

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BERIPLAST P, 3 mL LIOFILIZADO Y SOLUCION INYECTABLE SET UNITARIO

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO

Beriplast P® Combi-Set 1 ml / 3 ml
Polvos y disolventes para adhesivo tisular

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa

Combi-Set I:

Principios activos

Fibrinógeno humano, Factor XIII de la Coagulación (humano), Aprotinina (bovina)

Combi-Set II:

Principios activos

Trombina humana, Cloruro de Calcio

Composición Cuantitativa

Combi-Set I	por 1 ml
<u>Vial 1 Concentrado de Fibrinógeno:</u>	
sustancia seca total	174 mg
Fibrinógeno (<i>fracción de proteína de plasma humano</i>)	90 mg
Factor XIII de coagulación (<i>fracción de proteína de plasma humano</i>)	60 UI
<u>Vial 2 Solución de Aprotinina:</u>	
volumen	1,0 ml
Aprotinina de pulmón bovino	1000 KIU *
correspondiente a	0,56 PEU **

* KIU = Unidad Inactivadora de Calicreína (*Kallikrein Inactivator Unit*)
** PEU = Unidad Ph. Eur. (1 PEU \cong 1800 KIU)

Combi-Set II	por 1 ml
<u>Vial 3 Trombina:</u>	
Sustancia seca total	7,6 mg
con una fracción proteica de plasma con actividad de <i>trombina</i>	500 UI
<u>Vial 4 Solución de Cloruro de Calcio:</u>	
volumen	1,0 ml
<i>cloruro de calcio dihidrato</i>	5,9 mg

Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvos y disolventes para adhesivo titular.

4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de apoyo en casos en los que las técnicas quirúrgicas estándares no sean suficientes.

- para mejorar la hemostasia (incluido el tratamiento endoscópico de las úlceras gastroduodenales sangrantes)
- como pegamento tisular para favorecer la adhesión/sellado o como refuerzo para suturas

4.2 Posología y forma de administración

El uso de Beriplast P se limita a médicos y / o cirujanos con experiencia.

Posología

El volumen de Beriplast P a aplicar y la frecuencia de aplicación siempre deben estar siempre orientados a las necesidades clínicas subyacentes del paciente.

La dosis a aplicar se rige por las variables incluyendo, pero no limitado a, el tipo de intervención quirúrgica, el tamaño de la zona y el modo de aplicación prevista, y el número de aplicaciones.

La aplicación del producto debe ser individualizado por el médico tratante. En estudios clínicos, en general las dosis individuales han variado de 0,5 a 4 ml. Para algunos procedimientos (por ejemplo, traumatismos hepáticos, o el sellado de grandes superficies quemadas) pueden ser necesarios volúmenes mayores (10 ml o más).

El volumen inicial del producto a aplicar en un sitio anatómico seleccionado o área de superficie objetivo debe ser suficiente para cubrir por completo la zona de aplicación prevista. La aplicación se puede repetir, si es necesario.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Beriplast P en niños y adolescentes aún no se ha establecido en estudios clínicos controlados.

Forma de administración

Para uso epilesional.

Para las instrucciones sobre reconstitución del producto farmacéutico antes de la administración, véase la sección 6.6.

Las soluciones reconstituidas (del vial 1 y 3) deben ser administrados localmente en el tejido (secuencialmente o en combinación). A diferencia de otros agentes hemostáticos que se deben retirar una vez que se alcanza la hemostasia, Beriplast P permanece en su lugar después de la aplicación y se degrada por el proceso fisiológico normal de lisis de coágulos.

Antes de aplicar Beriplast P el área de superficie de la herida debe ser secada mediante las técnicas estándar (por ejemplo, aplicación intermitente de compresas, hisopos, uso de dispositivos de aspiración). Beriplast P sólo debe reconstituirse y administrarse de acuerdo con las instrucciones y con los dispositivos, como provistos con este producto. Véase la sección 6.6 para obtener instrucciones más detalladas.

4.3 Contraindicaciones

Beriplast P no debe administrarse por vía intravascular.

Hemorragia arterial y hemorragia venosa intensa.

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Para uso epiesional exclusivamente. debe administrarse por vía intravascular.

En caso de administración involuntaria de la preparación por vía intravascular, pueden producirse complicaciones tromboembólicas potencialmente mortales.

Antes de administrar Beriplast P, se debe tener cuidado de que las partes del cuerpo fuera del área de aplicación deseada estén suficientemente protegidas (cubiertas), a fin de evitar la adhesión tisular en sitios no deseados.

Tal como ocurre con cualquier producto proteico, existe la posibilidad de que se produzcan reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Entre los signos característicos de las reacciones de hipersensibilidad se encuentran ronchas, urticaria generalizada, opresión torácica, silbidos respiratorios, hipotensión y anafilaxia. Si estos síntomas se presentan, la aplicación se debe suspender de inmediato.

Beriplast P contiene proteínas bovinas (aprotinina). Incluso en caso de aplicación local estricta, existe un riesgo de aparición de reacciones anafilácticas en relación con la presencia de aprotinina bovina. El riesgo parece mayor en caso de exposición previa, incluso aunque ésta fuese bien tolerada. Por lo tanto, el empleo de aprotinina o de cualquier producto que la contenga debe documentarse en la historia clínica del paciente.

En caso de shock, se deben implementar los estándares médicos vigentes.

Nota especial sobre la inyección local:

La administración de Beriplast P durante el tratamiento endoscópico de las hemorragias gastrointestinales puede causar daños tisulares que pueden conducir a la formación de hematomas intramurales. La aparición de síntomas de dolor abdominal, náuseas o vómitos 1 a 3 días después del tratamiento endoscópico puede ser indicativa de la existencia de un hematoma intramural.

En la literatura médica se han comunicado casos aislados de pancreatitis en pacientes con hematoma intramural de la pared duodenal. Por lo tanto, se debe evaluar cuidadosamente el diagnóstico diferencial de pancreatitis.

Seguridad viral

Entre las medidas estándares para prevenir las infecciones causadas por el uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, incluyen la selección de los donantes, la clasificación de las donaciones individuales y de mezclas de plasma en busca de marcadores de infecciones específicos y la inclusión de pasos de fabricación eficaces para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Esto también es aplicable a virus desconocidos o emergentes y a otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran eficaces para los virus con envoltura como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B (VHB) y hepatitis C (VHC) y para el virus no envuelto de la hepatitis A (VHA). Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado contra virus sin envoltura como el parvovirus B19.

La infección del parvovirus B19 puede ser seria en el caso de mujeres embarazadas (infección fetal) y de individuos con inmunodeficiencia o un aumento en la producción de glóbulos rojos (ej. anemia hemolítica).

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplast P 1 ml a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto para mantener un enlace entre el paciente y el lote del producto.

4.5 Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones. Al igual que otros productos comparables o soluciones de trombina, Beriplast P puede desnaturalizarse tras quedar expuestos a soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Tales sustancias deben eliminarse en la mayor medida posible antes de aplicar Beriplast P.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

La seguridad de los selladores de fibrina/hemostáticos para uso durante el embarazo o la lactancia no se ha establecido en estudios clínicos controlados. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para determinar la seguridad respecto a la reproducción, desarrollo del embrión o el feto, el curso de la gestación y el desarrollo perinatal y postnatal.

La experiencia de la que se dispone en relación con la aplicación de Beriplast P 1 ml a mujeres embarazadas es limitada. Por consiguiente, el producto sólo debe administrarse a mujeres embarazadas y en período de lactancia cuando esté claramente indicado.

Fertilidad

No hay datos disponibles de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad de manejar y uso de maquinarias

No relevante.

4.8 Efectos indeseables

Se utilizan las siguientes categorías estándar de frecuencia:

Muy frecuentes	$\geq 1 / 10$
Frecuentes	$\geq 1 / 100$ y $< 1 / 10$
Poco frecuentes	$\geq 1 / 1.000$ y $< 1 / 100$
Raras	$\geq 1 / 10.000$ y $< 1 / 1.000$
Muy raras	$< 1 / 10.000$

Trastornos gastrointestinales

La administración para el tratamiento endoscópico del sangrado gastrointestinal puede causar daño en los tejidos, lo cual puede conducir a la formación de un hematoma intramural (véase la sección 4.4).

Trastornos vasculares

La inyección intravascular inadvertida podría conducir a eventos tromboembólicos y CID, y también existe un riesgo de reacción anafiláctica (véase la sección 4.4).

Trastornos del sistema inmunológico

En raros casos, en los pacientes tratados con selladores de fibrina / hemostáticos se puede producir hipersensibilidad o reacciones alérgicas (que pueden incluir angioedema, ardor y escozor en el sitio de aplicación, broncoespasmo, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, cefalea, urticaria, hipotensión, letargo, náuseas, inquietud, taquicardia, opresión en el pecho, hormigueo, vómitos, sibilancias). En casos aislados, estas reacciones han evolucionado a anafilaxia severa. Dichas reacciones se pueden observar especialmente, si la preparación se aplica de forma repetida, o se administra a pacientes con hipersensibilidad conocida a la aprotinina (véase la sección 4.4) o a otros constituyentes del producto.

Raramente se pueden producir anticuerpos contra los componentes de productos de fibrina / selladores / hemostáticos.

Para obtener información de seguridad con respecto a agentes transmisibles, véase la sección 4.4.

Presentación de informes de reacciones adversas sospechadas

La presentación de informes de reacciones adversas sospechadas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo de la relación de riesgo / beneficio del producto farmacéutico. Se solicita a los profesionales sanitarios que informen cualquier reacción adversa sospechada.

4.9 Sobredosis

No se han informado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hemostáticos locales
Código ATC: B02BC

El sistema de adhesión de fibrina inicia la última fase de la coagulación sanguínea fisiológica. La conversión de fibrinógeno en fibrina se produce por la disociación del fibrinógeno en monómeros de fibrina y fibrinopéptidos. Los monómeros de fibrina se acumulan y forman un coágulo de fibrina. El Factor XIIIa, que es activado del factor XIII por la trombina, forma enlaces cruzados de fibrina. Los iones de calcio son necesarios tanto para la conversión de fibrinógeno como para la reticulación de la fibrina. A medida que la cicatrización de la herida evoluciona, el aumento de la actividad fibrinolítica es inducido por la plasmina y se inicia la descomposición de fibrina a productos de degradación de fibrina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Beriplast P está destinado para uso epilesional exclusivamente. La administración intravascular está contraindicada. Como consecuencia, los estudios de farmacocinética intravascular no se realizaron en los seres humanos.

Los selladores de fibrina / hemostáticos se metabolizan de la misma manera como lo hace la fibrina endógena por fibrinólisis y fagocitosis.

Beriplast P sólo se aplica localmente y, por tanto está inmediatamente disponible.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Los datos de toxicidad de dosis única no evidenciaron riesgos especiales para los seres humanos, más allá de la información incluida en otras partes del SPC. Debido a su naturaleza, así como su método especial de aplicación no se han realizado estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad.

6. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Combi-Set I

1 Vial: polvo

albúmina humana, clorhidrato de L-arginina, L-isoleucina, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato, L-glutamato sódico monohidrato

Vial 2: disolvente

cloruro de sodio, agua para inyectables

Combi-Set II

Vial 3: polvo

cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato

Vial 4: disolvente

agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este producto farmacéutico no se debe mezclar con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Vida útil

2 años

La estabilidad química y física en uso se ha demostrado durante 24 horas a temperatura ambiente (hasta un máx. de + 25 ° C). Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución evite el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe ser utilizado de inmediato.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar en refrigeración (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el blíster en el envase para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la reconstitución del producto farmacéutico, véase la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenidos del envase

Envases inmediatos

Viales de inyección:

Vidrio incoloro,

- Tipo I acc. Ph. Eur. en el caso del Concentrado de Fibrinógeno de 1 ml, Solución de Aprotinina, Trombina y Solución de Cloruro de Calcio
- Tipo II acc. Ph. Eur. en el caso del Concentrado de Fibrinógeno de 3 ml cada uno sellado con tapón de goma y tapa de aluminio.

Presentaciones

Envase para Beriplast P 1 ml

El Combi-Set I para la preparación de la solución de fibrinógeno está constituido por los viales 1 y 2 unidos entre sí mediante un dispositivo de transferencia:

- El vial 1 contiene polvo de fibrinógeno y factor XIII de coagulación
- El vial 2 contiene solución de aprotinina

El Combi-Set II para la preparación de la solución de trombina está constituido por los viales 3 y 4 unidos entre sí mediante un dispositivo de transferencia:

- El vial 3 contiene polvo de trombina
- El vial 4 contiene solución de cloruro de calcio

El equipo de aplicación consta de:

- 2 jeringas de tuberculina estériles desechables
- Pantaject® set de aplicación
- 2 boquillas de spray estériles desechables
- 4 cánulas estériles desechables

Envase para Beriplast P 3 ml

El Combi-Set I para la preparación de la solución de fibrinógeno está constituido por los viales 1 y 2 unidos entre sí mediante un dispositivo de transferencia:

- El vial 1 contiene polvo de fibrinógeno y factor XIII de coagulación
- El vial 2 contiene solución de aprotinina

El Combi-Set II para la preparación de la solución de trombina está constituido por los viales 3 y 4 unidos entre sí mediante un dispositivo de transferencia:

- El vial 3 contiene polvo de trombina
- El vial 4 contiene solución de cloruro de calcio

El equipo de aplicación consta de:

- 2 jeringas estériles desechables de 3 ml
- Pantaject® set de aplicación
- 3 boquillas de spray estériles desechables
- 4 cánulas estériles desechables

No todos los tamaños de envases pueden estar comercializados.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otra manipulación

Beriplast P no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase y el contenedor.

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilice soluciones que estén turbias o tengan depósitos. Antes de su administración, las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambios de coloración.

Preparación y retiro de las soluciones

(véanse las Figuras 1 a 4 en la tapa del envase exterior)

- Antes de la reconstitución llevar todos los componentes de Beriplast P a temperatura ambiente (no superior a + 25 ° C).
- Saque el soporte de cartón (que contiene los Combi-Sets I y II) de la caja de cartón externa y colóquelo en posición vertical.
- No abra el blister estéril y deje los Combi-Sets I y II en el soporte de cartón.
- Reconstituya cada set por separado.

- Ejercer una presión fuerte sobre la parte superior de los Combi-Sets en posición vertical, para transferir los disolventes del frasco de disolvente (2 y 4) al frasco con el polvo (1 y 3).
- El disolvente se succiona por vacío a través del dispositivo de transferencia (ver Fig. 1).
- A continuación, déjelos reposar a temperatura ambiente. El proceso de reconstitución queda transcurre un máximo de cinco a diez minutos. Se obtiene una solución de transparente a ligeramente opalescente. Las burbujas de aire pueden hacer que la solución viscosa tenga un aspecto turbio, pero la turbidez no influye en la eficacia o usabilidad del producto.
- Anote la fecha y hora de la reconstitución en el espacio en blanco que aparece para tal efecto sobre el soporte de cartón (espacio en el lado derecho).
- Asegúrese de que los Combi-Sets I y II se mantengan en posición vertical una vez reconstituidos.
- Antes de utilizarlos, abra el blister estéril (ver Fig. 2) y extraiga los Combi-Sets I y II bajo condiciones estériles. Desconecte los frascos vacíos (2 y 4) y los dispositivos de transferencia (ver Fig. 3).
- Incline el Frasco 1 (solución de fibrinógeno/marca azul) y extraiga el contenido en la jeringa marcada en azul. Extraiga totalmente el contenido del frasco 3 (solución de trombina/marca roja) en la jeringa marcada en rojo (ver Fig. 4).

La solución debe ser clara o ligeramente opalescente. No use las soluciones que presenten un aspecto turbio o contengan depósitos. Antes de la administración, las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente en busca de material particulado y signos de decoloración. Use las soluciones reconstituidas inmediatamente después de su extracción a las jeringas. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Aplicación

Las soluciones reconstituidas (de los frascos 1 y 3) se han de administrar localmente en el tejido (secuencialmente o en combinación). A diferencia de otros agentes hemostáticos que deben eliminarse una vez conseguida la hemostasia, Beriplast P permanece en el lugar de aplicación y se degrada por el proceso fisiológico normal de lisis del coágulo.

Antes de la aplicación de Beriplast P, la superficie de la herida debe secarse mediante técnicas estándares (p. ej., aplicación intermitente de compresas, hisopos, uso de dispositivos de succión).

El producto sólo debe reconstituirse y aplicarse de acuerdo con las instrucciones y con los dispositivos suministrados con este producto.

Aplicación por separado de las soluciones de fibrinógeno trombina:

- a) Aplicar la solución de fibrinógeno en el sitio de tejido que requiere adhesión y cubrir de inmediato con la solución que contiene trombina.
- b) Los tejidos que requieren adhesión deben fijarse en el lugar durante varios minutos hasta alcanzar una adhesión provisoria.

Aplicación conjunta con el kit de aplicación Pantaject®:

Para la aplicación conjunta de la solución de fibrinógeno y trombina, se puede utilizar el kit de aplicación.

Utilización del kit de aplicación para Beriplast P (véase el diagrama en el equipo de aplicación):
Extraiga las agujas de las jeringas que contienen la solución de fibrinógeno (marca azul) y la solución de trombina (marca roja).

- (A) Inserte la pieza en Y (3) en la ranura cónica que hay en el soporte para las jeringas (4).

- (B) Conecte firmemente a la pieza en forma de Y (3) las jeringas que contienen la solución de fibrinógeno (1/marca azul) y la solución de trombina (2/marca roja).
- (C) Acople ambas jeringas al soporte para las jeringas (4).
- (D) Conecte la placa de empuñadura (5) a los émbolos de las jeringas para evitar el atasco de los mismos y de asegurarse de que se mueven suavemente hacia adelante.
- (E) Por último, atornille firmemente la boquilla de pulverización (6) o la cánula de aplicación (7) (las dos equipadas con un conector Luer (Lock)).

Para recubrir amplias superficies lesionales, el adhesivo de fibrina se puede pulverizar utilizando las boquillas de pulverización incluidas o usarse en combinación con mallas hechas de, por ejemplo, ácido poliglicólico o colágeno.

Antes del uso en la región afectada, debe inspeccionarse el sistema para descartar que presente obstrucciones.

¡Nunca empuje los émbolos de las jeringas si ofrecen resistencia! Cualquier interrupción de la aplicación, incluso de corta duración, dará lugar a una obstrucción de la boquilla de pulverización o de la cánula de aplicación. En tales casos, no es posible continuar utilizando la misma boquilla o cánula, por lo que debe proceder a su reemplazo. Para este propósito, los envases de Beriplast P de 1 ml contienen dos boquillas de pulverización y los envases de 3 ml contienen tres boquillas de pulverización; cada envase contiene cuatro cánulas romas de aplicación.

Al aplicar una presión uniforme sobre la placa de empuñadura, como si se tratara de una inyección, el adhesivo de fibrina sale por la boquilla de pulverización a modo de un aerosol fino y uniforme. La distancia aconsejable es de 10 cm aproximadamente. Se forma una película fina de adhesivo de fibrina sobre el tejido a revestir.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN PARA LA COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN PARA LA COMERCIALIZACIÓN

Beriplast P, 1 mL Liofilizado y Solución Inyectable Set Unitario Registro ISP: B-1279
Beriplast P, 3 mL Liofilizado y Solución Inyectable Set Unitario Registro ISP: B-1280

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

14 de Junio 1994 / 14 de Junio de 2016

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2016