

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL BERIPLEX P/N 500, LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE, CON SOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beriplex® P/N 250, liofilizado para solución inyectable, con solvente
Beriplex® P/N 500, liofilizado para solución inyectable, con solvente
Beriplex® P/N 1000, liofilizado para solución inyectable, con solvente

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Beriplex se presenta como liofilizado y solvente para solución inyectable que contiene el complejo de protrombina humana. El producto teóricamente contiene las siguientes UI de los factores de coagulación humanos que se indican a continuación:

Nombre de los componentes	Contenido después de reconstituir (UI/ml)	Beriplex P/N 250, contenido por vial (UI)	Beriplex P/N 500, contenido por vial (UI)	Beriplex P/N 1000, contenido por vial (UI)
Principios activos				
Factor II de coagulación humano	20 – 48	200 – 480	400 – 960	800 – 1920
Factor VII de coagulación humano	10 – 25	100 – 250	200 – 500	400 – 1000
Factor IX de coagulación humano	20 – 31	200 – 310	400 – 620	800 – 1240
Factor X de coagulación humano	22 – 60	220 – 600	440 – 1200	880 – 2400
Otros principios activos				
Proteína C	15 – 45	150 – 450	300 – 900	600 – 1800
Proteína S	12 – 38	120 – 380	240 – 760	480 – 1520

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

La actividad específica del factor IX es 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) se han analizado según los actuales estándares válidos internacionales 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, véase la sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado y solvente para solución inyectable.
Polvo o sólido friable de color blanco o blanquecino.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en la deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, tal como la deficiencia causada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere la corrección rápida de la deficiencia.
- Tratamiento y profilaxis perioperatoria de sangrados en la deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K cuando no se dispone de productos de los factores de coagulación específicos purificados.

4.2 Posología y método de administración

Posología

A continuación, sólo se ofrecen las pautas posológicas generales. El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de los trastornos de coagulación. La dosis y duración de la terapia sustitutiva dependen de la indicación de tratamiento, de la gravedad del trastorno, de la ubicación y magnitud del sangrado y del estado clínico del paciente.

La posología y frecuencia de administración se deben calcular individualmente para cada paciente. Los intervalos de dosis se deben adaptar a las diferentes vidas medias circulantes de los respectivos factores de coagulación en el complejo de protrombina (véase la sección 5.2). Los requisitos posológicos individuales se pueden identificar solamente en base a las determinaciones regulares de los niveles plasmáticos individuales de los factores de coagulación de interés, o en las pruebas globales de los niveles del complejo de protrombina (INR [por sus siglas en inglés], prueba de Quick) y en el monitoreo continuo del estado clínico del paciente.

En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable el monitoreo preciso de la terapia sustitutiva mediante estudios de coagulación (ensayos específicos del factor de coagulación y/o pruebas globales de los niveles del complejo de protrombina).

- Sangrado y profilaxis perioperatoria de sangrados durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

La dosis dependerá del valor de INR antes del tratamiento y del valor de INR objetivo. El INR previo al tratamiento se debe medir lo más cerca posible de la hora de administración de la dosis para calcular la dosis adecuada de Beriplex. En la siguiente tabla, se ofrecen las dosis aproximadas (ml/kg de peso corporal del producto reconstituido y UI de factor IX/kg de peso corporal) necesarias para la normalización de la razón internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés) (p. ej., ≤ 1.3) a diferentes niveles iniciales de INR.

INR previo al tratamiento	2.0 – 3.9	4.0 – 6.0	> 6.0
Dosis aproximada en ml/kg de peso corporal	1	1.4	2
Dosis aproximada en UI (factor IX)/kg de peso corporal	25	35	50

La dosis se basa en el peso corporal, pero con un límite de 100 kg. Por tanto, en el caso de pacientes que pesen más de 100 kg, la dosis única máxima (UI de factor IX) no debe superar las 2500 UI para un valor INR de 2.0 - 3.9, 3500 UI para un valor INR de 4.0 - 6.0 y 5000 UI para un valor INR > 6.0.

La corrección de la alteración de la hemostasia inducida por los antagonistas de la vitamina K se logra normalmente unos 30 minutos después de la inyección. Se debe considerar la administración simultánea de vitamina K en pacientes que reciben Beriplex para la reversión urgente de los antagonistas de la vitamina K puesto que la vitamina K normalmente surte efecto en 4 - 6 horas. La administración de dosis repetidas de Beriplex en pacientes que requieren la reversión urgente del tratamiento con antagonistas de la vitamina K no está respaldada por los datos clínicos y, por tanto, no se recomienda.

Estas recomendaciones se basan en datos de estudios clínicos llevados a cabo con un número limitado de sujetos. La recuperación y la duración del efecto pueden variar, por lo que es obligatorio controlar el INR durante el tratamiento.

- Sangrados y profilaxis perioperatoria en la deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K cuando no se dispone de productos de los factores de coagulación específicos.

El cálculo de la dosis requerida del concentrado del complejo de protrombina se basa en los datos de estudios clínicos:

- Se espera que 1 UI de factor IX por kg de peso corporal aumente la actividad del factor IX plasmático en 1.3 % (0.013 UI/ml) de lo normal.
- Se espera que 1 UI de factor VII por kg de peso corporal aumente la actividad del factor VII plasmático en 1.7 % (0.017 UI/ml) de lo normal.
- Se espera que 1 UI de factor II por kg de peso corporal aumente la actividad del factor II plasmático en 1.9 % (0.019 UI/ml) de lo normal.
- Se espera que 1 UI de factor X por kg de peso corporal aumente la actividad del factor X plasmático en 1.9 % (0.019 UI/ml) de lo normal.

La dosis de un factor específico administrado se expresa en unidades internacionales (UI), que se relaciona con el actual estándar de la OMS para cada factor. La actividad en plasma de un factor de coagulación específico se expresa como un porcentaje (en relación al plasma normal) o en Unidades Internacionales (en relación a un estándar internacional para el factor de coagulación específico).

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

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

La dosis requerida se determina mediante la siguiente fórmula:

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

Tenga en cuenta que el cálculo se basa en datos de pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. Un cálculo basado en los datos de sujetos sanos ofrecería una estimación más baja de la dosis requerida.

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

Se dispone de información específica del producto obtenida a partir de estudios clínicos realizados en voluntarios sanos (N = 15), en la reversión del tratamiento con antagonistas de la vitamina K para hemorragia aguda mayor o el tratamiento profiláctico de hemorragia perioperatoria (N = 98, N = 43) (véase la sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad ni la eficacia de Beriplex en niños y adolescentes en estudios clínicos controlados (véase la sección 4.4.).

Población geriátrica

La posología y el método de administración en pacientes geriátricos (> 65 años) es equivalente a las recomendaciones generales.

Método de administración

Para instrucciones sobre la reconstitución del medicamento antes de administrar, véase la sección 6.6. La solución reconstituida se debe administrar por vía intravenosa (no más de 3 UI/kg/minuto, máx. 210 UI/minuto, aproximadamente 8 ml/minuto*).

*en ensayos clínicos con Beriplex, se administraron las dosis con una velocidad máxima de perfusión de 0.12 ml/kg/min (menos de 8 ml/min) a pacientes con un peso < 70 kg.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes que aparecen en la sección 6.1.

En el caso de coagulación intravascular diseminada, las preparaciones del complejo de protrombina se pueden aplicar solamente después de terminar el estado de consumo.

Antecedentes conocidos de trombocitopenia inducida por la heparina.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Se debe buscar la asesoría de un especialista con experiencia en el tratamiento de trastornos de coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida en los factores de coagulación dependientes de la vitamina K (p. ej., inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Beriplex solamente se debe utilizar cuando sea necesaria la corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, tal

como en el caso de hemorragias importantes o una cirugía de emergencia. En otros casos, normalmente la disminución de la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K es suficiente.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K pueden tener un estado de hipercoagulación subyacente y la perfusión del complejo de protrombina humana podría exacerbarlo.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K se deben usar productos de factores de coagulación específicos cuando se disponga de ellos.

Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafilácticas, se debe suspender de inmediato la administración de Beriplex (p. ej., suspender la inyección) e iniciar un tratamiento apropiado. Las medidas terapéuticas dependen del tipo y de la gravedad del efecto no deseado. Se deben contemplar los actuales estándares médicos para el tratamiento del estado de choque.

Existe el riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes con deficiencia congénita o adquirida reciben tratamiento con el complejo de protrombina humana, especialmente con dosis repetidas. El riesgo puede ser más alto en el tratamiento de la deficiencia aislada en factor VII, puesto que los otros factores de coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más largas, se pueden acumular hasta niveles considerablemente más altos de lo normal. Se debe observar minuciosamente a los pacientes que reciban complejo de protrombina humana para detectar signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Dado el riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe monitorear minuciosamente a los pacientes con antecedentes de cardiopatía coronaria o infarto de miocardio, a los pacientes con hepatopatías, a pacientes durante y después de intervenciones quirúrgicas, a neonatos o pacientes en riesgo de presentar fenómeno tromboembólico o coagulación intravascular diseminada o deficiencia simultánea de inhibidores cuando se les administre Beriplex. En cada una de estas situaciones, se debe considerar el posible beneficio del tratamiento con Beriplex frente al posible riesgo de estas complicaciones.

En pacientes con coagulación intravascular diseminada, es posible que, bajo ciertas circunstancias, sea necesario sustituir los factores de coagulación del complejo de protrombina. Sin embargo, esta sustitución solamente se puede llevar a cabo después de terminar el estado de consumo (p. ej., 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. Se debe considerar cuidadosamente la reanudación de la anticoagulación lo antes posible.

Las reacciones no deseadas pueden incluir el desarrollo de trombocitopenia inducida por la heparina, de tipo II (HIT, por sus siglas en inglés, de tipo II). Los signos característicos de la HIT son disminución del recuento plaquetario > 50 por ciento y/o la incidencia de complicaciones tromboembólicas nuevas o inexplicables durante el tratamiento con heparina. Normalmente comienzan de 4 a 14 días después del inicio del tratamiento con heparina pero se pueden presentar en 10 horas en pacientes que han estado expuestos recientemente a heparina (entre los 100 días previos).

Se ha reportado síndrome nefrótico en casos aislados después del intento de inducción de inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacción alérgica.

No se dispone de datos sobre el uso de Beriplex en caso de hemorragia perinatal debido a deficiencia de vitamina K en neonatos.

Beriplex tiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Debe de ser tenido en cuenta en pacientes con una dieta controlada de sodio.

Seguridad vírica

Las medidas estándares para prevenir infecciones debidas al uso de preparados medicinales a partir de plasma o sangre humana incluyen la selección de donantes, tamizaje de donaciones individuales y de la fuente de plasma con marcadores específicos de infección, y la inclusión de pasos eficaces en la producción para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de estas medidas, cuando se administren medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmitir agentes infecciosos no puede descartarse por completo. Esto también aplica a virus emergentes o desconocidos, o a otros patógenos.

Las medidas tomadas se consideran eficaces para los virus encapsulados, tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC) y para los virus no encapsulados de la hepatitis A y parvovirus B19.

Se debe considerar la vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes que reciben, de manera habitual o repetida, productos del complejo de protrombina derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre Beriplex a un paciente, se registre el nombre y el número de lote para mantener una conexión entre el paciente y el lote del producto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los productos del complejo de protrombina humana neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero no se conoce ninguna interacción con otros medicamentos.

Cuando se realizan pruebas de coagulación que son sensibles a heparina en pacientes que reciben dosis altas del complejo de protrombina humana, se debe considerar la heparina como un constituyente del producto administrado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

No se ha establecido la seguridad del uso del complejo de protrombina humana durante el embarazo en seres humanos y durante la lactancia. Los estudios en animales no son adecuados para evaluar la seguridad respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Por tanto, el complejo de protrombina humana se debe utilizar durante el embarazo y la lactancia solamente si está claramente indicado.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad de manejar vehículos y usar máquinas

No se ha realizado ningún estudio de los efectos sobre la capacidad de manejar vehículos y usar máquinas.

4.8 Efectos no deseados

Resumen del perfil de seguridad

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

La terapia sustitutiva puede conducir a la formación de anticuerpos circulantes que inhiben uno o más de los factores del complejo de protrombina humana. Si se producen estos inhibidores, la condición se manifestará como una mala respuesta clínica. En tales casos, se recomienda comunicarse con un centro especializado en hemofilia para obtener orientación. Se han observado reacciones anafilácticas en pacientes con anticuerpos contra los factores que contiene Beriplex.

Comúnmente se ha observado un aumento de la temperatura corporal.

Existe el riesgo de episodios tromboembólicos después de la administración del complejo de protrombina humana (véase la sección 4.4).

Lista tabulada de reacciones adversas de Beriplex

Las siguientes reacciones adversas se basan en datos de estudios clínicos, en la experiencia posterior a la comercialización, así como en las publicaciones científicas.

La tabla que se presenta a continuación se ha elaborado conforme a la clasificación de sistemas y órganos del MedDRA (SOC y Término Preferido). Las frecuencias se han basado en datos de estudios clínicos, conforme a la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$), muy raras ($< 1/10,000$) o se desconoce (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación Estándar del MedDRA por Clase de Sistema y Órgano	Reacción Adversa según TP	Frecuencia
Trastornos vasculares y otros SOC	Episodios tromboembólicos*	Frecuentes
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada	no se conoce
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad o reacciones alérgicas	Poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas, incluido choque anafiláctico	no se conoce
	Desarrollo de anticuerpos	no se conoce
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración	Aumento de la temperatura corporal	Frecuentes

*incluidos casos con resultado fatal

Para seguridad con respecto a 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 sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance de beneficios/riesgos del medicamento. Se pide a los profesionales del cuidado de la salud que comuniquen cualquier sospecha de reacción adversa.

4.9 Sobredosis

Para evitar sobredosis, se indica el monitoreo regular del estado de coagulación durante el tratamiento, ya que el uso de dosis altas del concentrado del complejo de protrombina (sobredosis) se ha asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. En caso de sobredosis, aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas o de coagulación intravascular diseminada en los pacientes en riesgo de desarrollar estas complicaciones.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factores de coagulación IX, II, VII y X en combinación
Código ATC: B02B D01

Los factores de coagulación II, VII, IX y X, que se sintetizan en el hígado con la ayuda de la vitamina K, se llaman comúnmente complejo de protrombina. Además de los factores de coagulación, Beriplex contiene los inhibidores de la coagulación (proteínas C y S) dependientes de la vitamina K.

El factor VII es el zimógeno de la proteasa de serina activa de factor VIIa mediante el cual se inicia la vía extrínseca de la coagulación sanguínea. El complejo de factor de tromboplastina tisular-factor VIIa activa los factores de coagulación IX y X, por lo cual se forman los factores IXa y Xa. Con una mayor activación de la cascada de coagulación, se activa la protrombina (factor II) y se transforma en trombina. Mediante la acción de la trombina, el fibrinógeno se convierte en fibrina, lo que provoca la formación del coágulo. La generación normal de trombina tiene vital importancia para la función plaquetaria como parte de la hemostasia primaria.

La deficiencia grave aislada del factor VII disminuye la formación de trombina y provoca una tendencia hemorrágica debido a la alteración en la formación de fibrina y de la hemostasia primaria. La deficiencia aislada de factor IX es una de las hemofilias clásicas (hemofilia B). La deficiencia aislada de los factores II o X es muy rara, pero en su forma grave causa una tendencia hemorrágica similar a la observada en la hemofilia clásica.

Los componentes adicionales, los inhibidores de la coagulación (proteínas C y 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 al inactivar los factores de coagulación Va y VIIIa. La proteína S como cofactor de la proteína C favorece la inactivación de la coagulación. La deficiencia en proteína C se asocia con un mayor riesgo de trombosis.

Durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K se produce la deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependiente de la vitamina K. Si la deficiencia se torna grave, resulta en una tendencia a presentar una hemorragia importante, caracterizada por hemorragias retroperitoneales o cerebrales, más que por hemorragia articular y muscular. La insuficiencia hepática grave también resulta en niveles considerablemente bajos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y en una tendencia clínica importante de hemorragias. Sin embargo, esto es a menudo complejo debido a la simultaneidad de coagulación intravascular de bajo grado en curso, niveles bajos de plaquetas, deficiencia de inhibidores de la coagulación y alteración de la fibrinólisis.

La administración del complejo de protrombina humana provoca un aumento de los niveles plasmáticos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K y puede corregir temporalmente el defecto de coagulación de los pacientes que presentan deficiencia en uno o varios de estos factores.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se generaron datos farmacocinéticos y de recuperación *in vivo* en un estudio con voluntarios sanos (N = 15) y en dos estudios en la reversión del tratamiento con antagonistas de la vitamina K para hemorragias mayores agudas o tratamiento profiláctico perioperatorio de hemorragias (N = 98, N = 43).

Estudio en voluntarios sanos:

15 voluntarios sanos recibieron 50 UI/kg de Beriplex. La recuperación *in vivo* (IVR, por sus siglas en inglés) es el aumento en los niveles medibles de factor en plasma (UI/ml) que se puede prever después de una perfusión de factores (UI/kg) administrada como una dosis de Beriplex. Se evaluaron las IVR incrementales de los factores II, VII, IX, X y las proteínas C y S. Todos los niveles máximos de los componentes se alcanzaron en un intervalo de 3 horas. Las medias incrementales IVR variaron entre 0.016 UI/ml para el factor IX y 0.028 para la proteína C. La mediana de las vidas medias plasmáticas y la IVR incremental se indican a continuación:

Parámetro	Mediana de la vida media plasmática (intervalo)/horas	IVR incremental (UI/ml por UI/kg de p.c.)	
		Media geométrica	IC 90 %†
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 bicompartimental

Beriplex se distribuye y metaboliza en el organismo del mismo modo que los factores de coagulación II, VII, IX y X endógenos.

Administración intravenosa significa que la preparación está disponible de inmediato. La biodisponibilidad es proporcional a la dosis administrada.

Estudio en la reversión del tratamiento con antagonistas de la vitamina K para hemorragias mayores agudas:

Se calculó la recuperación *in vivo* (*in vivo recovery*, IVR) en 98 sujetos que recibieron Beriplex para el tratamiento de sangrados durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Las respuestas incrementales de la IVR variaron entre 0.016 UI/ml para el factor VII y 0.019 para la proteína C.

Estudio en la reversión del tratamiento con antagonistas de la vitamina K para sangrados importantes agudos o profilaxis perioperatoria de sangrados:

Se calculó la recuperación *in vivo* (*in vivo recovery*, IVR) en 43 sujetos que recibieron Beriplex para el tratamiento de sangrados o como tratamiento profiláctico perioperatorio de sangrados durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. La administración intravenosa de 1 UI/kg de Beriplex aumentó los niveles plasmáticos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K varió de 0.013 a 0.023 UI/ml.

5.3 Datos de seguridad preclínica

Beriplex contiene como principios activos los factores del complejo de protrombina (factores II, VII, IX y X). Proceden del plasma humano y actúan como constituyentes endógenos del plasma.

Estudios de toxicidad con dosis únicas del producto predecesor pasteurizado, pero no nanofiltrado mostraron una toxicidad moderada en ratones después de la administración de 200 UI/kg, la dosis más alta analizada. Ratas toleraron una dosis única i.v. del producto pasteurizado y nanofiltrado de hasta 100 UI/kg. No se pueden realizar de manera razonable estudios preclínicos con dosis repetidas (toxicidad crónica, carcinogenicidad y toxicidad reproductiva) en modelos convencionales animales debido al desarrollo de anticuerpos después de la administración de proteínas humanas heterólogas.

Se demostró en conejos la tolerancia local después de la administración intravenosa de Beriplex. Un estudio de neoantigenicidad realizado en conejos no ha mostrado indicación alguna de generación de un neoepitopo debido al proceso de pasteurización.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Liofilizado:

Heparina

Albúmina humana

Antitrombina III

Cloruro de sodio

Citrato de sodio

Ácido clorhídrico o Hidróxido de sodio (en pequeñas cantidades para ajuste del pH)

Solvente:
Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Vida útil

3 años

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a temperatura ambiente (máx. 25 °C). Sin embargo, desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conserve a una temperatura superior a 25 °C.

No congelar.

Mantenga el vial en la caja para protegerlo de la luz.

Para ver las condiciones de conservación después de reconstituir el medicamento, véase la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Beriplex P/N 250:

Liofilizado: Vial de vidrio incoloro para inyección (Tipo II), sellado con un tapón para perfusión libre de látex (goma de bromobutilo), cierre de aluminio y tapón de plástico giratorio.

Solvente: 10 ml de agua para inyectables en un vial de vidrio incoloro para inyección (Tipo I), sellado con un tapón para infusión libre de látex (goma de clorobutilo), cierre de aluminio y tapón de plástico giratorio.

Dispositivo de inyección: 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20 (Mix2Vial)

Beriplex P/N 500:

Liofilizado: Vial de vidrio incoloro para inyección (Tipo II), sellado con un tapón para perfusión libre de látex (goma de bromobutilo), cierre de aluminio y tapón de plástico giratorio.

Solvente: 20 ml de agua para inyectables en un vial de vidrio incoloro para inyección (Tipo I), sellado con un tapón para perfusión libre látex (goma de clorobutilo), cierre de aluminio y tapón de plástico giratorio.

Dispositivo de inyección: 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20 (Mix2Vial)

Beriplex P/N 1000:

Liofilizado: Vial de vidrio incoloro para inyección (Tipo II), sellado con un tapón para perfusión libre de látex (goma de bromobutilo), cierre de aluminio y tapón de plástico giratorio.

Solvente: 40 ml de agua para inyectables en un vial de vidrio incoloro para inyección (Tipo I), sellado con un tapón para perfusión libre de látex (goma de clorobutilo), cierre de aluminio y tapón de plástico giratorio.

Dispositivo de inyección: 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20 (Mix2Vial)

Es posible que no estén comercializados todos los tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales para eliminación y demás manipulaciones

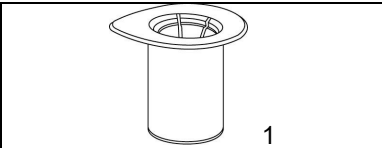
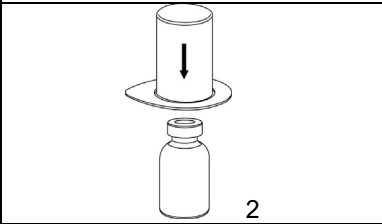
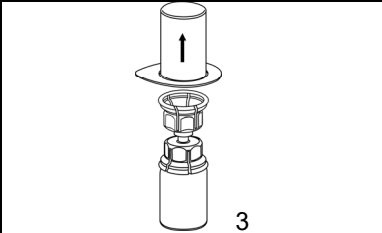
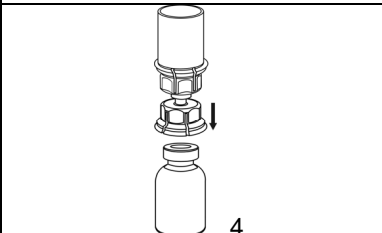
Método de administración

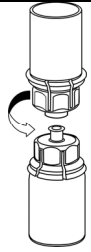

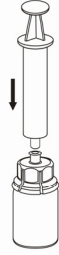
Instrucciones generales

- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Después de filtrar o extraer (ver a continuación) se debe comprobar visualmente el producto reconstituido para detectar materia particulada o la decoloración antes de administrarlo.
- No use soluciones que estén turbias o tengan depósitos.
- Los procesos de reconstitución y extracción se deben realizar en condiciones asépticas.

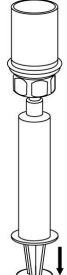

Reconstitución

Dejar que el solvente alcance la temperatura ambiente. Asegúrese de haber quitado los tapones giratorios de los viales de producto y solvente, y de tratar los tapones con solución antiséptica y dejar que se sequen antes de abrir el paquete Mix2Vial.

	1. Abra el paquete Mix2Vial despegando la tapa. No retire el Mix2Vial del envase tipo blíster.
	2. Coloque el vial de solvente sobre una superficie plana y limpia, y sujételo bien. Tome el Mix2Vial junto con el envase tipo blíster y empuje la espiga del extremo del adaptador azul hasta atravesar el tapón del vial de solvente.
	3. Retire cuidadosamente el envase tipo blíster del Mix2Vial, sujetándolo por el borde y empujándolo verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que solamente separa el envase tipo blíster y no el Mix2Vial.
	4. Coloque el vial de producto sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial de solvente con el Mix2Vial acoplado y empuje la espiga del extremo del adaptador transparente hasta atravesar el tapón del vial de producto. El solvente fluirá automáticamente hasta el interior del vial del producto.

 <p>5</p>	<p>5. Con una mano agarre el lateral del Mix2Vial y con la otra el lateral del solvente, y desenrosque cuidadosamente el conjunto en contra de las agujas del reloj hasta separar en dos piezas. Deseche el vial del solvente con el adaptador Mix2Vial azul acoplado.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Agite suavemente el vial del producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Extraiga el aire en una jeringa estéril vacía. Mientras el vial del producto está en posición vertical, conecte la jeringa al conector Luer Lock del Mix2Vial enroscando en el sentido de las agujas del reloj. Inyecte aire en el vial del producto.</p>

Extracción y aplicación

 <p>8</p>	<p>8. Mientras mantiene presionado el émbolo de la jeringa, invierta el sistema y extraiga la solución hacia la jeringa retrayendo el émbolo lentamente.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, sujete firmemente el cilindro de esta (manteniendo el émbolo mirando hacia abajo) y desconecte el adaptador Mix2Vial transparente de la jeringa desenroscándolo en el sentido contrario a las agujas del reloj.</p>

Se debe tener cuidado para que no entre sangre en la jeringa llena del producto, ya que existe el riesgo de que la sangre se coagule en la jeringa y, por tanto, administrar coágulos de fibrina al paciente.

En caso de necesitar más de un vial de Beriplex, es posible unir varios viales de éste para una sola perfusión mediante un dispositivo de perfusión comercialmente disponible.

La solución de Beriplex no se debe diluir.

La solución reconstituida se debe administrar mediante una inyección separada/vía de perfusión por inyección intravenosa lenta, a una velocidad que no supere las 3 UI/kg/minuto, máx. 210 UI/minuto, aproximadamente 8 ml/minuto.

Cualquier medicamento sin usar o material de desecho se debe eliminar conforme a los requisitos locales.

7. FABRICANTE

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

IMPORTADOR

CSL Behring SpA, Av. La Dehesa 1939, of 601, Lo Barnechea, Santiago, Chile.

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Beriplex® P/N 250, liofilizado para solución inyectable, con solvente: Reg. ISP N° B-2776/19
Beriplex® P/N 500, liofilizado para solución inyectable, con solvente: Reg. ISP N° B-2777/19
Beriplex® P/N 1000, liofilizado para solución inyectable, con solvente: Reg. ISP N° B-2778/19

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

13 de Noviembre de 2019

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Abril de 2014