



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BERININ P 600 UI polvo y disolvente para solución para inyección o perfusión

BERININ P 1200 UI polvo y disolvente para solución para inyección o perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

BERININ P se presenta como polvo y disolvente para solución para inyección o perfusión que contiene nominalmente 600 ó 1200 UI de factor IX de la coagulación humano por vial. El producto reconstituido con 5 ó 10 mL de Agua para inyección contiene aproximadamente 120 UI de factor IX de la coagulación humano/mL. La potencia (UI) se determina por el método de coagulación de una fase de la Farmacopea Europea. La actividad específica es ≥ 50 UI de factor IX por mg de proteína. Para información sobre excipientes, véase apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución para inyección o perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia B (déficit congénito de factor IX).

Este producto puede ser útil en la terapia de la deficiencia adquirida de factor IX.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la hemofilia.

Posología

La dosis y duración del tratamiento dependen de la gravedad de la deficiencia de factor IX, de la localización y gravedad de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

El número de unidades de factor IX administradas se expresa en Unidades Internacionales (UI), que se corresponden con el estándar vigente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para productos que contienen factor IX. La actividad plasmática de factor IX puede expresarse, bien en porcentaje (referido al plasma humano normal), o bien en Unidades Internacionales (referido a un estándar internacional para factor IX plasmático).

La actividad de una unidad internacional de factor IX es equivalente a la actividad del factor IX contenido en un mL de plasma humano normal. El cálculo de la dosis necesaria de factor IX se basa en la observación empírica de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor IX por kg. de peso corporal eleva la actividad plasmática de factor IX en aproximadamente el 1% del valor normal. La dosis necesaria se determina mediante la fórmula siguiente

Unidades requeridas = peso corporal (kg) x aumento deseado de factor IX (%) (UI/dL) x1,0*
***[inversa de la recuperación observada].**

La dosis y la frecuencia de administración se establecerán siempre en función de la eficacia clínica observada en cada caso. Los productos con factor IX raramente requieren que se administren mas de una vez al día.

En los siguientes episodios hemorrágicos, la actividad de factor IX no deberá ser inferior al nivel plasmático de actividad que se indica (en tanto % del normal o UI/dL), durante el período correspondiente. La tabla siguiente puede usarse como una guía de la posología en episodios hemorrágicos y cirugía:

Tipo de episodio hemorrágico Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de factor IX requerido (%) (UI/dl)	Frecuencia de dosificación (horas) / Duración de la terapia (días)
Hemorragias: Hemartrosis precoz, hemorragia muscular o de la cavidad bucal.	20-40%	Repetir cada 24 horas. Al menos 1 día, hasta que la hemorragia se haya resuelto en función del dolor, o hasta cicatrización adecuada de la herida
Hemartrosis más extensas, hemorragia muscular o hematoma	30 – 60%	Repetir la perfusión cada 24 horas durante 3-4 días o más hasta que el dolor y la discapacidad se hayan resuelto
Hemorragias con riesgo vital	60 – 100%	Repetir la perfusión cada 8 a 24 horas hasta que el riesgo desaparezca
Cirugía <i>Menor,</i> incluyendo extracciones dentales <i>Mayor</i>	30-60% 80-100% (pre y postoperatorio)	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta la cicatrización Repetir la perfusión cada 8-24 horas hasta la adecuada cicatrización de la herida, y luego tratamiento durante un mínimo de 7 días para mantener un nivel de actividad de factor IX de 30 a 60 % (UI/dL)

Se recomienda la determinación adecuada de los niveles plasmáticos de factor IX durante todo el tratamiento, a fin de calcular la dosis y la frecuencia de las perfusiones a administrar.

Particularmente en las intervenciones de cirugía mayor, es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución por medio de análisis de coagulación (actividad plasmática de factor IX). La respuesta individual de los pacientes a la terapia con factor IX puede variar, alcanzándose diferentes niveles de recuperación *in vivo* y de semivida.

En la profilaxis a largo plazo de las hemorragias en pacientes con hemofilia B grave, deberán administrarse cada 3 ó 4 días dosis de 20 a 40 UI de factor IX por kg de peso corporal.



En ciertos casos, especialmente en pacientes jóvenes, puede ser necesario acortar los intervalos entre administraciones, o utilizar dosis más elevadas.

En los pacientes deberá controlarse el desarrollo de inhibidores del factor IX. Si no se alcanzan los niveles de actividad plasmática de factor IX esperados, o si el sangrado no se controla con la dosis adecuada, deberá realizarse una prueba para determinar la presencia de inhibidores del factor IX. En pacientes con títulos altos de inhibidores, el tratamiento con factor IX puede no ser efectivo, por lo que deberán considerarse otras opciones terapéuticas. El tratamiento de estos pacientes deberá ser dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la hemofilia. Se deben determinar los niveles de factor IX y de inhibidores, para asegurar una terapia de sustitución correcta. Ver también apartado 4.4

Forma de administración

Reconstituir la preparación tal como se describe en el punto 6.6. y administrar el preparado por vía intravenosa lenta a una velocidad cómoda para el paciente (máx. 2mL/minuto), mediante una inyección intravenosa utilizando una aguja de inyección adecuada o a través de una perfusión intravenosa mediante un equipo de perfusión con palomilla. Se recomienda no administrar más de 100 UI por kilogramo de peso corporal en una dosis única. Se debe tener precaución de que no entre sangre en los envases que contienen el producto.

El producto reconstituido debe calentarse a temperatura ambiente o corporal antes de su administración. **BERININ P** debe administrarse por vía intravenosa lenta para poder observar cualquier reacción inmediata del paciente. Si ocurre cualquier reacción que pueda estar relacionada con la administración de **BERININ P**, debe reducirse la velocidad de perfusión o interrumpirse la misma, según lo requiera el estado clínico del paciente (véase también apartado 4.4)

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los constituyentes del preparado.

Situaciones de riesgo elevado de trombosis o coagulación intravascular diseminada (ver también Apartados 4.4 y 4.9).

Evidencia presente o pasada de respuesta alérgica a la heparina, con descenso del número de plaquetas en sangre (trombocitopenia Tipo II asociada a la heparina, TAH Tipo II).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tal como sucede con cualquier otro producto proteico que se administra por vía intravenosa, es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Los pacientes deben ser informados sobre la aparición de síntomas precoces de reacciones de hipersensibilidad incluyendo, habones, urticaria generalizada, opresión torácica, respiración dificultosa, hipotensión y anafilaxia. Si se presentan estos síntomas, debe informárseles que debe interrumpirse inmediatamente la administración del producto y comunicarlo a su médico.

En caso de shock, se seguirán las pautas médicas vigentes para su tratamiento.

En beneficio de los pacientes se recomienda que, siempre que sea posible, cada vez que se les administre **BERININ P** se deje constancia del nombre del medicamento y número de lote administrado.

En el caso de pacientes que hayan sufrido una trombosis o un infarto de miocardio recientemente, debe valorarse el riesgo del tratamiento frente al riesgo de no tratar.

Cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, no se puede excluir totalmente la aparición de enfermedades debidas a la transmisión de agentes infecciosos. Esto también se refiere a la posible transmisión de patógenos de naturaleza desconocida. Sin embargo, el riesgo de transmisión de agentes infecciosos se reduce por:

- La selección de donantes mediante un reconocimiento médico y el despistaje de AgHBs y anticuerpos frente a VIH y VHC en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma.

- El análisis de material genómico del VHC en las mezclas de plasma.
- Los procedimientos de inactivación/eliminación incluidos en el proceso de producción que han sido validados utilizando virus modelo. Estos procedimientos se consideran efectivos para VIH, VHC, VHA y VHB.

Los procedimientos de inactivación/eliminación pueden tener un valor limitado para virus no envueltos tales como el parvovirus B19.

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

Se recomienda la vacunación apropiada (hepatitis A y B) para los pacientes que reciban concentrados de factor IX.

Tras tratamiento repetido con concentrados de factor IX de la coagulación humano, los pacientes deben ser controlados respecto al desarrollo de anticuerpos neutralizantes del factor IX (inhibidores), que deben cuantificarse en Unidades Bethesda, usando un método biológico apropiado (véase 4.2 Posología)

En la bibliografía existen informes que muestran una correlación entre la aparición de inhibidores del factor IX y reacciones alérgicas. Por lo tanto, los pacientes que experimenten reacciones alérgicas deberán ser controlados acerca de la presencia de inhibidores. Debe tenerse en cuenta que pacientes con inhibidores del factor IX, pueden presentar un riesgo aumentado de anafilaxia con la consiguiente respuesta anamnésica para el factor IX.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas con concentrados de factor IX, la administración inicial de factor IX debe realizarse bajo observación médica, de acuerdo con la opinión del médico responsable del tratamiento, en un lugar donde pueda proporcionarse asistencia médica adecuada para el tratamiento de reacciones alérgicas.

Ya que el uso de concentrados de complejos del factor IX ha sido, históricamente, asociado con el desarrollo de complicaciones tromboembólicas, y aún siendo el riesgo más elevado en productos de baja pureza, el uso de productos que contienen factor IX puede ser potencialmente arriesgado en pacientes con signos de fibrinólisis y en pacientes con coagulación intravascular diseminada (CVD). Cuando se administra el producto a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en postoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de accidentes tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada, el seguimiento clínico para la detección precoz de signos de trombosis y coagulopatía de consumo debe iniciarse usando métodos de análisis biológicos apropiados. En cada una de estas situaciones, deberá valorarse la relación entre el beneficio potencial del tratamiento con **BERININ P** y el riesgo potencial de estas complicaciones. Raramente se podría producir un descenso en el número de plaquetas en sangre ya que este medicamento contiene heparina como excipiente. En estos casos y, especialmente, en pacientes con hipersensibilidad conocida a la heparina se recomienda un control mediante diversos recuentos plaquetarios

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Hasta el momento no se conocen interacciones del concentrado de factor IX plasmático humano de la coagulación con otros medicamentos.

4.6 Embarazo y lactancia

No se han realizado estudios de reproducción animal con factor IX. Dado que la hemofilia B es excepcional en mujeres, no se dispone de experiencia clínica sobre el uso de factor IX durante el embarazo y lactancia. Por tanto, el factor IX sólo puede utilizarse durante el embarazo y la lactancia, en el caso de que sea claramente necesario.

4.7 Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria

No existen indicios de que el concentrado de factor IX plasmático humano de la coagulación pueda afectar la capacidad de conducir vehículos o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

En pacientes tratados con productos que contienen factor IX raramente se han observado reacciones alérgicas o de hipersensibilidad (que pueden incluir angioedema, angina de pecho, sensación de ardor y picor en el lugar de la inyección, escalofríos, enrojecimiento, urticaria generalizada, cefalea, habones, hipotensión, somnolencia, náuseas, desasosiego, taquicardia, opresión torácica, hormigueo, vómitos o disnea). En ciertos casos, estas reacciones han progresado hasta anafilaxia grave, y en estos casos se ha descrito una asociación temporal con el desarrollo de inhibidores del factor IX (ver también Apartado 4.4).

La administración de **BERININ P** debe interrumpirse inmediatamente (p. ej. mediante la interrupción de la inyección), si se presentan reacciones alérgicas / anafilácticas, debiendo iniciarse un tratamiento adecuado (ver Apartado 4.4).

Se han descrito casos de síndrome nefrótico seguidos al intento de inducir inmunotolerancia en pacientes con hemofilia B con inhibidores contra el factor IX e historia de reacciones alérgicas. En raros casos se observa un aumento de la temperatura corporal.

Los pacientes con hemofilia B pueden desarrollar anticuerpos neutralizantes del factor IX (inhibidores). La aparición de estos inhibidores se manifiesta como una respuesta clínica insuficiente. En estos casos se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia.

No se dispone de experiencia obtenida de los ensayos clínicos con **BERININ P** en pacientes previamente no tratados (PUPs). Tras la administración de productos que contengan factor IX existe un riesgo potencial de episodios tromboembólicos, siendo el riesgo más elevado en productos de baja pureza. El uso de preparados de factor IX de baja pureza ha sido asociado con casos de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolismo pulmonar. El uso de factor IX de alta pureza raramente se asocia con estas reacciones adversas.

Se han descrito casos aislados en los que los pacientes han desarrollado una trombocitopenia asociada a la heparina (TAH Tipo II), con descenso del número de plaquetas a valores netamente inferiores a 100.000 por μL o inferiores al 50% de su valor inicial. En pacientes sin hipersensibilidad preexistente a la heparina, el descenso del número de plaquetas comienza generalmente de 6 a 14 días después de iniciar el tratamiento. En pacientes con hipersensibilidad a la heparina, este descenso puede producirse al cabo de horas.

La forma grave de trombocitopenia puede estar asociada con trombosis/tromboembolismos arteriales y venosos, coagulopatía de consumo, en algunos casos con necrosis cutáneas en el lugar de inyección, petequias, púrpura y melenas. En estos casos, el efecto inhibidor de la heparina sobre la coagulación sanguínea puede disminuir (tolerancia a la heparina).

El tratamiento con **BERININ P** debe interrumpirse inmediatamente en pacientes que desarrollen las reacciones alérgicas antes mencionadas. Deberá informarse a estos pacientes de que en el futuro no deben ser tratados con ningún fármaco que contenga heparina. Dado que la heparina puede, ocasionalmente, causar el mencionado efecto desfavorable sobre el nivel de plaquetas, debe controlarse cuidadosamente el número de plaquetas, en especial cuando se inicia el tratamiento con este medicamento (véase apartado 4.4: Nota sobre el control del recuento de plaquetas).

Para información sobre “Seguridad vírica”, ver Apartado 4.4.

4.9 Sobredosificación

No se han informado casos de sobredosificación con factor IX.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo fármaco-terapéutico

Factores de coagulación sanguínea/antihemorrágicos. Factor IX de la coagulación

Código ATC: B02B D04

5.1 Propiedades farmacodinámicas

El factor IX es una glicoproteína de cadena única con un peso molecular de 68.000 Daltons. Es un factor de la coagulación dependiente de la vitamina K y se sintetiza en el hígado. El factor IX es activado por el factor XIa en la vía intrínseca de la coagulación y por el factor VII/complejo de factor tisular en la vía extrínseca. El factor IX activado, en combinación con el factor VIII activado, activa el factor X, éste convierte la protrombina en trombina. La trombina, a su vez, convierte el fibrinógeno en fibrina, pudiendo formarse el coágulo.

La hemofilia B es una alteración de la coagulación sanguínea hereditaria ligada al sexo y se debe a una disminución de los niveles de factor IX que da lugar a un sangrado profuso en las articulaciones, músculos u órganos internos, ya sea de forma espontánea o a causa de un traumatismo accidental o quirúrgico. La terapia de sustitución aumenta los niveles plasmáticos de factor IX, obteniéndose una restauración temporal de la deficiencia de este factor y una corrección de la tendencia al sangrado.

Cuando se reconstituye el preparado, tal como está indicado (ver 6.6), el resultado es una solución incolora, transparente a ligeramente opalescente, de pH neutro, que contiene, aproximadamente, 120 veces la potencia de factor IX hallada en un volumen equivalente de plasma.

BERININ P contiene el factor IX de la coagulación en forma altamente purificada.

Los estudios con **BERININ P** en conejos no han evidenciado trombogenicidad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Para **BERININ P** se ha determinado una recuperación media in vivo de $45 \pm 12\%$. Con referencia a la administración de 1 UI de **BERININ P** por kg de peso corporal, el incremento en factor IX es aproximadamente del 1,0%.

La semivida biológica es de $24 \pm 9,1$ horas.

BERININ P se distribuye y se metaboliza en el organismo por la misma vía que el factor IX de la coagulación endógeno.

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

El factor IX de la coagulación plasmática humano es un componente normal del plasma humano y actúa como el factor IX endógeno. Carece de interés realizar pruebas de toxicidad a dosis únicas, ya que las dosis altas pueden provocar sobrecarga.

El ensayo de toxicidad de dosis repetidas en animales es impracticable debido al desarrollo de anticuerpos frente a proteínas heterólogas (humanas).

Dado que la experiencia clínica no proporciona indicios de efectos carcinogénicos o mutagénicos del factor IX de la coagulación plasmático humano, no se considera necesario realizar estudios experimentales, especialmente en especies heterólogas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Antitrombina III, heparina, glicina, cloruro sódico, cloruro cálcico, citrato sódico, ácido clorhídrico o hidróxido sódico (en pequeñas cantidades para corregir el pH)

Disolvente suministrado:

BERININ P 600 UI BERININ P 1200 UI



Agua para inyección 5 mL 10 mL
BERININ P no contiene ningún conservante

6.2 Incompatibilidades

BERININ P no debe mezclarse con otros medicamentos

Para la administración de **BERININ P**, sólo deben usarse los accesorios que se acompañan con el preparado, tanto para la inyección como para la perfusión. El tratamiento puede fallar ya que el factor IX puede ser adsorbido por la superficie interna de algunos equipos de inyección o perfusión

6.3 Período de validez

BERININ P tiene un período de validez de 30 meses, conservado a una temperatura de entre +2 y +8° C.

Después de la reconstitución, se recomienda administrar **BERININ P** inmediatamente; en cualquier caso la solución reconstituida debe administrarse antes de 8 horas, a fin de asegurar la esterilidad.

6.4 Precauciones especiales de conservación

BERININ P debe almacenarse a una temperatura entre +2 y +8° C. El producto puede almacenarse durante un periodo único de 5 meses a una temperatura ambiente igual o inferior a 25° C. El preparado debe usarse antes de finalizar este periodo y no debe almacenarse de nuevo en nevera. No congelar. Mantener protegido en su envase original.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de liofilizado:

- Vial para inyección de 10 ó 17 mL, vidrio incoloro (Tipo I F. Eur.), sellado con un tapón de perfusión de caucho, disco de aluminio y cápsula de plástico.

Viales de disolvente (Agua para inyección):

- Vial para inyección de 6 ó 10 mL, vidrio incoloro (Tipo I F. Eur.), sellado con un tapón de goma, disco de aluminio y cápsula de plástico.

Presentaciones

BERININ P 600 UI

- 1 vial cerrado al vacío con liofilizado
- 1 vial con 5 mL de Agua para inyección
- 1 trasvasador
- 1 jeringa de 5 mL
- 1 aguja filtrante
- 1 aguja de inyección
- 1 equipo de perfusión con palomilla (tipo Butterfly)

BERININ P 1200 UI

- 1 vial cerrado al vacío con liofilizado
- 1 vial con 10 mL de Agua para inyección
- 1 trasvasador

- 1 jeringa de 10 mL
- 1 aguja filtrante
- 1 aguja de inyección
- 1 equipo de perfusión con palomilla (tipo Butterfly)

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Instrucciones generales

- No utilizar el producto después de la fecha de caducidad indicada en la caja y en el envase.
- La reconstitución y la extracción deben realizarse bajo condiciones asépticas.
- No utilizar soluciones turbias o que contengan residuos (sedimentos/partículas). Antes de la administración, el producto reconstituido debe revisarse visualmente para determinar la presencia de partículas extrañas.
- Tras la administración, la solución no utilizada y el equipo de administración deben desecharse adecuadamente, de acuerdo a la legislación nacional.

Reconstitución

- Calentar los viales de disolvente y liofilizado a temperatura ambiente o a temperatura corporal (no superior a 37° C) antes de abrirlos.
- Retirar la cubierta de ambos viales para descubrir la zona central de los tapones de perfusión
- Tratar la superficie de los tapones de perfusión con una solución antiséptica y dejarlos secar
- Utilizando una técnica aséptica, insertar la aguja del extremo ondulado del trasvasador en el tapón de perfusión del vial de disolvente. Retirar la cubierta protectora del otro extremo del trasvasador. Invertir el vial de disolvente e introducir la aguja, sin tocarla, en el tapón de perfusión del vial de **BERININ P**. Dirigir el disolvente, que pasa por efecto del vacío, hacia toda la superficie del polvo liofilizado. (Para asegurar el trasvase de todo el disolvente, situar la punta de la aguja en el vial de disolvente en el borde interno del tapón de perfusión). Girar el vial para asegurar que durante el trasvase se humedece completamente el liofilizado.
- Retirar el vial de disolvente para liberar el vacío, después quitar el trasvasador del vial de **BERININ P**.
- Agitar suavemente el vial hasta la disolución del polvo y hasta que la solución esté lista para su administración. Evitar todo tipo de agitación brusca. Se obtiene una solución incolora, transparente a ligeramente opalescente, de pH neutro. Para asegurar la esterilidad, la preparación debe administrarse inmediatamente después de la reconstitución. No refrigerar después de la reconstitución
- La preparación debe filtrarse antes de su utilización (ver anteriormente).

Extracción

Para la inyección de **BERININ P** se recomienda el uso de jeringas de plástico desechables puesto que las soluciones de este tipo tienden a adherirse a la superficie de las jeringas de vidrio.

- Bajo condiciones asépticas, abrir el envase que contiene la aguja filtrante.
- Acoplar la jeringa desechable en la aguja filtrante y retirar la última de su envase.
- Retirar la cápsula protectora e insertar la aguja filtrante, sin tocar su punta, en el tapón de perfusión del vial de **BERININ P**. Invertir el vial y la posición de la aguja filtrante, de manera que el orificio se encuentre en el borde interior del tapón de perfusión.
- Trasvasar lentamente la solución reconstituida a la jeringa (sí se necesitan varias jeringas deja la aguja filtrante en el vial).
- Desechar la aguja filtrante.
- Administrar la solución por vía intravenosa lentamente (ver 4.2. Forma de administración).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN



CSL Behring GmbH
Emil von Behring Strasse 76
P.O. Box 1230
D-35002 Marburg
Alemania

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BERININ P 600 UI. Nº de Registro

BERININ P 1200 UI. Nº de Registro

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

Junio 2003

10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO

No procede

CSL Behring, S.A.

