

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beriplex® P/N 500

Polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Beriplex se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable que contiene concentrado de complejo protrombínico (humano). El producto contiene de forma nominal las siguientes UI de los factores de coagulación humano tabulados a continuación:

| Nombre de los componentes | Contenido después de la reconstitución (UI/ml) | Beriplex P/N 500 contenido por vial (UI) |
|---------------------------------------|--|--|
| Principios activos | | |
| Factor II de coagulación humano | 20 – 48 | 400 – 960 |
| Factor VII de coagulación humano | 10 – 25 | 200 – 500 |
| Factor IX de coagulación humano | 20 – 31 | 400 – 620 |
| Factor X de coagulación humano | 22 – 60 | 440 – 1200 |
| Principios activos adicionales | | |
| Proteína C | 15 – 45 | 300 – 900 |
| Proteína S | 12 – 38 | 240 – 760 |

El contenido total de proteína es de 6 – 14 mg/ml de la solución reconstituida.

La actividad específica del factor IX es de 2.5 UI por mg de proteína total.

Las actividades de todos los factores de coagulación, así como de las Proteínas C y S (antígeno) han sido probados de acuerdo con los estándares internacionales vigentes de la OMS.

Excipientes con efecto conocido:

Sodio hasta 343 mg (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml de solución.

Para ver la lista completa de excipientes, por favor véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable
Polvo blanco o ligeramente coloreado o sólido friable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- El tratamiento y profilaxis perioperatoria de las hemorragias en la deficiencia adquirida de los factores de coagulación del concentrado de complejo protrombínico (humano), tales como la deficiencia causada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de los antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere la corrección rápida de la deficiencia.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de las hemorragias en la deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K cuando los productos de factor de coagulación específico purificados no están disponibles.

4.2 Posología y método de administración

Posología

Sólo los lineamientos de dosificación general se proporcionan a continuación. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de trastornos de la coagulación.

La dosificación y duración de la terapia de sustitución depende de la indicación del tratamiento, severidad del trastorno, de la ubicación y alcance de la hemorragia, así como de la condición clínica del paciente.

La cantidad y la frecuencia de administración deben calcularse con base en el paciente individual. Los intervalos de dosificación deben adaptarse a las diferentes vidas medias de circulación de los factores de coagulación respectivos en el concentrado de complejo protrombínico (humano) (véase la sección 5.2). Los requerimientos de dosificación individual sólo pueden identificarse con base en las determinaciones regulares de los niveles plasmáticos individuales de los factores de coagulación de interés, o en las pruebas globales de los niveles del concentrado de complejo protrombínico (humano) (INR, Prueba de Quick), y un monitoreo continuo de la condición clínica del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es esencial un monitoreo preciso de la terapia de sustitución por medio de ensayos de coagulación (ensayos de factor de coagulación específico y/o pruebas globales para los niveles del concentrado de complejo protrombínico (humano)).

– **Hemorragia y profilaxis perioperatoria de hemorragias durante el tratamiento con antagonistas de vitamina K**

La dosis dependerá del INR antes del tratamiento y el INR deseado. El INR antes del tratamiento debe medirse lo más cercano posible al momento de la dosificación con el fin de calcular la dosis apropiada de Beriplex. En la siguiente tabla, se proporcionan las dosis aproximadas (ml/kg de peso corporal del producto reconstituido y UI de Factor IX de coagulación humano/kg de peso corporal) requerido para la normalización de INR (por ejemplo, ≤ 1.3) en los diferentes niveles INR iniciales.

| | | | |
|---|-----------|-----------|-------|
| INR antes del tratamiento | 2.0 – 3.9 | 4.0 – 6.0 | > 6.0 |
| % del Valor de Quick Aproximado | 40-25 | 20-25 | < 20 |
| Dosis aproximada ml/kg de peso corporal | 1 | 1.4 | 2 |
| Dosis aproximada UI (Factor IX de coagulación humano)/kg de peso corporal | 25 | 35 | 50 |

La dosis se basa en el peso corporal hasta, pero que no excediendo los 100 kg. Por lo tanto, para pacientes que pesan más de 100 kg, la dosis simple máxima (UI de Factor IX) no debe exceder las 2500 UI para un INR de 2.0 – 3.9, 3500 UI para un INR de 4.0 – 6.0 y 5000 UI para un INR de > 6.0.

La corrección de la alteración de la hemostasia inducida por el antagonista de la vitamina K se alcanza comúnmente en aproximadamente 30 minutos después de la inyección. La administración simultánea de vitamina K debe considerarse en pacientes a quienes se les administra Beriplex para reversión urgente de antagonistas de vitamina K ya que la vitamina K por lo general hace efecto en un periodo de 4 a 6 horas. La dosificación repetida con Beriplex para pacientes que requieren reversión urgente de vitamina K, el tratamiento con antagonistas no está respaldada por los datos clínicos y por lo tanto, no se recomienda.

Estas recomendaciones se basan en datos de estudios clínicos con un número limitado de sujetos. La recuperación y la duración del efecto puede variar, por lo tanto; el monitoreo de INR durante el tratamiento es obligatorio.

– **Hemorragias y profilaxis perioperatoria en la deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de vitamina K cuando los productos de factor de coagulación específico no están disponibles.**

El cálculo de la dosificación requerida del concentrado de complejo protrombínico (humano) se basa en los datos de los estudios clínicos:

- 1 UI de factor IX por kg de peso corporal puede aumentar la actividad del factor IX en un 1.3

% (0.013 UI/ml) de lo normal.

- 1 UI de factor VII por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor VII en un 1.7 % (0.017 UI/ml) de lo normal.
- 1 UI de factor II por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor II en un 1.9 % (0.019 UI/ml) de lo normal.
- 1 UI de factor X por kg de peso corporal aumenta la actividad del factor X en un 1.9 % (0.019 UI/ml) de lo normal.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales están relacionadas con el estándar vigente de la OMS para cada factor. La actividad en el plasma de un factor de coagulación específico se expresa como un porcentaje (relativo al plasma normal) o en Unidades Internacionales (relativo al estándar internacional para el factor de coagulación específico).

Una Unidad Internacional (UI) de la actividad del factor de coagulación es equivalente a la cantidad en un ml de plasma humano normal.

Por ejemplo, el cálculo de la dosificación requerida de factor X se basa en el hallazgo de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal eleva la actividad del factor X en el plasma en 0.019 UI/ml.

La dosificación requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x aumento del factor deseado X [UI/ml] x 53 donde 53 (ml/kg) es el recíproco de la recuperación estimada

Tenga en cuenta que el cálculo se basa en los datos de los pacientes a quienes se les administran antagonistas de la vitamina K. Un cálculo con base en los datos de los sujetos sanos proporcionaría una estimación más baja de la dosis requerida.

Si se conoce la recuperación individual, se debe utilizar ese valor para el cálculo.

La información específica del producto está disponible en los estudios clínicos de voluntarios sanos (N = 15), en la reversión del tratamiento antagonista de vitamina K para hemorragia mayor aguda o profilaxis perioperatoria de hemorragia (N = 98, N = 43) (véase la sección 5.2).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Beriplex en niños y adolescentes aún no se ha establecido en estudios clínicos controlados (véase la sección 4.4).

Población mayor

La posología y método de administración en personas mayores (> 65 años) es equivalente a las recomendaciones generales.

Método de administración

Para instrucciones sobre reconstitución del medicamento antes de la administración, véase la sección 6.6.

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa (no más de 8 ml/min*). La solución debe ser clara o ligeramente opalescente.

* En los ensayos clínicos de Beriplex, los pacientes con un peso inferior a 70 kg fueron instruidos para ser dosificados con una velocidad máxima de infusión 0.12 ml/kg/min (menos de 8 ml/min).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo a cualquiera de los excipientes indicados en la sección 6.1.

En el caso de coagulación intravascular diseminada, las preparaciones del concentrado de complejo protrombínico (humano) sólo pueden aplicarse después de haber finalizado el estado de consumo.

Historia conocida de trombocitopenia inducida por heparina.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe buscar la supervisión de un especialista experimentado en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (por ejemplo, inducida por el tratamiento de antagonistas de la vitamina K), Beriplex sólo debe utilizarse cuando la corrección rápida de los niveles del concentrado de complejo protrombínico (humano) sea necesaria, tales como hemorragias mayores o cirugía de emergencia. En otros casos, la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina k y/o administración de vitamina K suele ser suficiente.

Los pacientes a quienes se les administra un antagonista de la vitamina K pueden tener un estado hipercoagulable subyacente y la infusión del concentrado de complejo protrombínico (humano) puede exacerbarlo.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K, se deben utilizar productos de factor de coagulación específica cuando se encuentren disponibles.

Si se producen reacciones de tipo anafiláctico o alérgico, se debe suspender inmediatamente la administración de Beriplex (por ejemplo, interrumpir la inyección) y debe iniciarse un tratamiento adecuado. Las medidas terapéuticas dependen del tipo y severidad de los efectos no deseados. Se debe cumplir con los protocolos médicos actuales para el tratamiento del estado de choque.

Existe un riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes, con deficiencia congénita o adquirida, son tratados con el concentrado de complejo protrombínico (humano), particularmente con dosificación repetida. El riesgo puede ser mayor en el tratamiento por la deficiencia de factor VII aislada, ya que los otros factores de coagulación dependientes de vitamina K, con vidas medias más prolongadas, pueden acumularse a niveles considerablemente más altos de lo normal. Los pacientes a quienes se les administra concentrado de complejo

protrombínico (humano) deben observarse de cerca en busca de signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe realizar un monitoreo cercano cuando se administre Beriplex a pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria o infarto de miocardio, a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes pre o post operatorios, a neonatos o a pacientes con un riesgo de fenómeno tromboembólico o coagulación intravascular diseminada o deficiencia simultánea de inhibidores.

En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con Beriplex debe evaluarse contra el riesgo potencial de dichas complicaciones.

En pacientes con coagulación intravascular diseminada, puede, en ciertas circunstancias, ser necesario sustituir los factores de coagulación del concentrado de complejo protrombínico (humano). Esta sustitución puede, sin embargo, sólo realizarse después de la terminación del estado de consumo (por ejemplo, por el tratamiento de la causa subyacente, normalización persistente del nivel de antitrombina III).

La reversión de los antagonistas de la vitamina K expone a los pacientes al riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente. La reanudación de la anticoagulación debe considerarse cuidadosamente tan pronto como sea posible.

Las reacciones indeseables pueden incluir el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, tipo II (HIT [de sus siglas en inglés], tipo II). Los signos característicos de la HIT son una disminución del recuento de plaquetas > 50 por ciento y/o la aparición de complicaciones tromboembólicas nuevas o inexplicables durante el tratamiento con heparina. El inicio es normalmente de 4 a 14 días después del inicio de la terapia con heparina, pero puede ocurrir dentro de las 10 horas en los pacientes recientemente expuestos a la heparina (dentro de los 100 días anteriores).

El síndrome nefrótico ha sido reportado en casos individuales después de un intento de inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas

No hay ningún dato disponible con respecto al uso de Beriplex en caso de hemorragia perinatal debido a la deficiencia de vitamina K en neonatos.

Beriplex contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Esto debe tomarse en consideración en los pacientes con una dieta de sodio controlada.

Seguridad viral

Las medidas estándar para prevenir las infecciones derivadas de la utilización de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el cribado de donaciones individuales y de las mezclas de plasma para detectar marcadores específicos de infección y la inclusión de medidas eficaces de fabricación para la inactivación o eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmisión de agentes

infecciosos. Esto también se aplica a virus desconocidos o emergentes y otros patógenos. Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus envueltos tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de la hepatitis C (HCV), y para los virus no envueltos como el virus de la hepatitis A y el parvovirus B19.

Se debe considerar la vacunación adecuada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciben de forma regular o repetida los productos del concentrado de complejo protrombínico (humano) derivados del plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que Beriplex se administre a un paciente, el nombre y número de lote del producto se registre con el fin mantener la trazabilidad entre el paciente y el lote del producto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los productos del concentrado de complejo protrombínico (humano) neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero no se conoce ninguna interacción con otros medicamentos.

Cuando se realizan las pruebas de coagulación que son sensibles a heparina en pacientes a quienes se les administran altas dosis del concentrado de complejo protrombínico (humano), debe tomarse en cuenta a la heparina como un constituyente del producto administrado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del concentrado de complejo protrombínico (humano) para uso en el embarazo y durante la lactancia.

Los estudios en animales no son adecuados para evaluar la seguridad con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Por lo tanto, el concentrado de complejo protrombínico (humano) debe utilizarse durante el embarazo y lactancia sólo si está claramente indicado.

Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles.

4.7 Efectos en la capacidad de manejar y usar máquinas

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos en la capacidad de manejar y utilizar máquinas.

4.8 Efectos no deseados

Resumen del Perfil de Seguridad

Se han observado reacciones de tipo alérgico o anafiláctico con poca frecuencia, incluyendo reacciones graves de tipo anafiláctico (véase la sección 4.4).

La terapia de reemplazo puede llevar a la formación de anticuerpos circulantes que inhiben uno o más de los factores del concentrado de complejo protrombínico (humano). Si tales inhibidores se presentan, la condición se manifestará como una respuesta clínica deficiente. En tales casos, se recomienda contactar un centro especializado en hemofilia para obtener orientación. Se han observado reacciones de tipo anafiláctico en pacientes con anticuerpos contra los factores contenidos en Beriplex

Con frecuencia, se ha observado el aumento de la temperatura corporal.

Existe un riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración del concentrado de complejo protrombínico (humano) (véase la sección 4.4).

Lista tabulada de reacciones adversas a Beriplex

Las siguientes reacciones adversas se basan en los datos de los estudios clínicos, la experiencia posterior a la comercialización y la literatura científica.

La tabla que se presenta a continuación está de acuerdo con la Clase de Órgano y Sistema (SOC, de sus siglas en inglés) del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido). Las frecuencias se han basado en los datos de los estudios clínicos, conforme a la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$) o desconocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

| MedDRA Clasificación de órganos y sistemas | Reacción Adversa al Fármaco por Término Preferido (PT, de sus siglas en inglés) | Frecuencia |
|--|--|-------------------|
| Trastornos vasculares y otras Clases de Órgano y Sistema | Eventos tromboembólicos* | frecuente |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Coagulación intravascular diseminada | desconocida |
| Trastornos del sistema inmunológico | Hipersensibilidad o reacciones de tipo alérgico | poco frecuente |
| | Reacciones de tipo anafiláctico incluyendo choque anafiláctico | desconocida |
| | Desarrollo de anticuerpos | desconocida |

| | | |
|--|------------------------------------|-----------|
| Trastornos del sistema nervioso | Cefalea | frecuente |
| Trastornos generales y condiciones del sitio de administración | Aumento de la temperatura corporal | frecuente |

*incluyendo casos con resultados mortales.

Para la seguridad con respecto a los agentes transmisibles, véase la sección 4.4.

Población pediátrica

No se dispone de datos sobre el uso de Beriplex en la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento.

PARA REPORTAR REACCIONES ADVERSAS PROBABLES, POR FAVOR CONTACTE A MEGA LABS LATAM S. A. TLF: 462-1616 ANEXO 274 O ESCRÍBANOS A farmacovigilancia@megalabs.com.pe

4.9 Sobredosificación

Para evitar la sobredosificación, se indica efectuar un monitoreo regular del estatus de coagulación durante el tratamiento ya que el uso de altas dosis del concentrado del concentrado de complejo protrombínico (humano) (sobredosificación) ha sido asociado a casos de infarto al miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar. En caso de sobredosificación, el riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada aumenta en pacientes con riesgo de estas complicaciones.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factores de coagulación II, VII, IX y X en combinación

Código ATC: B02B D01

Los factores de coagulación: II, VII, IX y X, los cuales se sintetizan en el hígado con la ayuda de la vitamina K, se denominan comúnmente concentrado de complejo protrombínico (humano). Además de los factores de la coagulación, Beriplex contiene los inhibidores de la coagulación dependientes de la vitamina K: Proteína C y Proteína S.

El factor VII es el zimógeno de la proteasa de serina activa factor VIIa por medio del cual se inicia la ruta extrínseca de la coagulación sanguínea. El complejo factor VIIa-factor de tromboplastina tisular activa los factores de coagulación humana IX y X, formándose el factor IXa y Xa. Con la activación adicional de la cascada de coagulación, la protrombina (factor II) se activa y se transforma a trombina. Mediante la acción de la trombina, el fibrinógeno se convierte en fibrina, que da como resultado la formación de coágulos. La generación normal de trombina también es de vital importancia para la función plaquetaria como un parte de la hemostasia primaria.

La deficiencia aislada grave del factor VII, conlleva a la reducción de la formación de trombina y una tendencia a la hemorragia debido a la formación deficiente de fibrina y la deficiente hemostasia primaria. La deficiencia aislada del factor IX es una de las hemofilias clásicas (hemofilia B). La deficiencia aislada del factor II o del factor X es una forma muy rara pero severa que causa una tendencia de hemorragia similar a la vista en la hemofilia clásica.

Los ingredientes adicionales, los inhibidores de coagulación, Proteína C y Proteína S también se sintetizan en el hígado. La actividad biológica de la Proteína C se refuerza por el cofactor Proteína S.

La Proteína C Activada inhibe la coagulación desactivando los factores de coagulación Va y VIIIa. La Proteína S como cofactor de Proteína C ayuda a la inactivación de la coagulación. La deficiencia de Proteína C se asocia al riesgo elevado de trombosis.

La deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K se produce durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Si la deficiencia se agrava, da como resultado una tendencia a la hemorragia severo, caracterizado por hemorragia retroperitoneal o cerebral más que hemorragia muscular y articular. La insuficiencia hepática severa también resulta en niveles significativamente reducidos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y una tendencia a la hemorragia clínicamente relevante. Sin embargo, esto es a menudo complejo debido a una coagulación intravascular de bajo grado simultáneamente en curso, bajos niveles de plaquetas, deficiencia de inhibidores de coagulación y fibrinólisis alterada.

La administración del concentrado de complejo protrombínico (humano) proporciona un aumento de los niveles en plasma de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación de pacientes con deficiencia de uno o varios de estos factores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos y de recuperación *in-vivo* se generaron en un estudio de voluntarios sanos (N = 15) y en dos estudios en reversión del tratamiento antagonista con vitamina K para hemorragia mayor agudo o profilaxis perioperatoria de hemorragia (N = 98, N = 43).

Estudio en Voluntario Sano:

A 15 voluntarios sanos se les administró 50 UI/kg de Beriplex. La IVR es el aumento en los niveles del factor en plasma (UI/ml) que pueden esperarse después de una infusión de factores (UI/kg) administrados como una dosis de Beriplex. Se evaluaron las IVR de incremento para los factores II, VII, IX, X y Proteínas C y S. Todos los niveles máximos de componentes ocurrieron

dentro del intervalo de 3 horas. Las IVR de incremento promedio variaron entre 0.016 UI/ml para el Factor IX y 0.028 para la proteína C. El promedio de las vidas medias en plasma y la IVR de incremento se indican a continuación:

| Parámetro | Promedio de vidas medias plasmáticas (rango)/horas | Incremento de IVR (UI/ml por UI/kg de peso corporal) | |
|------------|--|--|-----------------|
| | | Geométrica Media | 90% del IC† |
| Factor II | 60 (25 – 135) | 0.022 | (0.020 – 0.023) |
| Factor VII | 4 (2 – 9) | 0.024 | (0.023 – 0.026) |
| Factor IX | 17 (10 – 127)* | 0.016 | (0.014 – 0.018) |
| Factor X | 31 (17-44) | 0.021 | (0.020 – 0.023) |
| Proteína C | 47 (9 – 122)* | 0.028 | (0.027 – 0.030) |
| Proteína S | 49 (33 – 83)* | 0.020 | (0.018 – 0.021) |

† Intervalo de confianza

* Vida media terminal: modelo de dos compartimentos

Beriplex se distribuye y metaboliza en el organismo de la misma manera que los factores de coagulación endógenos II, VII, IX y X.

La administración intravenosa significa que la preparación está disponible inmediatamente; la biodisponibilidad es proporcional a la dosis administrada.

Estudio de reversión del tratamiento con antagonistas de la vitamina K para la hemorragia mayor agudo:

La media de la recuperación *in-vivo* (IVR) se calculó en 98 sujetos a quienes se les administró Beriplex para el tratamiento de hemorragia durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Las respuestas del incremento de IVR tuvieron un rango de entre 0.016 UI/ml para el Factor VII y 0.019 UI/ml para la Proteína C.

Estudio de reversión del tratamiento con antagonistas de la vitamina K para la hemorragia mayor agudo o la profilaxis perioperatoria de la hemorragia:

La media de la recuperación *in-vivo* (IVR) se calculó en 43 sujetos a quienes se les administró Beriplex para el tratamiento de hemorragia o profilaxis perioperatoria de hemorragia durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. La administración intravenosa de 1 UI/kg de Beriplex aumentó los niveles en plasma de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K con un rango de 0.013 a 0.023 UI/ml.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Beriplex contiene como principios activos los factores del concentrado de complejo protrombínico (humano) (factores II, VII, IX y X). Éstos son derivados del plasma humano y actúan como constituyentes endógenos de plasma.

Los estudios de toxicidad de dosis única del producto predecesor pasteurizado, pero no nanofiltrado, mostró una toxicidad moderada en ratones después de la administración de 200 UI/kg, la dosis más alta probada. Se toleró en ratas una dosis única intravenosa del producto pasteurizado y nanofiltrado de hasta 100 UI/kg. Los estudios preclínicos con aplicaciones de dosificación repetida (toxicidad crónica, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva) no pueden realizarse de manera razonable en modelos animales convencionales debido al desarrollo de anticuerpos después de la aplicación de proteínas humanas heterólogas.

La tolerancia local después de la administración intravenosa de Beriplex se demostró en conejos. Un estudio de neoantigenicidad en conejos no ha mostrado ninguna indicación de generación de neoepitopos debido al proceso de pasteurización

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Heparina
Albúmina humana
Antitrombina III, humana
Cloruro de sodio
Citrato de sodio
HCl o NaOH (en pequeñas cantidades para ajuste de pH)

Disolvente:

Agua para inyecciones

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto con aquellos mencionados en la sección 6.6.

6.3 Vida útil

3 años.

La estabilidad en uso química y física ha sido demostrada por 24 horas a temperatura ambiente (máximo 25 °C). Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en refrigeración entre 2 °C y 8 °C.

No congelar

Mantenga el vial en la caja de cartón con el fin de protegerlo de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución del medicamento, véase la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Beriplex P/N 500:

Polvo: Vial de vidrio incoloro (Tipo II), sellado con tapón para infusión libre de látex (goma de bromobutilo), sello de aluminio y tapón abatible de polipropileno.

Disolvente: 20 ml de agua para inyección en un vial de vidrio incoloro (Tipo I), sellado con tapón para infusión libre de látex (goma de clorobutilo o bromobutilo), sello de aluminio y tapón abatible de polipropileno.

Dispositivo de inyección: 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20.

No todos los tamaños de empaque pueden comercializarse.

6.6 Precauciones especiales para desecho y otro manejo

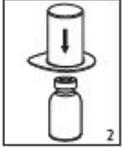
Método de administración

Instrucciones generales

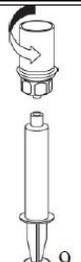
- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Después del filtrado/extracción (véase a continuación) el producto reconstituido debe inspeccionarse visualmente para detectar la presencia de partículas en suspensión y la decoloración antes de su administración.
- No utilice soluciones que estén turbias o que tengan depósitos.
- La reconstitución y la extracción deben realizarse en condiciones asépticas.

Reconstitución

Atemperar el disolvente a temperatura ambiente. Asegúrese que los tapones abatibles del vial de producto y del disolvente se retiren y los tapones se traten con una solución antiséptica y se dejen secar antes de abrir el paquete de Mix2Vial.

| | |
|--|--|
|  <p>1</p> | <p>1. Abra el paquete Mix2Vial quitando la tapa. ¡No retire el Mix2Vial del paquete de blíster!</p> |
|  <p>2</p> | <p>2. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie limpia y uniforme y mantenga firme el vial. Tome el Mix2Vial junto con el paquete del blíster y empuje la punta del extremo del adaptador azul directamente hacia abajo a través del tapón del vial del disolvente.</p> |
|  <p>3</p> | <p>3. Retire cuidadosamente el paquete del blíster del Mix2Vial sujetando el borde, y jalando verticalmente Hacia arriba. Asegúrese de que usted sólo jale el paquete del blíster y no el Mix2Vial</p> |
|  <p>4</p> | <p>4. Coloque el vial de producto en una superficie uniforme y firme. Invierta el vial de disolvente con el Mix2Vial conectado y empuje la punta del extremo del adaptador transparente hacia abajo a través del tapón del vial del producto. El disolvente fluirá automáticamente en el vial del producto</p> |
|  <p>5</p> | <p>5. Con una mano sujete el lado del producto del Mix2Vial y con la otra mano sujete el lado del disolvente y destornille hacia la izquierda cuidadosamente, para obtener dos piezas. Deseche el vial de disolvente con el adaptador Mix2Vial azul conectado</p> |
|  <p>6</p> | <p>6. Rote suavemente el vial de producto con el adaptador transparente conectado hasta que la sustancia se disuelva completamente. No agite</p> |
|  <p>7</p> | <p>7. Introduzca aire en una jeringa vacía y estéril. Mientras el vial de producto se encuentra en posición vertical, conecte la jeringa al adaptador Luer Lock del Mix2Vial, girando a la derecha. Inyecte el aire al vial de producto</p> |

Extracción y aplicación

| | |
|---|---|
|  | <p>8.</p> <p>Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, voltee el sistema hacia abajo y extraiga la solución hacia la jeringa, jalando el émbolo hacia atrás lentamente</p> |
|  | <p>9.</p> <p>Ahora que la solución ha sido transferida a la jeringa, sujete firmemente el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo de la jeringa hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente Mix2Vial de la jeringa, girando hacia la izquierda.</p> |

Se debe tener cuidado de que no entre sangre a la jeringa llena con el producto, ya que existe el riesgo de que la sangre pueda coagularse en la jeringa y los coágulos de fibrina puedan, por tanto; administrarse al paciente.

En caso de que se requiere más de un vial de Beriplex, es posible combinar varios viales de Beriplex para una sola infusión a través de un dispositivo de infusión disponible en el mercado.

La solución de Beriplex no debe diluirse.

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa (no más de 8 ml/min*).

Cualquier medicamento y/o material de desecho no utilizado debe eliminarse de conformidad con los requerimientos locales.

_____ * En los ensayos clínicos de Beriplex, a los pacientes con un peso inferior a 70 kg se les indicó se dosificarán a una velocidad máxima de infusión de 0.12 ml/kg/min (menos de 8 ml/min).

7. FABRICADO POR

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburgo Alemania

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2023

9. ESTATUS DE LA PRESCRIPCIÓN

Venta bajo receta médica.