

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beriplex 500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable.  
Beriplex 1000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Beriplex se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable que contiene el complejo de protrombina humano. El producto contiene nominalmente las siguientes UI de los factores de coagulación humano que a continuación se citan en la siguiente tabla.

Nombre del componente	Contenido después de la reconstitución (UI/ml)	Beriplex 500 UI contenido por vial (UI)	Beriplex 1000 UI contenido por vial (UI)
<b>Principios activos</b>			
Factor II de la coagulación, humano	20 – 48	400 – 960	800 – 1920
Factor VII de la coagulación, humano	10 – 25	200 – 500	400 – 1000
Factor IX de la coagulación, humano	20 – 31	400 – 620	800 – 1240
Factor X de la coagulación, humano	22 – 60	440 – 1200	880 – 2400
<b>Otros principios activos</b>			
Proteína C	15 – 45	300 – 900	600 – 1800
Proteína S	12-38	240-760	480 - 1520

El contenido total de proteínas es de 6-14 mg/ml de solución reconstituida.

La actividad específica del factor IX es de 2,5 UI por mg de proteína total.

Las actividades de todos los factores de la coagulación, así como de las proteínas C y S (antígenos) se analizan de acuerdo con los actuales estándares internacionales válidos de la OMS.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo blanco o ligeramente coloreado o sólido friable.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento y profilaxis perioperativa de sangrados en deficiencia adquirida de los factores de la coagulación del complejo de protrombina, 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 es necesaria una rápida corrección de la deficiencia de los mismos.

- Tratamiento y profilaxis perioperativa en casos de sangrados en la deficiencia congénita de alguno de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone de productos purificados del factor específico.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

Las pautas posológicas que a continuación se dan, sólo tienen un carácter general. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de los trastornos de la coagulación. La posología y la duración de la terapia de sustitución dependen de la indicación del tratamiento, de la gravedad de la deficiencia, de la localización e importancia de la hemorragia y del cuadro clínico del paciente.

La posología y la frecuencia de administración se establecerán de forma individual para cada paciente. Los intervalos de dosificación deben adaptarse a las vidas medias circulantes de los respectivos factores de la coagulación del complejo de protrombina (ver Sección 5.2). Los requerimientos posológicos individuales sólo pueden ser identificados sobre la base de una determinación periódica de los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación en cuestión, o del análisis global de los niveles del complejo de protrombina (INR, Prueba de Quick) y la monitorización continua de la situación clínica del paciente.

En el caso de intervenciones de cirugía mayor es imprescindible una monitorización precisa de la terapia de sustitución, por medio de análisis de la coagulación (ensayos específicos de los factores de la coagulación y/o análisis globales para medir los niveles del complejo de protrombina).

- Sangrado y profilaxis perioperativa de sangrados durante el tratamiento con medicamentos antagonistas de la vitamina K:

La posología dependerá del valor del INR antes del tratamiento y del INR que se desea conseguir. El valor del INR antes del tratamiento se debe medir lo más cerca posible del momento de la administración con el fin de calcular la dosis adecuada de Beriplex. En la siguiente tabla se dan dosis aproximadas (ml de solución reconstituida del producto/kg de peso

corporal y UI de Factor IX/kg de peso corporal) que se requieren para normalizar el INR (p.ej.  $\leq 1.3$ ) a diferentes niveles iniciales de INR.

INR antes del tratamiento	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Dosis aproximada (ml/kg de peso corporal)	1	1,4	2
Dosis aproximada de Factor IX (UI)/kg de peso corporal	25	35	50

La dosis se basa en el peso corporal hasta, pero no superior a 100 kg. Para los pacientes cuya masa corporal supere los 100 kg la dosis máxima única (UI de Factor IX) no debe exceder 2500 UI para un INR de 2,0 a 3,9, 3500 UI para un INR de 4,0 a 6,0 y 5000 UI para un INR superior a 6,0.

La corrección del trastorno de la hemostasia inducido por los antagonistas de la vitamina K, de forma general, se produce 30 minutos después de la inyección. La administración simultánea de vitamina K se debe considerar en pacientes tratados con Beriplex para la neutralización urgente de los antagonistas de la vitamina K, puesto que el efecto de la vitamina K se alcanza normalmente transcurridas de 4 a 6 horas. No se recomienda la administración repetida de Beriplex en pacientes que requieran un tratamiento urgente de neutralización de los antagonistas de la vitamina K, puesto que no está avalada por datos clínicos.

Estas recomendaciones están basadas en datos de ensayos clínicos con un número limitado de individuos. La recuperación y la duración del efecto pueden variar, por lo que la monitorización del INR, durante el tratamiento es obligatoria.

- Los sangrados y la profilaxis perioperatoria en deficiencia congénita de algunos de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando no se dispone de productos del factor de la coagulación específico:

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

- 1 UI de factor IX por kilo de peso corporal puede incrementar la actividad plasmática del factor IX en un 1,3 % (0,013 UI/ml) de la actividad normal.
- 1 UI de factor VII por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor VII en un 1,7 % (0,017 UI/ml) de la actividad normal.
- 1 UI de factor II por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor II en un 1,9 % (0,019 UI/ml) de la actividad normal.
- 1 UI de factor X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor X en un 1,9 % (0,019 UI/ml) de la actividad normal.

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

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

Por ejemplo, el cálculo de la dosis requerida de factor X se basa en el hallazgo de que 1 Unidad Internacional (UI) de factor X por kg de peso corporal incrementa la actividad plasmática del factor X en 0,019 UI/ml.

La dosis requerida se determina usando la siguiente fórmula:

Unidades requeridas = peso corporal [kg] x incremento deseado de factor X [UI/ml] x 53

Donde 53 (ml/kg) es el valor recíproco de la recuperación estimada.

Hay que tener en cuenta que el cálculo se ha basado en datos procedentes de pacientes que recibieron antagonistas de la vitamina K. Un cálculo basado en datos de voluntarios sanos proporcionaría una estimación menor de la dosis requerida.

Si se conoce la recuperación individual, este valor debe usarse en el cálculo.

Se dispone de información específica del producto procedente de ensayos clínicos con voluntarios sanos (N = 15) de la neutralización de los antagonistas de la vitamina K en el tratamiento de hemorragias graves o profilaxis perioperatoria de sangrados (N = 98, N = 43) (ver sección 5.2).

### **Población pediátrica**

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de Beriplex en niños y adolescentes mediante ensayos clínicos controlados (ver sección 4.4).

### **Población geriátrica**

La posología y la forma de administración en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años) se corresponden con las recomendaciones generales.

#### Forma de administración

Ver la sección 6.6 para las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de su administración. La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa (a 8 ml/min\* como máximo).

La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente.

\* en ensayos clínicos con Beriplex, se administraron las dosis con una velocidad máxima de infusión de 0,12 ml/kg/min (menos de 8 ml/min) a pacientes con un peso <70 kg.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes listados en la sección 6.1.

En el caso de una coagulación intravascular diseminada, los medicamentos que contienen el complejo de protrombina sólo pueden administrarse tras finalizar la situación de consumo.

Historia conocida de trombocitopenia inducida por heparina.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe consultar a un especialista con experiencia en el manejo de los trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (p.ej. la inducida por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K), Beriplex únicamente debe utilizarse cuando sea necesaria una rápida corrección de los niveles del complejo de

protrombina, como en las hemorragias graves o la cirugía de urgencia. En los demás casos, por lo general será suficiente la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K y/o la administración de vitamina K.

Los pacientes tratados con un antagonista de la vitamina K pueden presentar un estado subyacente de hipercoagulación y la perfusión de complejo de protrombina podría exacerbar dicha condición.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de la vitamina K se deben utilizar productos del factor de coagulación específico, siempre que estén disponibles.

En caso de producirse reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, se interrumpirá inmediatamente la administración de Beriplex (p.ej. interrumpir la inyección) y se instaurará el tratamiento apropiado. Las medidas terapéuticas dependerán del tipo y gravedad del efecto adverso. Se observarán los estándares clínicos actuales para el tratamiento del shock.

Cuando se tratan pacientes con deficiencia congénita o adquirida con complejo de protrombina humano, en especial en administraciones repetidas existe riesgo de trombosis o de coagulación intravascular diseminada. Dicho riesgo puede ser más elevado en el tratamiento de la deficiencia aislada de factor VII, puesto que los demás factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular hasta niveles notablemente superiores a los normales. Los pacientes a los que se administra complejo de protrombina humano deben ser sometidos a estrecha observación para detectar la presencia de signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Debido al riesgo potencial de complicaciones tromboembólicas se debe tener precaución al administrar Beriplex a pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca coronaria o de infarto de miocardio, a pacientes con enfermedad hepática, a pacientes en el pre o postoperatorio, a neonatos o a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o de coagulación intravascular diseminada o deficiencia simultánea de inhibidor de la coagulación. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con Beriplex se deberá sopesar frente al riesgo potencial de tales complicaciones..

En los pacientes con coagulación intravascular diseminada puede ser necesario, en determinadas circunstancias, sustituir los factores de la coagulación del complejo de protrombina. No obstante, dicha sustitución sólo se puede realizar una vez finalizada la situación de consumo (p.ej. por tratamiento de la causa subyacente con normalización persistente del nivel de antitrombina III).

La neutralización de los antagonistas de la vitamina K expone a los pacientes a un riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente. Se debe considerar reiniciar la anticoagulación con prudencia lo antes posible.

Las reacciones adversas pueden incluir el desarrollo de una trombocitopenia de tipo II inducida por heparina (TIH, tipo II). Un signo característico de la TIH es un descenso del recuento plaquetario superior al 50% y/o la aparición de complicaciones tromboembólicas nuevas o inesperadas durante la terapia con heparina. El inicio normalmente se presenta de 4 a 14 días tras el comienzo del tratamiento con heparina, pero puede ocurrir dentro de las 10 primeras horas en pacientes expuestos recientemente a la heparina (en los 100 días previos).

Se han descrito casos individuales de síndrome nefrótico tras intentar inducir tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores del factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas.

No se dispone de datos relativos al uso de Beriplex en el caso de hemorragia perinatal en neonatos debida a la deficiencia de vitamina K.

Beriplex contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Esto deberá ser tenido en cuenta por los pacientes bajo dieta controlada en sodio.

### ***Seguridad vírica***

Las medidas estándares para la prevención de infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de la sangre o el plasma humanos incluyen la selección de donantes, el análisis de detección en las donaciones individuales y en las mezclas de plasmas de marcadores específicos de infección así como la inclusión de etapas de fabricación eficaces en la inactivación/eliminación de virus. A pesar de ello, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, no puede excluirse totalmente la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos. Ello también es cierto en el caso de virus y demás patógenos desconocidos o emergentes.

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

Deberá considerarse la conveniencia de una vacunación adecuada (hepatitis A y B) en pacientes bajo administración periódica/repetida de medicamentos del complejo protrombínico derivados del plasma humano.

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los productos conteniendo complejo de protrombina humano neutralizan el efecto del tratamiento con antagonistas de la vitamina K, pero no se conocen interacciones con otros medicamentos.

Cuando se realizan pruebas de coagulación sensibles a la heparina, en pacientes tratados con altas dosis de complejo de protrombina humano, se debe considerar la heparina contenida en el producto administrado.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

No se ha establecido la seguridad del complejo de protrombina humano para su uso durante el embarazo o lactancia humanas con estudios clínicos controlados. No se dispone de estudios de experimentación animal con Beriplex para evaluar la seguridad en el embarazo, desarrollo fetal / embrionario, parto o desarrollo postnatal.

Por lo tanto, el complejo de protrombina humano sólo deberá utilizarse durante el embarazo y la lactancia si está claramente indicado.

#### Fertilidad

No se dispone de datos sobre fertilidad.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se ha realizado estudios sobre la capacidad de conducir o usar maquinaria.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del Perfil de Seguridad:

Se han observado de forma poco frecuente reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, incluyendo reacciones anafilácticas graves (ver sección 4.4).

El tratamiento de sustitución puede producir la formación de anticuerpos circulantes inhibiendo uno o más factores del complejo de protrombina humano. Si se presentan dichos inhibidores, dicha condición se pone de manifiesto a través de una escasa respuesta clínica. En tales casos se recomienda contactar con un centro especializado en hemofilia en busca de consejo. Se han observado reacciones anafilácticas en pacientes con anticuerpos a factores contenidos en Beriplex.

Se ha observado frecuentemente aumento de la temperatura corporal.

Existe un riesgo de complicaciones tromboembólicas tras la administración del complejo de protrombina humano (ver sección 4.4).

### Lista tabulada de efectos adversos de Beriplex

Las siguientes reacciones adversas se basan en datos de ensayos clínicos, experiencia postcomercialización así como en la literatura científica.

La siguiente tabla se presenta de acuerdo con la clasificación de órgano y sistemas MedDRA (SOC y Nivel de Término Preferido). Las frecuencias se han basado en los datos de ensayos clínicos, de acuerdo al siguiente criterio: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raros ( $< 1/10.000$ ) o no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

MedDRA Clasificación de órganos y sistemas	Reacciones adversas	Frecuencia
Trastornos vasculares y otros SOCs	Acontecimientos tromboembólicos*	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada	No conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad o reacciones alérgicas	Poco frecuente
	Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	No conocida
	Desarrollo de anticuerpos	No conocida

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Aumento de la temperatura corporal	Frecuente

\*incluye casos con desenlace mortal

Para mayor información sobre seguridad en relación con agentes transmisibles, ver sección 4.4.

#### Población pediátrica

No hay datos disponibles sobre el uso de Beriplex en población pediátrica.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano:

<https://www.notificaram.es>.

### 4.9 Sobredosis

Para evitar la sobredosis, está indicada la realización de controles periódicos del estado de coagulación durante el tratamiento ya que el uso de dosis elevadas de concentrado de complejo de protrombina (sobredosis) se ha asociado a episodios de infarto de miocardio, coagulación intravascular diseminada, trombosis venosa y embolia pulmonar. En caso de sobredosis aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas o coagulación intravascular diseminada en los pacientes con riesgo de padecer dichas complicaciones.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: hemostáticos, combinación de factores II, VII, IX y X de la coagulación sanguínea.

Código ATC: B02B D01

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

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

La deficiencia grave de factor VII aislada conduce a una reducida formación de trombina y a una tendencia al sangrado debido a la disminución en la formación de fibrina y al deterioro de la hemostasia primaria. La deficiencia aislada de factor IX constituye una de las hemofilias clásicas (hemofilia B). La deficiencia aislada de factor II o factor X es muy rara pero en su forma grave causa una tendencia al sangrado similar a la observada en la hemofilia clásica.

Los demás componentes, los inhibidores de la coagulación Proteína C y Proteína S, también se sintetizan en el hígado. La actividad biológica de la Proteína C se potencia por el cofactor Proteína S.

La Proteína C activada inhibe la coagulación por inactivación de los factores de la coagulación Va y VIIIa. La Proteína S como cofactor de la Proteína C favorece la inactivación de la coagulación. La deficiencia de Proteína C se asocia a un riesgo aumentado de trombosis.

La deficiencia adquirida de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K aparece durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Cuando la deficiencia es grave da lugar a una grave tendencia al sangrado, más caracterizada por hemorragias retroperitoneales o cerebrales que por las que afectan a músculos y articulaciones. La insuficiencia hepática grave también origina niveles notablemente reducidos de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y una tendencia al sangrado clínicamente relevante que, sin embargo, con frecuencia es compleja debido a la coagulación intravascular de grado menor simultánea, niveles reducidos de plaquetas, deficiencia de los inhibidores de la coagulación y fibrinólisis alterada.

La administración de complejo de protrombina humano genera un aumento en los niveles plasmáticos de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K y puede corregir temporalmente el defecto de la coagulación de los pacientes con deficiencia de uno o varios de estos factores.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Los datos farmacocinéticos clínicos e in vivo proceden de un ensayo en voluntarios sanos (N = 15) y de dos ensayos sobre la neutralización de los antagonistas de la vitamina K en el tratamiento de hemorragias graves o profilaxis perioperativa de sangrados (N = 98, N = 43).

Ensayo sobre voluntarios sanos:

Se administraron 50 UI de Beriplex/kg de peso corporal a 15 voluntarios sanos. La recuperación in-vivo (IVR) es el aumento medible de los niveles de factores en plasma (UI/ml) que se pueden esperar tras la perfusión de factores (UI/kg) administrados tras una dosis de Beriplex. Se evaluaron los aumentos en la IVR de los Factores II, VII, IX, X y de las Proteínas C y S. Todos los valores máximos de los componentes se observaron dentro del intervalo de 3 horas. El aumento medio de la IVR osciló entre 0,016 UI/ml para el Factor IX y 0,028 para la Proteína C. Los valores de vida media plasmática son los que se indican a continuación:

Parámetro	Vida media plasmática (rango)/horas	Incremento de IVR (UI/ml por UI/kg peso corporal)	
		Media geométrica	90% IC <sup>†</sup>
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 se metaboliza en el organismo del mismo modo que los factores de la coagulación II, VII, IX y X endógenos.

La administración intravenosa implica que el preparado está disponible de forma inmediata y la biodisponibilidad es proporcional a la dosis administrada.

#### Ensayo sobre el tratamiento de la neutralización de los antagonistas de la vitamina K en hemorragias graves:

La recuperación in-vivo (IVR) media se calculó en 98 sujetos a los que se administró Beriplex para el tratamiento del sangrado durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Las respuestas graduales de la IVR oscilaron entre 0,016 UI/ml para el Factor VII y 0,019 UI/ml para la Proteína C.

#### Ensayo sobre el tratamiento de la neutralización de los antagonistas de la vitamina K en hemorragias graves o profilaxis perioperativa del sangrado:

La recuperación in-vivo (IVR) media se calculó en 43 sujetos a los que se administró Beriplex para el tratamiento de hemorragias o la profilaxis perioperativa del sangrado durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. La administración intravenosa de 1 UI/kg de Beriplex aumentó los niveles plasmáticos de factores de coagulación dependientes de vitamina K oscilando desde 0,013 a 0,23 UI/ml.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Beriplex contiene como principios activos los factores del complejo de protrombina (factores II, VII, IX y X). Se obtienen a partir de plasma humano y actúan de igual modo que los componentes endógenos del plasma.

Los estudios con dosis únicas de 200 UI/kg (máxima dosis experimentada) del producto antecesor (pasteurizado, pero no nanofiltrado) en ratones reveló una toxicidad moderada. Una dosis intravenosa de hasta 100 UI/kg del producto pasteurizado y nanofiltrado fue tolerada en rata. Los estudios no clínicos con administración de dosis repetidas (toxicidad crónica, carcinogénesis y toxicidad reproductiva) son impracticables en modelos animales convencionales debido al desarrollo de anticuerpos tras la administración de proteínas humanas heterólogas.

En conejo se demostró tolerancia local tras administración intravenosa de Beriplex. Un estudio de neoantigenicidad realizado en conejos no evidenció indicación alguna de generación de neoepitopos debidos al proceso de pasteurización.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

*Polvo:* heparina, albúmina humana, antitrombina III humana, cloruro sódico, citrato sódico y ácido clorhídrico o hidróxido sódico (en cantidades reducidas para el ajuste de pH).

*Disolvente:*

Agua para preparaciones inyectables.

## **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

La estabilidad química y física durante el uso se ha demostrado para un periodo de 24 horas a temperatura ambiente (máx. 25° C). No obstante, desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar Beriplex a temperatura superior a 25 °C. No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

### ***Envase primario***

#### ***Beriplex 500 UI:***

Viales con el polvo: Vial de inyección de vidrio incoloro (Tipo II), sellado con tapón sin látex (goma de bromobutilo) para perfusión, cápsula de aluminio y precinto desgarrable de plástico.

Vial de disolvente: 20 ml de Agua para preparaciones inyectables en vial de inyección de vidrio incoloro (Tipo I), sellado con tapón sin látex para perfusión (goma de clorobutilo o bromobutilo), cápsula de aluminio y precinto desgarrable de plástico.

Accesorio para la inyección: 1 trasvasador con filtro 20/20.

#### ***Beriplex 1000 UI:***

Viales con el polvo: Vial de inyección de vidrio incoloro (Tipo II), sellado con tapón sin látex (goma de bromobutilo) para perfusión, cápsula de aluminio y precinto desgarrable de plástico.

Vial de disolvente: 40 ml de Agua para preparaciones inyectables en vial de inyección de vidrio incoloro (Tipo I), sellado con tapón sin látex para perfusión (goma de clorobutilo o bromobutilo), cápsula de aluminio y precinto desgarrable de plástico.

Accesorio para la inyección: 1 trasvasador con filtro 20/20.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

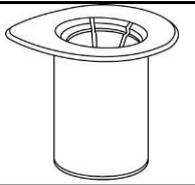
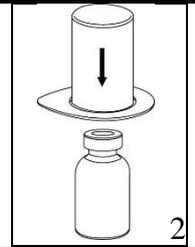
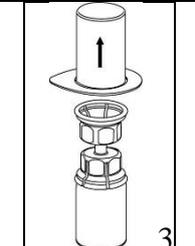
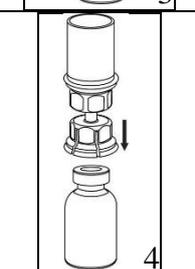
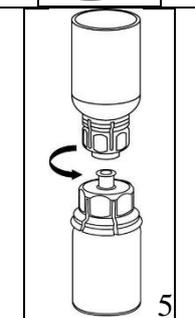
## Método de administración

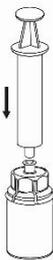
### Instrucciones generales

- La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Tras la filtración/extracción (ver más abajo) y antes de su administración, el producto reconstituido se debe inspeccionar visualmente para detectar presencia de partículas extrañas y decoloración.
- No utilizar soluciones turbias o que contengan residuos.
- La reconstitución y la extracción se deben realizar en condiciones asépticas.

### Reconstitución

Llevar el disolvente a temperatura ambiente. Comprobar que se han retirado los precintos de los viales de producto y disolvente y que se han humedecido los tapones con solución antiséptica dejando que se seque antes de abrir el envase del dispositivo Mix2Vial.

		<p>1. Abra el blíster del Mix2Vial desprendiendo el precinto. <b>No</b> retire el Mix2Vial del blíster</p>
		<p>2. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie limpia y plana y sujételo con firmeza. Sujete el Mix2Vial junto con el blíster y empuje el terminal azul <b>hacia abajo</b> encajándolo en el tapón del vial del disolvente.</p>
		<p>3. Retire, con cuidado, el blíster del Mix2Vial sujetando el borde y tirando <b>verticalmente</b> hacia arriba. Asegúrese de que sólo retira el blíster y no el Mix2Vial.</p>
		<p>4. Coloque el vial del polvo liofilizado sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado y empuje el terminal del adaptador transparente <b>hacia abajo</b> encajándolo en el tapón del vial con el polvo. El disolvente se transferirá automáticamente al vial del polvo liofilizado.</p>
		<p>5. Con una mano, sujete el vial con el producto acoplado al Mix2Vial y, con la otra mano, sujete el vial del disolvente. Desenrosque con cuidado el sistema en sentido contrario a las agujas del reloj separándolo en dos piezas. Deseche el vial del disolvente con el adaptador azul del Mix2Vial acoplado.</p>

		<p>6. Someta el vial de la solución reconstituida con el adaptador transparente acoplado a movimientos de rotación suaves hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No lo agite.</p>
		<p>7. Llene de aire una jeringa vacía y estéril. Manteniendo el vial con la solución en posición vertical, conecte la jeringa al adaptador Luer Lock del Mix2Vial enroscándolo en el sentido de las agujas del reloj. Inyecte el aire en el vial de la solución.</p>

### Extracción y administración

		<p>8. Manteniendo presionado el émbolo de la jeringa, invierta el sistema y aspire la solución al interior de la jeringa haciendo retroceder lentamente el émbolo de la jeringa.</p>
	<p>9</p>	<p>9. Una vez que la solución se haya transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscándolo en sentido contrario a las agujas del reloj.</p>

Se debe tener la precaución de que no penetre sangre en la jeringa cargada con el producto puesto que existe el riesgo de que la sangre coagule en la jeringa y que con ello se puedan administrar coágulos de fibrina al paciente.

Si se necesita más de un vial de Beriplex, es posible agrupar varios viales de Beriplex en una única perfusión mediante un accesorio para perfusión disponible en el mercado.

La solución Beriplex no se debe diluir.

La solución reconstituida se debe administrar por vía intravenosa (a 8 ml/min\* como máximo).

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.

\*en ensayos clínicos con Beriplex, se administraron las dosis con una velocidad máxima de infusión de 0,12 ml/kg/min (menos de 8 ml/min) a pacientes con un peso <70 kg.

## **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**

Beriplex 500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable 69890.  
Beriplex 1000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable: 76961.

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

Beriplex 500 UI, polvo y disolvente para solución inyectable,  
Fecha de la primera autorización: 13/ junio /2008  
Fecha de la última renovación: 4/septiembre /2017

Beriplex 1000 UI, polvo y disolvente para solución inyectable,  
Fecha de la primera autorización: 28/ febrero /2014  
Fecha de la última renovación: 4/ septiembre /2017

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Julio 2017

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>