

Fibrogammin[®] P
fator XIII de coagulação

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos
Ltda.**

**Pó liofilizado para solução injetável
250 UI**

Fibrogammin® P

fator XIII de coagulação

APRESENTAÇÃO

Fibrogammin® P 250 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 250 UI de fator XIII de coagulação em pó liofilizado para solução injetável/infusão, 1 frasco-ampola com 4 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

fator XIII de coagulação.....250 UI

Excipientes: albumina humana, D-glicose monoidratada e cloreto de sódio.

Diluyente: água para injetáveis.

Fibrogammin® P contém aproximadamente 62,5 UI/mL (250 UI/4mL) de fator XIII de coagulação quando reconstituído com 4 mL de água para injetáveis.

A atividade específica de **Fibrogammin® P** é aproximadamente 3,1–13,3 UI/mg de proteína.

Fibrogammin® P é um concentrado purificado do fator XIII de coagulação (FXIII), obtido a partir do plasma humano.

NOTA: Ao longo do texto será utilizada a abreviação FXIII em referência ao termo fator XIII de coagulação.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Fibrogammin® P é indicado para pacientes adultos e pediátricos no:

- Tratamento profilático da deficiência congênita de FXIII;
- Controle perioperatório de hemorragias cirúrgicas em indivíduos com deficiência congênita de FXIII.

Fibrogammin® P é também indicado para:

- Diáteses hemorrágicas causadas completamente ou em parte por deficiência adquirida de FXIII (em sangramento perioperatório grave).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados de eficácia clínica do concentrado de FXIII são fornecidos por 5 estudos clínicos.

Homens e mulheres de todas as idades foram incluídos nos estudos caso fosse documentada deficiência congênita do FXIII, com necessidade de tratamento profilático de reposição do FXIII. O estudo 2002 foi um estudo multicêntrico pivotal, prospectivo, aberto e não controlado. A dose do concentrado de FXIII utilizada foi de 40 UI/kg de peso corporal a cada 4 semanas, em um total de 3 doses em 12 semanas. A variável de eficácia foi o alcance de um nível mínimo de atividade do FXIII $\geq 5\%$. Treze pacientes receberam 3 doses e 1 paciente recebeu 2 doses. Com exceção de

um, todos os pacientes na população farmacocinética alcançaram o nível de atividade de FXIII $\geq$ 5%, baseados nos ensaios padrão Berichrom[®], na pré-infusão (mínimo), 30 e 60 minutos após a dose 2 e a dose 3. Um paciente apresentou nível de atividade de FXIII $<$ 5%, baseado nos ensaios padrão Berichrom[®], na pré-infusão e após a dose 3. Estes dados sugerem que o esquema de administração proposto fornece exposição suficiente para manter níveis aceitáveis na maioria dos pacientes durante todo o intervalo entre as administrações. Não ocorreu nenhum episódio de sangramento durante o estudo.

O estudo 3001 foi um estudo prospectivo, multicêntrico e aberto. Seu objetivo primário foi coletar e avaliar dados observacionais de eficácia em longo prazo, em termos de frequência e gravidade dos episódios de sangramento. Os objetivos secundários foram avaliar a associação entre o nível mínimo de atividade do FXIII e a eficácia clínica, bem como hemostática, no tratamento de episódios agudos de sangramento e para a profilaxia em cirurgias. Os pacientes receberam inicialmente uma dose de 40 UI/kg de peso corporal do concentrado de FXIII. As doses subsequentes foram individualizadas de acordo com os níveis de atividade de FXIII, com o objetivo de administração a cada 4 semanas para manutenção de um nível de atividade mínimo de FXIII de aproximadamente 5 a 20%, por cerca de 12 meses. Foram triados 43 pacientes, 41 foram incluídos e receberam pelo menos uma dose do concentrado FXIII. Quarenta e um pacientes (100%) completaram o estudo. A duração média do tratamento foi de 337,8 dias. Entre os 41 pacientes, todos (100%) receberam 13 infusões, resultando num total de 533 infusões do concentrado de FXIII. Por dose, a dose média única e o volume administrados foram 41,213 UI/kg de peso corporal e 35,912 mL, respectivamente. Ao longo de um ano, um total de 14 episódios de sangramento foram reportados em 9 pacientes. Cinco episódios foram espontâneos, 8 episódios foram induzidos por um evento traumático e 1 episódio foi secundário à cirurgia. Entre os 5 episódios espontâneos de sangramento, nenhum requereu tratamento com FXIII de coagulação. A taxa anual de sangramento para episódios espontâneos de sangramento requerendo tratamento foi, portanto, de 0,000 episódios/paciente/ano (95% de intervalo de confiança [IC] 0,000 a 0,097). O tratamento profilático com concentrado de FXIII prévio a cirurgias também preveniu efetivamente ou tratou o sangramento perioperatório. Esses resultados suportam a adequação e suficiência do emprego de um nível mínimo de FXIII $\geq$ 5%, como marcador de manutenção de hemostasia efetiva em um esquema profilático de tratamento com concentrado de FXIII em pacientes com deficiência congênita de FXIII.

O estudo 3002 foi um estudo prospectivo, multicêntrico e aberto. As doses foram calculadas pelos níveis de atividade mais recentes de FXIII de cada paciente, com o objetivo de administração a cada 4 semanas para manutenção de um nível mínimo de FXIII de aproximadamente 5 a 20%. Sessenta e um pacientes foram triados, incluídos no estudo e receberam pelo menos uma dose do concentrado de FXIII. Cinquenta e quatro pacientes (88,5%) completaram o estudo. Durante o período de tratamento com o concentrado de FXIII (61 pacientes para uma duração média de 237,2 dias, o que corresponde aproximadamente a 475 paciente meses), foram relatados 14 episódios de sangramento em 10 pacientes. A maioria dos sangramentos foi leve e todos foram considerados não relacionados ou provavelmente não relacionados ao concentrado de FXIII. Nenhum caso de hemorragia intracraniana (episódio de sangramento espontâneo potencialmente mais grave) foi reportado. Somente um paciente apresentou um episódio de sangramento que requereu tratamento com produto contendo FXIII (sangramento devido a uma laceração do dedo direito que resultou na administração da próxima dose do concentrado de FXIII).

O estudo 5001 foi um estudo multicêntrico, prospectivo, aberto e de vigilância de fase 4, desenhado para avaliar a incidência cumulativa de episódios de sangramento atribuíveis à deficiência congênita de FXIII subjacente, como variável de eficácia. Para tratamento profilático,

aproximadamente 10 UI/kg de peso corporal foram administradas a cada 4 semanas. O intervalo foi reduzido no caso de ocorrência de sangramentos espontâneos. Antes de procedimentos cirúrgicos, os pacientes recebiam até 35 UI/kg de peso corporal imediatamente antes da cirurgia e aproximadamente 10 UI/kg de peso corporal a cada dia nos 5 dias seguintes ou até a cicatrização completa. Dezenove pacientes foram tratados em média por 677,2 dias, o que corresponde a aproximadamente 423 pacientes meses. Episódios de sangramento foram relatados em 10 dos 19 pacientes inscritos, independentemente do tipo de sangramento. Dentre os 12 pacientes em tratamento profilático, nenhum episódio de sangramento foi reportado em 8 pacientes e pelo menos 19 episódios de sangramento foram reportados nos pacientes remanescentes. Os 19 episódios de sangramento incluíram 17 sangramentos de escape, 1 sangramento articular, devido a fratura do dedo indicador esquerdo, e 1 hematoma pós-traumático do dedo. Entre os 3 pacientes tratados somente com FXIII sob demanda, um total de 8 episódios de sangramento foram relatados. Entre os 4 pacientes que foram tratados com ambos os regimes, 3 reportaram um total de 16 episódios de sangramento.

No estudo de iniciativa BB-IND 5986, conduzido pela IND, a primeira dose do concentrado de FXIII foi administrada como 20 UI/kg de peso corporal, com doses subsequentes de 10 a 20 UI/kg de peso corporal até a dose ser adaptada ao perfil farmacocinético do paciente. Vinte e dois (30,6%) dos 72 pacientes tiveram 34 episódios de sangramento que requereram administração adicional do concentrado de FXIII. A resposta ao tratamento foi excelente/boa para 30 dos eventos de sangramento (88,2%) e moderada/fraca para 1 evento de sangramento (2,9%).

Resposta ao tratamento não foi reportada em 3 eventos de sangramento.

A eficácia cirúrgica da infusão do concentrado de FXIII foi avaliada para 16 procedimentos cirúrgicos que foram realizados em 15 pacientes. A eficácia cirúrgica foi classificada como excelente/boa para todos os 15 procedimentos aos quais uma avaliação foi fornecida.

Referências bibliográficas

- Asahina T, Kobayashi T, Takeuchi K, Kanayama N. Congenital Blood Coagulation Factor XIII Deficiency and Successful Deliveries: A Review of the Literature. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62(4):255-60.
- Brown KE, Young NS. Parvovirus B19 infection and hematopoiesis. *Blood Rev.* 1995;9:176-82.
- Daly HM, Carson PJ, Smith JK. Intracerebral haemorrhage due to acquired Factor XIII inhibitor-successful response to Factor XIII Concentrate. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 1991;2:507-14.
- Dargaud Y, de Mazancourt P, Rugeri L, et al. An unusual clinical presentation of Factor XIII deficiency and issues relating to the monitoring of Factor XIII replacement therapy. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2008;19:447-52.
- Dreyfus M, Arnuti B, Beurrier B, et al. Safety and efficacy of Fibrogammin P for the treatment of patients with severe Factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost.* 2003;1(S1):P0299 Abstract.
- Fear JD, Miloszewski KJA, Losowsky MS. An acquired inhibitor of Factor XIII with a qualitative abnormality of fibrin cross-linking. *Acta Haemat.* 1984;71:304-9.
- Fukue H, Anderson K, McPhedran P, Clyne L, McDonagh J. A unique Factor XIII inhibitor to a fibrin-binding site on Factor XIIIa. *Blood.* 1992;79:65-74.
- Gailani D. An IgG inhibitor against coagulation Factor XIII: Resolution of bleeding after plasma immunoadsorption with staphylococcal protein A. *Amer J Med.* 1992;92:110-2.

- Kobayashi T, Terao T, Kojima T, Takamatsu J, Kamiya T, Saito H. Congenital Factor XIII deficiency with treatment of Factor XIII concentrate and normal vaginal delivery. Gynecol Obstet Invest. 1990;29(3):235-8.
- Krumdieck R, Shaw DR, Huang ST, Poon M-C, Rustagi PK. Hemorrhagic disorder due to an isoniazid-associated acquired Factor XIII inhibitor in a patient with Waldenström's macroglobulinemia. Amer J Med. 1991;90:639-45.
- Lusher J, Pipe SW, Alexander S, Nugent D. Prophylactic therapy with Fibrogammin® P is associated with a decreased incidence of bleeding episodes: a retrospective study. Haemophilia 2010;16:316-321.
- Shires L, Gomperts ED, Bradlow BA. An acquired inhibitor of Factor XIII. S Afr Med J. 1979;56:70-2.
- Tosetto A, Castaman G, Rodeghiero F. Acquired plasma Factor XIII deficiencies. Haematologica. 1993;78(6 Suppl 2):5-10.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O FXIII liga os grupos amina da lisina com a glutamina, através de sua função enzimática (efeito transamidase), sendo assim capaz de levar à ligação cruzada dos monômeros de fibrina. Como consequência, os coágulos são estabilizados e os fibroblastos penetram mais rapidamente no coágulo, promovendo assim a cicatrização da ferida.

População pediátrica

Em estudos clínicos que incluíram pacientes menores de 18 anos com deficiência congênita de FXIII, a administração profilática de **Fibrogammin® P** a cada 28 dias foi bem-sucedida na manutenção dos níveis mínimos de atividade de FXIII em aproximadamente 5% a 20%.

Propriedades Farmacocinéticas

Distribuição

O produto é administrado por via intravenosa e, assim é imediatamente biodisponível, resultando em uma concentração plasmática correspondente à dose aplicada.

Eliminação

Em pacientes com deficiência congênita do FXIII, a meia-vida biológica de **Fibrogammin® P** foi de $6,6 \pm 2,29$ dias (média $\pm$ desvio padrão). **Fibrogammin® P** é metabolizado da mesma forma que o FXIII endógeno.

Uma visão geral dos parâmetros farmacocinéticos (pacientes adultos/18 anos ou mais) é fornecida na tabela a seguir:

Parâmetros	Média (mín-máx)
AUC ss, 0-inf (un•hora/mL)	182,9 (133,5-300,2)
C _{ss, máx} (un/mL)*	0,9 (0,6-1,2)
C _{ss, mín} (un/mL)*	0,07 (0,0-0,16)
T _{máx} (hora)	1,2 (0,7-4,2)
Meia-vida [dias]	7,8 (3,1-11,02)
CL [mL/hora/kg]	0,22 (0,13-0,30)

V_{ss} [mL/kg]	49,4 (31,65-62,91)
MRT [dias]	11,7 (5,7-17,02)

AUC ss, (0-inf): Área sob a curva da concentração de plasma a partir do tempo 0 ao infinito em estado estacionário

*100% de atividade corresponde a 1 un/mL

$C_{ss, \text{máx}}$: Pico de concentração no estado estacionário

$C_{ss, \text{mín}}$: Nível mínimo de concentração no estado estacionário

$T_{\text{máx}}$: Tempo para atingir o pico de concentração

CL: Depuração (Clearance)

V_{ss} : Volume de distribuição no estado estacionário

MRT: Tempo médio de retenção

População pediátrica

Nos estudos clínicos de FXIII, dos 188 pacientes, 117 eram pacientes < 18 anos de idade no momento do recrutamento (1 mês à < 2 anos, n= 17; 2 anos à < 12 anos, n= 62; 12 anos à < 16 anos, n= 30; 17 anos à 18 anos, n= 8). No estudo farmacocinético PK 2002, a idade de 5 dos 14 pacientes variou de 2 anos à < 18 anos (2 anos a 11 anos, n= 3; 12 anos a 16 anos, n= 2; 17 anos a 18 anos, n=0). Pacientes menores de 16 anos apresentaram uma meia-vida mais curta e clearance mais rápido (meia-vida: $5,7 \pm 1,00$ dias; clearance: $0,291 \pm 0,12$ mL/hora/kg) comparado à adultos (meia-vida: $7,1 \pm 2,74$ dias, clearance: $0,22 \pm 0,07$ mL/hora/kg).

O produto tem uma meia-vida mais curta e clearance mais rápido em crianças, comparados aos adultos. Contudo, como entre todas as faixas etárias a dosagem é determinada individualmente pelo peso corporal do paciente e ajustada pelo nível mínimo de atividade de FXIII, não há necessidade de relacionamento específico da idade com a dosagem.

Dados de Segurança Pré-Clínicos

As proteínas contidas em **Fibrogammin® P** são obtidas de plasma humano e atuam como proteínas plasmáticas humanas.

Estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida em animais não revelaram potencial tóxico para **Fibrogammin® P**.

Não foram realizados estudos de reprodução e desenvolvimento embrio-fetal.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Fibrogammin® P é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer uma das substâncias da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Em pacientes com alergias conhecidas ao produto (com sintomas do tipo urticária generalizada, erupção cutânea, queda da pressão arterial, dispneia), anti-histamínicos e corticosteroides podem ser administrados profilaticamente.

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade de tipo alérgica com **Fibrogammin® P**. Se ocorrerem sintomas de hipersensibilidade como urticária, urticária generalizada, aperto no peito, chiado no peito, hipotensão e anafilaxia, a infusão de **Fibrogammin® P** deve ser interrompida imediatamente. Em caso de choque, iniciar o tratamento de choque padrão atual.

Em caso de trombose recente, devem ser tomados cuidados devido ao efeito estabilizador da fibrina do FXIII.

Imunogenicidade

O desenvolvimento de anticorpos inibidores contra o FXIII foi detectado em pacientes recebendo **Fibrogammin® P**. Portanto, os pacientes devem ser monitorados para o possível desenvolvimento de anticorpos inibidores. A presença de anticorpos inibidores pode manifestar-se como uma resposta inadequada ao tratamento. Se os níveis de atividade de FXIII no plasma não forem atingidos, ou se ocorrer hemorragia de escape enquanto o paciente estiver recebendo o tratamento profilático, deve-se medir a concentração de anticorpos inibidores de FXIII.

Nota para pacientes diabéticos

Fibrogammin® P contém D-glicose monoidratada (96 mg por 1000 UI). Como exemplo, ao administrar a dose profilática inicial de 40 UI/kg a um paciente de 75 kg, 288 mg de glicose são fornecidos. Para cada dose adicional de 5 UI/kg, assumindo o mesmo peso corporal, mais 36 mg de glicose serão fornecidos.

Atenção: contém 4-6 mg de D-glicose monoidratada/mL.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.

Nota para pacientes em dieta de restrição de sódio

Este medicamento contém 124,4 a 195,4 mg (5,41 a 8,50 mmol) de sódio/dose (40 UI/peso corporal – para um peso médio de 70 kg), o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

Segurança viral

As medidas padrão para prevenir infecções resultantes do uso de produtos obtidos a partir do plasma ou do sangue humano incluem a seleção de 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 produtos obtidos a partir de plasma ou do sangue humano são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isso se aplica, também, a vírus desconhecidos ou emergentes e outros patógenos.

As medidas adotadas são consideradas efetivas 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 os vírus não envelopados da hepatite A e parvovírus B19.

É fortemente recomendado que toda vez que **Fibrogammin® P** for administrado a um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados para que seja mantida a relação entre o paciente e o lote do produto.

A vacinação apropriada (hepatites A e B) deve ser considerada para pacientes que recebem regularmente/repetidamente produtos derivados de plasma humano.

Gravidez, lactação e fertilidade

A segurança e a eficácia na gravidez não foram estabelecidas. Também não se sabe se **Fibrogammin® P** pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida ou pode afetar a capacidade de reprodução. **Fibrogammin® P** deve ser dado a uma mulher grávida apenas se for realmente necessário.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Não se sabe se **Fibrogammin® P** é excretado no leite humano. Como muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela quando **Fibrogammin® P** é administrado a uma mulher que amamenta.

Não há dados relacionados ao efeito de **Fibrogammin® P** na fertilidade.

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

Este medicamento pode causar doping.

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

Estudos dos efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas não foram conduzidos.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Fibrogammin® P deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Mantenha o frasco-ampola dentro de sua embalagem original para proteger da luz. Não congelar. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado.

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 estabilidade física e química em uso foi demonstrada por 24 horas a até 25 °C. **Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente.** Caso não seja administrado imediatamente depois do preparo, este produto deve ser utilizado dentro de 4 horas, quando mantido sob condições estéreis e armazenado a temperatura ambiente (20 a 25 °C). Não refrigerar ou congelar a solução reconstituída.

Características organolépticas

Pó liofilizado: pó branco e claro.

Diluyente: solvente incolor.

Solução reconstituída: clara ou levemente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Necessário aquisição de um dispositivo agulhado do tipo escalpe de calibre 25G.

POSOLOGIA

1 mL de solução equivale a 62,5 UI e 100 UI equivale a 1,6 mL, respectivamente.

IMPORTANTE

A quantidade a ser administrada e a frequência da administração deverão sempre ser orientadas para eficácia clínica, em casos individuais.

Dosagem

O regime de dosagem deve ser individualizado baseado no peso corpóreo, valores laboratoriais e na condição clínica do paciente.

a) Profilaxia de rotina para pacientes em tratamento da deficiência congênita de FXIII

Dose inicial

- 40 Unidades Internacionais (UI) por kg de peso corpóreo.
- A velocidade de injeção não deve exceder 4mL por minuto.

Dosagem subsequente

- A dosagem deve ser guiada pelo nível de atividade mínima mais recente de FXIII, com dosagem a cada 28 dias (4 semanas) para manter um nível de atividade mínimo de FXIII de aproximadamente 5 a 20%.
- Os ajustes de dosagem recomendados de ± 5 UI/kg devem ser baseados nos níveis de atividade mínimos de FXIII, como apresentado na Tabela 1, e na condição clínica do paciente.
- Os ajustes posológicos devem ser feitos com base em um ensaio específico, sensível para determinar os níveis de FXIII. Um exemplo de ajuste de dose utilizando o ensaio padrão de atividade de FXIII Berichrom[®] está delineado na Tabela 1 logo abaixo.

Tabela 1: Ajuste de dose utilizando o ensaio de atividade de FXIII Berichrom[®]

Nível de atividade mínimo de FXIII (%)	Alteração Posológica
Um nível mínimo <5%	Aumentar 5 unidades/kg
Nível mínimo de 5% a 20%	Sem alteração

Dois níveis mínimos >20%	Diminuir 5 unidades/kg
Um nível mínimo >25%	Diminuir 5 unidades/kg

A potência expressa em unidades é determinada usando o ensaio de atividade de FXIII Berichrom[®], referenciado pelo *International Standard for Blood Coagulation Factor XIII Plasma* atual. Desta forma, uma unidade é equivalente a uma Unidade Internacional.

b) Profilaxia prévia à cirurgia para pacientes em tratamento da deficiência congênita de FXIII

Após a última dose profilática de rotina do paciente, caso uma cirurgia seja programada:

- Entre 21 e 28 dias depois – administrar a dose profilática completa do paciente imediatamente antes da cirurgia e a próxima dose profilática deve ser administrada 28 dias depois.
- Entre 8 e 21 dias depois – uma dose adicional (completa ou parcial) pode ser administrada antes da cirurgia. A dose deve ser guiada pelo nível de atividade de FXIII e pela condição clínica e deve ser ajustada de acordo com a meia-vida de **Fibrogammin[®]P**.
- Dentro de 7 dias da última dose – pode não ser necessária dosagem adicional.

Ajustes posológicos podem ser diferentes destas recomendações e devem ser individualizados baseados nos níveis de atividade de FXIII e na condição clínica do paciente. Todos os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante e após a cirurgia.

Portanto, é recomendado o monitoramento do aumento da atividade de FXIII com um ensaio de FXIII. No caso de cirurgias de grande porte e hemorragias graves, o objetivo é obter valores próximos dos normais (pessoas saudáveis: 70% - 140%).

c) Tratamento da deficiência adquirida do FXIII

Para o tratamento de diáteses hemorrágicas, administrar pelo menos 15 a 20 UI/kg de peso corporal diariamente, até a melhora dos sintomas e o retorno espontâneo do nível de FXIII ao valor normal.

População pediátrica

A posologia e o método de administração em crianças e adolescentes são baseados no peso corporal e, portanto, devem seguir as mesmas recomendações para adultos. A dose e/ou a frequência de administração para cada paciente deve sempre ser guiada pela eficácia clínica e pelos níveis de atividade de FXIII (ver item **3. Características Farmacológicas**).

População idosa

A posologia e o método de administração em pacientes idosos (> 65 anos) não foram documentados em estudos clínicos.

MODO DE USAR

Método de Administração

- Após a reconstituição a solução deve ser clara ou ligeiramente opalescente;
- Deixar o diluente atingir a temperatura ambiente antes da administração;
- Injetar ou infundir lentamente via intravenosa a uma taxa a qual o paciente ache confortável;

- A taxa de injeção/infusão não deve exceder aproximadamente 4 mL/min.

Observe o paciente para qualquer reação imediata. Se qualquer reação ocorrer e que possa estar relacionada à administração de **Fibrogammin® P**, a taxa de infusão deve ser diminuída ou a infusão deve ser interrompida, conforme a condição clínica do paciente.

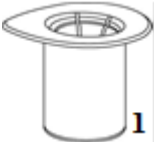
Instruções gerais

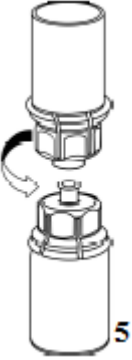
- A solução deve ser clara ou ligeiramente opalescente. Após a filtração/aspiração (ver abaixo), o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente para detecção de partículas e descoloração antes da administração;
- A reconstituição e aspiração devem ser realizadas em condições assépticas;
- Não utilizar se a solução estiver turva ou apresentar resíduos (depósitos/partículas).

Fibrogammin® P não deve ser misturado a outros medicamentos, diluentes ou solventes e deve ser administrado por linha de infusão separada.

Reconstituição

Deixe o diluente atingir a temperatura ambiente. Assegure-se que as tampas dos frascos do produto e do diluente foram retiradas e as tampas de borracha foram tratadas com solução antisséptica e que estejam secas antes da abertura da embalagem do dispositivo de transferência “Mix2Vial”.

	1. Abra a embalagem do “Mix2Vial” retirando a tampa. Não remova o “Mix2Vial” da embalagem.
	2. Coloque o frasco do diluente sobre uma superfície plana e limpa e segure o frasco firmemente. Pegue o “Mix2Vial” junto com a embalagem e empurre a ponta azul do adaptador em linha reta para baixo através da tampa de borracha do frasco do diluente.
	3. Retire cuidadosamente a embalagem do conjunto “Mix2Vial” segurando na borda, e puxando verticalmente para cima. Certifique-se de que somente a embalagem seja retirada e não o conjunto “Mix2Vial”.

	4. Coloque o frasco do produto sobre uma superfície plana e firme. Inverta o frasco de diluente com o conjunto “Mix2Vial” conectado e empurre a ponta do adaptador transparente em linha reta para baixo através da tampa de borracha do frasco do produto. O diluente irá fluir automaticamente para o frasco do produto.
	5. Com uma mão segure o lado do produto do conjunto “Mix2Vial” e com a outra mão segure o lado do diluente e desconecte cuidadosamente, no sentido anti-horário, o conjunto em duas partes. Descarte o frasco de diluente com o adaptador azul “Mix2vial” conectado.
	6. Gire suavemente o frasco do produto com o adaptador transparente conectado até que a substância seja completamente dissolvida. Não agite.
	7. Puxe o ar para dentro de uma seringa vazia e estéril. Enquanto o frasco do produto estiver na posição vertical, conecte a seringa, no sentido horário, ao conector do “Mix2Vial”. Injete o ar no frasco do produto.

Aspiração e aplicação

	8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema de cabeça para baixo e aspire a solução para dentro de uma seringa puxando o êmbolo para trás lentamente.
	9. Uma vez transferida a solução para a seringa, segure firmemente o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa para baixo) e desconecte, no sentido anti-horário, o adaptador transparente “Mix2Vial” da seringa.

Cuidados devem ser tomados para que não entre sangue na seringa preenchida com o produto, pois existe um risco de que o sangue possa coagular na seringa e coágulos de fibrina podem, portanto, ser administrados ao paciente.

Em caso de ser necessário mais do que um frasco de **Fibrogammin® P**, é possível associar vários frascos de **Fibrogammin® P** para uma única infusão por meio de um dispositivo de infusão disponível comercialmente.

A solução de **Fibrogammin® P** não deve ser diluída.

A solução reconstituída deve ser administrada por uma injeção/linha de infusão independente por injeção intravenosa lenta, a uma velocidade não superior a 4 mL por minuto.

Qualquer produto ou resíduo material não utilizado deve ser eliminado de acordo com os requisitos da legislação local.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em estudos clínicos

Visto que os ensaios clínicos são realizados em condições muito variáveis, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser diretamente comparadas com as taxas observadas na prática.

Doze ensaios clínicos foram conduzidos com o Concentrado de Fator XIII humano, com um total de 188 indivíduos. Pelo menos 4.314 doses de Concentrado de Fator XIII humano foram administradas nos estudos, dos quais pelo menos 3.954 doses foram administradas a indivíduos com deficiência congênita rara de fator XIII.

Os seguintes termos foram considerados associados ao uso do Concentrado de Fator XIII humano a uma taxa > 1% (≥ 2 indivíduos): hipersensibilidade (incluindo alergia, erupção cutânea, prurido, eritema, hipersensibilidade), inflamação articular, hematoma, calafrios/aumento da temperatura, artralgia, complexo trombina-antitrombina III aumentado, cefaléia, lactato desidrogenase sérica aumentada e aumento de enzimas hepáticas (incluindo TGO aumentado, aumento de TGP, aumento de Gama GT e aumento de enzima hepática).

Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas são baseadas na experiência pós-comercialização.

Tabela de reações adversas

A tabela apresentada abaixo está de acordo com o Sistema de Classificação de Órgãos do MedDRA.

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: 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 $<1/1.000$) e muito rara ($<1/10.000$).

Sistema de Classificação de Órgãos do MedDRA	Reações adversas	Frequência
Doenças do sistema imune	Reações alérgicas / anafiláticas (como urticária generalizada, erupções cutâneas, queda na pressão arterial, dispneia)	Raras
	Desenvolvimento de inibidores contra FXIII	Muito rara
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Aumento na temperatura corporal	Rara

Se ocorrerem reações alérgicas/anafiláticas, a administração de **Fibrogammin® P** deve ser descontinuada imediatamente e o tratamento adequado deve ser iniciado (ver item 5.

Advertências e Precauções). O procedimento padrão atual para o tratamento de choque deve ser seguido.

População pediátrica

O perfil de segurança para pacientes pediátricos não se diferencia do perfil de segurança para pacientes adultos nos estudos clínicos.

Para a segurança relativa a agentes transmissíveis ver item 5. **Advertências e Precauções**.

Relatos de suspeitas de reações adversas

Os relatos de suspeitas de reações adversas após 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.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

As consequências da administração de uma dose excessiva de **Fibrogammin® P** não são conhecidas.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0151.0104

Produzido por:

CSL Behring GmbH

Marburg - Alemanha

Importado e Registrado 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



**USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

CCDS_08.10.2014_V10



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
08/05/2014	0354677/14-2	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão inicial de texto de Bula – RDC 60/12	10/06/2013	0459760/13-5	7164 - MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA - RESPONSÁVEL TÉCNICO	10/04/2014	Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 250 UI + solução diluente
20/08/2014	0688398/14-2	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 250 UI + solução diluente
17/10/2014	0936478/14-1	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 250 UI + solução diluente

31/03/2015	0281029/15-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	14/10/2014	0710035/12-3 092555/14-7	10387 - PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração Moderada do Processo de Fabricação do produto em sua Embalagem Primária e 1923 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Local de Fabricação do Produto em sua Embalagem Primária	26/01/2015 Retificado em 02/03/2015	O que devo saber antes de usar este medicamento? Advertências e Precauções	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 250 UI + solução diluente
10/03/2016	1347802/16-8	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	27/04/2015	0360040/15-8 0360045/15-9	1935 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Acondicionamento Primário e 1519 - PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão de Nova Apresentação Comercial	01/06/2015	Apresentação Modo de Usar Como devo usar este medicamento? Posologia e modo de usar	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 250 UI + solução diluente + dispositivo de transferência com filtro
27/10/2016	2432306/16-3	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 + solução diluente 250 UI + dispositivo de transferência com filtro
14/03/2017	0405097/17-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC	25/07/2016	2113229/16-1	1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos Cuidados de Conservação	20/02/2017	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 250 UI + solução diluente + dispositivo de transferência com filtro

06/06/2017	1120947/17-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição Como este medicamento funciona? O que devo saber antes de usar este medicamento? Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? O que fazer se alguém utilizar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 250 UI + solução diluente + dispositivo de transferência com filtro
05/07/2018	0536902/18-9	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	Apresentação Composição Dizeres Legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 250 UI + solução diluente + dispositivo de transferência com filtro
07/10/2019	2367911/19-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	30/10/2017	2159581/17-0	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia	09/09/2019	Apresentação Composição Resultados de Eficácia Características farmacológicas O que devo saber antes de usar este medicamento? / Advertências e precauções	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 250 UI + solução diluente + dispositivo de transferência com filtro

							Interações medicamentosas Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / Cuidados de armazenamento do medicamento Como devo usar este medicamento? / Posologia e modo de usar Quais os males que este medicamento pode me causar? / Reações adversas O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? Dizeres Legais		
28/05/2020	1681738/20-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	04/04/2018	0264189/18-5	10279 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	12/05/2020	Para que este medicamento é indicado? / Indicações Posologia e Modo de Usar Como devo usar este medicamento? / Reações Adversas	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 250 UI + solução diluente + dispositivo de transferência com filtro
25/11/2020	4160229/20-3	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas	VPS	Pó liofilizado para solução injetável 250 UI + solução diluente + dispositivo de transferência com filtro

17/12/2024	1723215/24-4	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	13/12/2024	1707639/24-1	11982 - PRODUTOS BIOLÓGICOS – 73. Alteração nas condições de armazenamento do produto biológico terminado (fechado ou após aberto) ou do produto biológico reconstituído ou diluído – Menor (*),	NA	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? / 5. Advertências e Precauções / 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? / 7. Cuidados de armazenamento do medicamento / Dizeres legais	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 250 UI + solução diluente + dispositivo de transferência com filtro
17/12/2025	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	6. Como devo usar este medicamento? / 8. Posologia e Modo de Usar	VP/VPS	Pó liofilizado para solução injetável 250 UI + solução diluente + dispositivo de transferência com filtro