

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beriplast P Combi-Set 0,5 ml, 1 ml y 3 ml
Polvo y disolvente para sellador de fibrina

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa

Combi-Set I:

Principios activos:

Fibrinógeno (humano), factor XIII (humano) de la coagulación, aprotinina (bovina)

Combi-Set II:

Principios activos:

Trombina (humana), cloruro cálcico

Composición cuantitativa

Combi-Set I	Por 1 ml
<u>Vial 1 de concentrado de fibrinógeno:</u>	
Polvo liofilizado total	174 mg
<i>Fibrinógeno</i> (fracción de proteínas plasmáticas humanas)	90 mg
<i>Factor XIII</i> de la coagulación (fracción de proteínas plasmáticas humanas)	60 U*
<u>Vial 2 de solución de aprotinina:</u>	
Volumen	
<i>Aprotinina</i> de pulmón bovino	1,0 ml
Equivalente a	1.000 UIC**
	0,56 UPE***

*1 unidad (U) corresponde a la actividad del factor XIII de 1 ml de plasma fresco citratado (mezcla de plasmas de donantes sanos)

** UIC = Unidad de inactivador de calicreína

*** UPE Unidad Ph. Eur. (1 UPE (aprox.=) 1.800 UIC)

Combi-Set II	Por 1 ml
<u>Vial 3 de trombina:</u>	
Polvo liofilizado total	7,6 mg
Con una fracción de proteínas plasmáticas humanas actividad de <i>trombina</i>	500 UI
<u>Vial 4 de solución de cloruro cálcico:</u>	
Volumen	
<i>Cloruro cálcico dihidrato</i>	1,0 ml
	5,9 mg

Información sobre excipientes en Apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvos y disolvente para sellador de fibrina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Beriplast P Combi-Set puede utilizarse localmente como tratamiento complementario en aquellas situaciones en las que las técnicas quirúrgicas son insuficientes:

- Para mejorar la hemostasis (en el tratamiento endoscópico de hemorragias de úlceras gastroduodenales)
- Como tejido para conseguir la adhesión/sellado o como soporte para suturas

4.2 Posología y forma de administración

El uso de **Beriplast P Combi-Set** queda restringido para médicos con experiencia en estos tratamientos.

Posología

El volumen de **Beriplast P Combi-Set** que debe administrarse y la frecuencia de aplicación siempre deben orientarse según las necesidades clínicas subyacentes del paciente.

La dosis de **Beriplast P Combi-Set** que se debe aplicar se rige por unas variables que incluyen, entre otros, el tipo de intervención quirúrgica, la extensión del área de aplicación y el número de aplicaciones.

La aplicación de **Beriplast P Combi-Set** debe realizarla de forma individualizada el médico encargado del tratamiento. En ensayos clínicos, las dosis individuales de **Beriplast P Combi-Set** son generalmente de 0,5 a 4 mL. En algunos procedimientos (por ejemplo, traumatismos hepáticos, o bien el sellado de grandes superficies quemadas) se pueden requerir dosis más elevadas (10 mL o más).

El volumen inicial de **Beriplast P Combi-Set** que se debe aplicar sobre un sitio anatómico determinado o superficie diana debe ser suficiente para cubrir completamente el área de aplicación deseada. Si es necesario, puede repetirse la aplicación.

Método y vía de administración

Para aplicación epilesional.

Preparar las soluciones como se describe en el apartado 6.6 “Precauciones especiales de uso/manipulación”

Las soluciones reconstituidas (viales 1 y 3) se deben aplicar de forma local (secuencialmente o en combinación) sobre la superficie tisular. A diferencia de otros agentes hemostáticos que deben retirarse una vez se ha conseguido la hemostasis, **Beriplast P Combi-Set** permanece en el lugar de la aplicación y se cataboliza mediante un proceso fisiológico normal de lisis de los coágulos. Antes de aplicar **Beriplast P Combi-Set**, la superficie de la herida debe estar lo más seca posible. Para obtener instrucciones más detalladas, véase el apartado 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Beriplast P Combi-Set no debe administrarse intravascularmente.

Hemorragia arterial y venosa intensa.

Hipersensibilidad conocida a proteínas bovinas u otros componentes del producto.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Beriplast P Combi-Set sólo puede aplicarse sobre la superficie de las lesiones a tratar. Beriplast P Combi-Set no se debe administrar por vía intravascular!.

Pueden presentarse complicaciones tromboembólicas si involuntariamente se administra el preparado por vía intravascular.

Como cualquier producto a base de proteínas, pueden darse reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Los signos de reacciones de hipersensibilidad incluyen ronchas, urticaria generalizada, opresión en el pecho, asma, hipotensión y anafilaxis.

Si se producen reacciones alérgicas, debe interrumpirse inmediatamente la administración de Beriplast P Combi-Set e iniciarse un tratamiento adecuado.

Las medidas terapéuticas dependen de la naturaleza y gravedad del acontecimiento. En caso de shock, se seguirán las recomendaciones vigentes para el tratamiento del mismo.

Beriplast P Combi-Set contiene proteína bovina (aprotinina). Incluso en el caso de aplicación local estricta, existe riesgo de reacciones anafilácticas, relacionado con la presencia de aprotinina bovina. El riesgo parece mayor en los casos de exposición previa, incluso si ha sido bien tolerada. Por lo tanto debe documentarse en los registros de los pacientes cada vez que se use aprotinina o un producto que contenga aprotinina.

Debe tenerse cuidado en proteger (cubrir) adecuadamente las partes del cuerpo fuera del área de aplicación deseada para prevenir la adhesión tisular en lugares no deseados.

Advertencia especial sobre inyección local:

La administración de Beriplast P Combi-Set en el tratamiento endoscópico de hemorragias gastrointestinales puede producir lesiones tisulares que pueden ocasionar la formación de hematomas intraparietales. Pueden constituir síntomas de hematoma intraparietal, dolor abdominal, náuseas o vómitos al cabo de 1 a 3 días de dicho tratamiento endoscópico. En pacientes con hematoma intraparietal de la pared duodenal, se ha registrado pancreatitis en casos aislados citados en la literatura. Sin embargo, también deben evaluarse cuidadosamente otras causas de pancreatitis.

Seguridad vírica:

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándares como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus y otros patógenos emergentes o de naturaleza desconocida.

Estas medidas se consideran efectivas para virus envueltos como VIH, VHC y VHB. Las medidas tomadas pueden tener un valor limitado frente a virus no envueltos, como el VHA y parvovirus B19.

La infección por parvovirus B19 puede ser grave para una mujer embarazada (infección fetal) y para pacientes con inmunodeficiencia o con una producción aumentada de hematíes (ej. con anemia hemolítica).

A fin de mantener la trazabilidad del producto y en beneficio de los pacientes se recomienda encarecidamente que, siempre que sea posible, cada vez que se les administre Beriplast P Combi-Set se deje constancia del nombre del medicamento y número del lote administrado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción apropiados. De la misma manera que otros productos equivalentes o soluciones de trombina, **Beriplast P Combi-Set** puede desnaturalizarse tras exposición con soluciones que contienen alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Tales sustancias deberían eliminarse, lo máximo posible, antes de aplicar **Beriplast P Combi-Set**.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

La seguridad de **Beriplast P Combi-Set** para su uso durante la gestación o la lactancia humanas no se ha establecido en ensayos clínicos controlados. Los estudios experimentales realizados con animales no son suficientes para evaluar la seguridad respecto a la reproducción, el desarrollo del embrión o del feto, el curso de la gestación y el desarrollo peri y postnatal.

Sólo se dispone de experiencia limitada respecto a la aplicación de **Beriplast P Combi-Set** en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el producto solo debe usarse en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, si el producto está claramente indicado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede (dado que no existe uso sistémico).

4.8 Reacciones adversas

Se usan las siguientes categorías estándares de frecuencia

Muy común	$\geq 1/10$
Común	$\geq 1/100$ y $< 1/10$
Poco común	$\geq 1/1.000$ y $< 1/100$
Raro	$\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$
Muy raro	$< 1/10.000$ (incluyendo casos aislados informados)

Desórdenes del sistema inmune

En raras ocasiones, pueden producirse reacciones alérgicas o hipersensibilidad (por ejemplo, disnea, enrojecimiento/irritación, urticaria, hipotensión y broncoespasmo) llegando a producirse, en casos aislados, un shock anafiláctico. Estas reacciones pueden producirse, principalmente, si el preparado se aplica de forma repetida o se administra a pacientes con hipersensibilidad conocida a las proteínas bovinas u otros componentes del producto.

Para seguridad sobre los agentes transmisibles ver la sección 4.4 “Seguridad vírica”.

4.9 Sobredosis

No se han notificado 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 etapa de la coagulación fisiológica de la sangre. El fibrinógeno se convierte en fibrina por la desintegración del mismo en monómeros de fibrina y fibrinopéptidos. El conjunto de monómeros de fibrina forman un coágulo de fibrina. El Factor XIIIa, se activa a partir del Factor XIII por la trombina, por enlace cruzado de la fibrina. Según el progreso de

curación de la herida, aumenta la actividad fibrinolítica inducida por la plasmina y la descomposición de la fibrina hasta el inicio de los productos de degradación de la fibrina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Beriplast P Combi-Set se usa únicamente de forma episódica. La administración intravascular está contraindicada. No se han realizado estudios de farmacocinética intravenosa en humanos.

Beriplast P Combi-Set se metaboliza de la misma forma que la fibrina endógena por fibrinólisis y fagocitosis.

Beriplast P Combi-Set sólo se aplica localmente y por tanto está disponible inmediatamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Además de la información contenida en otros apartados de esta Ficha Técnica, los datos de los estudios de toxicidad tras dosis únicas no revelan ningún riesgo para los humanos. Debido a su naturaleza, así como a su método especial de aplicación, no se han realizado estudios de cancerogénesis o genotoxicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Combi-Set I

Vial 1: polvo

Albúmina humana, clorhidrato de L-arginina, L-isoleucina, cloruro sódico, citrato sódico dihidrato, L-glutamato sódico monohidrato.

Vial 2: disolvente

Cloruro sódico, Agua para preparaciones inyectables.

Combi-Set II

Vial 3: polvo liofilizado

Cloruro sódico, citrato sódico dihidrato.

Vial 4: disolvente

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Beriplast P Combi-Set no debe mezclarse con otros medicamentos que no sean los disolventes apropiados descritos en la sección 6.6 “Presentaciones”

6.3 Periodo de validez

El periodo de validez es de 2 años

La estabilidad físico-química para las soluciones reconstituidas ha sido demostrada para un periodo de 24 horas a temperatura ambiente (máx. +25° C), si se mantienen en su blister intacto. Si se sacan de su blister, desde un punto de vista microbiológico y dado que **Beriplast P Combi-Set** no contiene conservante, el

producto debe usarse inmediatamente; si esto no es posible, el almacenamiento a temperatura ambiente no debe sobrepasar las 8 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2°C-8°C). No congelar. Mantener el producto en su envase original. Para las condiciones de conservación del medicamento reconstituido, ver la sección 6.3 “Período de validez”

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases primarios

Viales para inyectables:

Vidrio incoloro,

- Tipo I conforme a la Ph. Eur., en caso de concentrado de fibrinógeno de 0,5 y 1 ml, solución de aprotinina, trombina y solución de cloruro de calcio.
 - Tipo II conforme a la Ph. Eur., en caso de concentrado de fibrinógeno de 3 ml.
- Viales precintados con tapón de goma, cápsula de aluminio y disco de plástico.

Presentaciones

Envase para Beriplast P Combi-Set 0,5 ml:

Combi-Set I para preparar solución de fibrinógeno, contiene los viales 1 y 2 unidos mediante un dispositivo de transferencia:

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

Combi-Set II para preparar solución de trombina, contiene los viales 3 y 4 unidos mediante un dispositivo de transferencia:

- El vial 3 contiene polvo con trombina
- El vial 4 contiene solución de cloruro cálcico

Equipo de aplicación, consistente en:

- 2 jeringas de tuberculina desechables estériles
- Equipo de aplicación Pantaject
- 2 puntas pulverizadoras desechables estériles
- 4 cánulas de aplicación desechables estériles

Envase para Beriplast P Combi-Set 1 ml:

Combi-Set I para preparar solución de fibrinógeno, contiene los viales 1 y 2 unidos mediante un dispositivo de transferencia:

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

Combi-Set II para preparar solución de trombina, contiene los viales 3 y 4 unidos mediante un dispositivo de transferencia:

- El vial 3 contiene polvo con trombina
- El vial 4 contiene solución de cloruro cálcico

Equipo de aplicación, consistente en:

- 2 jeringas de tuberculina desechables estériles
- Equipo de aplicación Pantaject
- 2 puntas pulverizadoras desechables estériles
- 4 cánulas de aplicación desechables estériles

Envase para Beriplast P Combi-Set 3 ml:

Combi-Set I para preparar solución de fibrinógeno, contiene los viales 1 y 2 unidos mediante un dispositivo de transferencia:

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

Combi-Set II para preparar solución de trombina, contiene los viales 3 y 4 unidos mediante un dispositivo de transferencia:

- El vial 3 contiene polvo con trombina
- El vial 4 contiene solución de cloruro cálcico

Equipo de aplicación, consistente en:

- 2 jeringas de tuberculina de 3 ml desechables estériles
- Equipo de aplicación Pantaject
- 3 puntas pulverizadoras desechables estériles
- 4 cánulas de aplicación desechables estériles

No todos los formatos pueden haber sido comercializados.

6.6 Precauciones especiales de eliminación /manipulación

Beriplast P Combi-Set no debe utilizarse tras la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el envase. La solución debe ser clara o ligeramente opalescente. No usar soluciones que sean turbias o que tengan depósitos. Antes de la administración las soluciones reconstituidas deberán ser inspeccionadas visualmente en cuanto a partículas extrañas y decoloración.

Preparación y descarte de las soluciones

(véase la Figura 1 a 4 en la tapa del cartonaje exterior):

- Llevar **Beriplast P Combi-Set** a temperatura ambiente (no superior a +25 °C).
- Extraer el soporte de cartón del estuche exterior (que contiene los Combi-Set I y II) y colocarlo en posición vertical.
- No abrir el envase (blister) estéril y dejar los Combi-Set I y II en el soporte de cartón.
- Reconstituir cada equipo por separado.
- Aplicar presión fuerte sobre la parte superior de los Combi-Set en posición vertical para transferir los disolventes a partir del vial de disolvente (2 y 4, respectivamente) al vial con el polvo (1 y 3, respectivamente).
- El disolvente se aspira por efecto del vacío a través del dispositivo de transferencia (véase la Figura 1).
- Al finalizar, dejar reposar a temperatura ambiente. El proceso de reconstitución se completa al cabo de cinco a diez minutos, como máximo. Se obtiene una solución transparente o ligeramente opalescente. Las burbujas de aire pueden hacer que la solución viscosa parezca turbia, pero tal turbidez no interfiere en la eficacia del producto, ni en su proceso de aplicación.
- Anotar la fecha y hora de la reconstitución en el espacio en blanco sobre el soporte de cartón (espacio en el lado derecho).
- Asegurarse de que los Combi-Set I y II se conservan en posición vertical una vez reconstituidos.
- Antes de su utilización, romper el envase (blister) estéril para abrirlo (véase la Figura 2) y retirar los Combi Set I y II bajo condiciones estériles. A continuación, desconectar los viales vacíos (2 y 4) más los dispositivos de transferencia (véase la Figura 3).
- Inclinar el vial 1 (solución de fibrinógeno/referencia azul) y aspirar el contenido con la jeringa de referencia azul. Aspirar completamente el contenido del vial 3 (solución de trombina/referencia roja) con la jeringa de referencia roja (véase la Figura 4).

Usar las soluciones reconstituidas inmediatamente después de retirar las jeringas.

Cualquier solución no utilizada o material residual debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales.

Aplicación

Antes de aplicar Beriplast P Combi-set, la superficie de la herida debe estar lo más seca posible.

Aplicación separada de solución de fibrinógeno y solución de trombina:

- a) Aplicar la solución de fibrinógeno en el lugar tisular que requiera adhesión y cubrir inmediatamente con la solución que contiene trombina.
- b) Los tejidos que requieren adhesión deben fijarse en el lugar durante varios minutos hasta alcanzar una adhesión provisional.

Aplicación conjunta con el equipo de aplicación Pantaject:

Para la aplicación conjunta de solución de fibrinógeno y solución de trombina, puede utilizarse el equipo de aplicación.

Manipulación del equipo de aplicación de Beriplast P Combi-Set (véase el diagrama del equipo de aplicación):

Retirar las agujas de las jeringas que contienen solución de fibrinógeno (referencia azul) y solución de trombina (referencia roja).

- (A) Insertar la pieza-Y (3) en el hueco cónico del soporte de jeringa (4).
- (B) Conectar firmemente las jeringas llenas de solución de fibrinógeno (1/referencia azul) y solución de trombina (2/referencia roja) a la pieza-Y (3).
- (C) Asegurar las dos jeringas en su soporte (4).
- (D) Conectar la placa de sujeción (5) a los émbolos de la jeringa para prevenir el atasco de los émbolos y garantizar el avance fluido.
- (E) Por último, enroscar firmemente sobre la punta pulverizadora (6) o la cánula de aplicación (7) (ambas equipadas con un conector Luer-Lock).

Para cubrir grandes superficies de herida, el sellador de fibrina puede pulverizarse con las puntas pulverizadoras adjuntas o utilizarse combinado con el adhesivo de colágeno, como por ejemplo ácido poliglicólico o colágeno.

Antes de su utilización en la región de la herida, debe comprobarse que no haya bloqueos en el sistema. No empujar nunca los émbolos de la jeringa ante una resistencia! Cualquier interrupción en la aplicación, aunque no sea de larga duración, da lugar al bloqueo tanto de la punta pulverizadora como de la cánula de aplicación. En tales ocasiones, la punta pulverizadora o la cánula de aplicación resultan inservibles y deben sustituirse. Para tal finalidad, las cajas de **Beriplast P Combi-Set 0,5 y 1 ml** contienen dos puntas pulverizadoras y la caja de **Beriplast P Combi-Set 3 ml** contienen 3 puntas pulverizadoras; cada envase contiene cuatro cánulas romas de aplicación.

Si se aplica todavía mayor presión en la placa de sujeción (como para una inyección), el sellador de fibrina se pulveriza a partir de la punta pulverizadora en forma de aerosol fino y uniforme. La mejor distancia es aproximadamente de 10 cm. Sobre el tejido a recubrir se forma una película fina de sellador de fibrina.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Beriplast P Combi-Set 0,5 ml	Nº de registro: 64.148
Beriplast P Combi-Set 1 ml	Nº de registro: 64.146

Beriplast P Combi-Set 3 ml

Nº de registro: 64.147

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

3 de agosto de 2001/Revalidación: 31.07.2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2008

CSL Behring, S.A