b>Frequência (em cirurgia aórtica com ou sem outros procedimentos cirúrgicos)</b>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia	Muito comum
Doenças do sistema imunitário	Quadros alérgicos ou anafiláticos	Incomum
Vasculopatias	Episódios tromboembólicos*	Comum**

\* Casos isolados foram fatais

\*\* Com base nos resultados de dois estudos clínicos (cirurgia aórtica com ou sem outros procedimentos cirúrgicos), a taxa de incidência combinada de episódios tromboembólicos foi mais baixa nos pacientes tratados com fibrinogênio em comparação com o placebo.

### c. Descrição das reações adversas selecionados

BI3023\_2002 é um estudo de fase II de comparação entre o concentrado de fibrinogênio humano e placebo (solução salina) em indivíduos com sangramento agudo durante cirurgias de reparação da aorta.

BI3023\_3002 é um estudo de fase III de comparação entre o concentrado de fibrinogênio humano e placebo (solução salina) no controle de sangramentos em cirurgias cardiovasculares complexas. No estudo BI3023\_2002 (N=61), os episódios tromboembólicos ocorreram de forma similar nos braços de fibrinogênio e de placebo.

No estudo BI3023\_3002 (N=152), os episódios tromboembólicos ocorreram com maior frequência nos braços de placebo do que no braço de fibrinogênio.

Taxa de incidência das reações adversas listadas, agrupada de acordo com os estudos clínicos patrocinados pela empresa.

<b>Reação Adversa</b>	<b>fibrinogênio (N=107)</b>	<b>Placebo (N=106)</b>
Pirexia	11 (10,4%)	5 (4,7%)
Eventos tromboembólicos	8 (7,4%)	11 (10,4%)
Reações alérgicas ou anafiláticas	1 (0,9%)	0

Para informação sobre a segurança viral, ver o item “5. Advertências e Precauções”.

### Relatos de suspeitas de reações adversas

Relatos de suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento são importantes. Eles permitem o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a relatar quaisquer suspeitas de reações adversas para o laboratório fabricante.

**Em caso de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Estadual ou Municipal.**

### 10. SUPERDOSE

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

Em casos de superdose, 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.: Cristina J. Nakai

CRF – SP 14.848

**Fabricado por:**

CSL Behring GmbH

Marburg, Alemanha

**Importado por:**

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32

CEP 04547-004 – São Paulo – SP

CNPJ 62.969.589/0001-98

CSL Behring



[sac@cslbehring.com](mailto:sac@cslbehring.com)

**USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**CCDS\_v11.0\_V4**



### 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
09/05/2014	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
03/02/2015	0099219/15-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Posologia e Modo de Usar	VPS	Pó liofilizado para solução injetável e infusão em frascos com 1 g
27/10/2016	2432386/16-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável e infusão em frascos com 1 g
20/04/2017	0673518/17-5	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável e infusão em frascos com 1 g

02/06/2017	1084725/17-1	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição Quando não devo usar este medicamento? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Características farmacológicas Contraindicações Advertências e Precauções Cuidados de Armazenamento do medicamento Reações Adversas Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável e infusão em frascos com 1 g
13/06/2018	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/02/2018	0101160/18-0	7162 -MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/2018	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável e infusão em frascos com 1 g
			04/07/2017	1364524/17-2	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	14/05/2018	Apresentações Composição Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar?		

							Resultados de eficácia Características farmacológicas Advertências e precauções Posologia e modo de usar Reações adversas		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--