Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5172

BUENOS AIRES, 22 JUL 2014

VISTO el Expediente n° 1-47-0000-014797-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma CLS BEHRING S.A. solicita autorización de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BERIPLAST P CombiSet/ ADHESIVO DE FIBRINA LOCAL, Forma farmacéutica: POLVOS Y DISOLVENTES PARA ADHESIVO TISULAR, autorizada por Certificado N° 41932.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable para la autorización de modificaciones a los prospectos y rótulos aprobados.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5172

Que a fojas 90 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable del Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma CLS BEHRING S.A. los textos de los proyectos de prospectos que obran en los documentos denominados Proyectos de prospectos obrantes a fojas 64 a 71, 72 a 79 y 80 a 87 para la especialidad medicinal BERIPLAST P CombiSet, anulando los anteriores y desglosando el de fojas 80 a 87.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 41932, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 5172

fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente n° 1-47-0000-014797-13-1

DISPOSICIÓN N°

5172

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

MESA DE ENTRADAS FOLIO N° 80

5172

PROYECTO DE PROSPECTO

Beriplast® P
Adhesivo de Fibrina
Combi-Set 1 ml / 3 ml

Polvos y disolventes para adhesivo tisular

Industria Alemana

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición Cualitativa
Combi-Set I:
Principios activos
Fibrinógeno humano, Factor XIII de la Coagulación (humano), Aprotinina (bovina)
Combi-Set II:
Principios activos
Trombina humana, Cloruro de Calcio

Composición Cuantitativa

Combi-Set I	por 1 ml
Vial 1 Concentrado de Fibrinógeno:	
sustancia seca total	174 mg
fibrinógeno (fracción proteica de plasma humano)	90 mg
factor XIII de coagulación (fracción proteica de plasma humano)	60 UI
Excipientes: albúmina humana, clorhidrato de L-arginina, L-isoleucina, cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato, L-glutamato sódico monohidrato.	
Vial 2 Solución de Aprotinina:	
volumen	1,0 ml
aprotinina de pulmón bovino	1000 UIC *
correspondiente a	0,56 UFE **
Excipientes: cloruro de sodio, agua para inyectables	

* UIC = Unidad Inactivadora de Calicreína

** UFE = Unidad de Farmacopea Europea (1 UFE ≙ 1800 UIC)

Combi-Set II	por 1 ml
Vial 3 Trombina:	
sustancia seca total	7,6 mg

Fernando Peraza
Director Técnico
M.N. 12031 M.P. 17.392

MESA DE ENTRADAS FOLIO N°

con una fracción proteica de plasma con actividad de *trombina*	500 UI

Excipientes: cloruro de sodio, citrato de sodio dihidrato

Vial 4 Solución de Cloruro de Calcio:	
volumen	1,0 ml
cloruro de calcio dihidrato	5,9 mg

Excipientes: agua para inyectables

Acción terapéutica:

Grupo farmacoterapéutico: Hemostáticos locales, código ATC: B02BC

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de sostén donde las técnicas quirúrgicas estándar son insuficientes

- para mejorar la hemostasia (incluyendo el tratamiento endoscópico del sangrado por úlcera gastroduodenal)
- como un aglutinante de tejido para promover la adhesión / sellado o como soporte de suturas

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

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

Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392

MESA DE ENTRADAS FOLIO N°

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

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

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

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

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

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

Forma de administración
Para uso epilesional.
Las soluciones reconstituidas (del vial 1 y 3) deben ser administradas localmente en el tejido (secuencialmente o en combinación). A diferencia de otros agentes hemostáticos que se deben retirar una vez que se alcanza la hemostasia, Beriplast permanece en su lugar después de la aplicación y se degrada por el proceso fisiológico normal de lisis de coágulos.
Antes de aplicar Beriplast el área de superficie de la herida debe ser secada mediante las técnicas estándar (por ejemplo, aplicación intermitente de compresas, hisopos, uso de dispositivos de aspiración). Beriplast sólo debe reconstituirse y administrarse de acuerdo con las instrucciones y con los dispositivos provistos con este producto.

Beriplast no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase y el contenedor.
La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. No utilice soluciones que estén turbias o tengan depósitos. Antes de su administración, las soluciones reconstituidas deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambios de coloración.

Preparación y extracción de las soluciones
(véanse las Figuras 1 a 4 en la tapa del envase exterior)

- Antes de la reconstitución llevar todos los componentes de Beriplast a temperatura ambiente (no superior a los 25 ° C).
- Retirar el soporte de cartón (que contiene los Combi-Sets I y II) del envase exterior de cartón y colocar en posición vertical.
- No abrir el envase del blister estéril y dejar los Combi-Sets I y II en el soporte de cartón.
- Reconstituir cada conjunto por separado.
- Aplicar una fuerte presión en la parte superior de los Combi-Sets verticales para transferir los disolventes del vial de disolvente (2 y 4) en el vial con el polvo (1 y 3).
- El disolvente se extrae por vacío mediante el dispositivo de transferencia (véase la Fig. 1).
- Después dejar en reposo a temperatura ambiente. El proceso de reconstitución se completa a más tardar después de cinco a diez minutos. Se obtiene una solución transparente a

Fernando Beraza
Técnico
M.P. 17.392

MESA DE ENTRADAS FOLIO Nº

ligeramente opalescente. Las burbujas de aire pueden hacer que la solución viscosa parezca turbia, pero dicha turbidez no interfiere con la eficacia o la capacidad de uso del producto.

- Registrar la fecha y la hora de la reconstitución en el espacio vacío del soporte de cartón (espacio en el lado derecho).
- Asegúrese que los Combi-Sets I y II se almacenen en posición vertical una vez reconstituidos.
- Antes de su uso mantener abierto el envase de blister estéril (véase la Fig. 2) y retirar los Combi-Sets I y II en condiciones estériles. Desconectar los viales vacíos (2 y 4), además de los dispositivos de transferencia (véase la Fig. 3).
- Inclinar el vial 1 (solución de fibrinógeno / marcado en azul) y extraer los contenidos en la jeringa marcada en azul. Extraer por completo los contenidos del vial 3 (solución de trombina / marcado en rojo) en la jeringa marcada en rojo (véase la Fig. 4).

Utilizar las soluciones reconstituidas inmediatamente después del retiro en las jeringas.
La eliminación del producto farmacéutico no utilizado o del material de desecho se debe realizar de acuerdo con los requisitos locales.

Aplicación
Antes de la aplicación de Beriplast el área de superficie de la herida debe ser secada mediante técnicas estándar (por ejemplo, aplicación intermitente de compresas, hisopos, uso de dispositivos de aspiración).

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

Aplicación conjunta con el equipo de aplicación Pantaject®:
Para la aplicación conjunta de la solución de fibrinógeno y la solución de trombina, se puede utilizar el equipo de aplicación.

Manipulación del equipo de aplicación de Beriplast (véase el diagrama en el equipo de aplicación):
Retirar las agujas de las jeringas llenas con la solución de fibrinógeno (marcada en azul) y la solución de trombina (marcada en rojo).
(A) Insertar la pieza Y-(3) en el hueco cónico del soporte de la jeringa (4).
(B) Conectar firmemente las jeringas llenas con la solución de fibrinógeno (1 / marcada en azul) y la solución de trombina (2 / marcada en rojo) a la pieza Y (3).
(C) Asegurar las dos jeringas en el soporte de jeringas (4).
(D) Conectar la placa de sujeción (5) a los émbolos de la jeringa para impedir el atascamiento de los émbolos de la jeringa y para asegurar un avance suave.
(E) Por último, enroscar firmemente en la punta pulverizadora (6) o la cánula de aplicación (7) (ambas equipadas con un conector Luer-Lock).

Para cubrir grandes superficies de herida, se puede pulverizar el sellador de fibrina usando las puntas pulverizadoras adjuntas, o utilizando en combinación con un paño formado por, por ejemplo, ácido poliglicólico o colágeno.

Antes de su uso en la zona de la herida, se debe revisar el sistema en busca de obstrucciones. ¡Nunca empuje los émbolos de la jeringa contra una resistencia! Toda interrupción en la aplicación, aún de corta duración, produce el bloqueo de cualquiera de los dos, ya sea la punta pulverizadora o la cánula de aplicación. En dichos casos, la punta pulverizadora o la cánula de aplicación son inadecuadas para su uso posterior y deben ser reemplazadas. Para este propósito, los envases de Beriplast de 1 ml contienen dos puntas pulverizadoras y los envases de 3 ml contienen tres puntas pulverizadoras; cada envase contiene cuatro cánulas romas de aplicación.

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 19031 M.P. 17.392

MESA DE ENTRADAS FOLIO Nº

Mediante la aplicación de una presión uniforme en la placa de sujeción - como para una inyección - el sellador de fibrina es rociado desde la punta pulverizadora como un aerosol fino, uniforme. La mejor distancia es de alrededor de 10 cm. Una fina cubierta de selladores de fibrina hace que el tejido esté recubierto.

Contraindicaciones

Beriplast no se debe aplicar por vía intravascular.
Sangrado arterial y venoso fuerte.
Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

Advertencias y precauciones especiales de uso

Para uso epilesional exclusivamente. No aplicar por vía intravascular.

Si la preparación se administra involuntariamente por vía intravascular se pueden producir complicaciones tromboembólicas potencialmente fatales.

Antes de la administración de Beriplast, se debe tener cuidado que las partes del cuerpo fuera de la zona de aplicación deseada estén lo suficientemente protegidos (cubiertas) para evitar la adhesión del tejido en los sitios no deseados.

Al igual que con cualquier producto proteico, las reacciones del tipo de hipersensibilidad son posibles. Los signos de reacciones de hipersensibilidad incluyen urticaria, urticaria generalizada, opresión en el pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxia. Si se presentan estos síntomas, la administración debe ser discontinuada de inmediato.

Beriplast contiene proteína bovina (aprotinina). Aún en caso de aplicación local estricta, existe el riesgo de reacciones anafilácticas, vinculadas a la presencia de la aprotinina bovina. El riesgo parece ser mayor en caso de exposición previa, aún si fue bien tolerado. Por lo tanto, cualquier uso de aprotinina o productos que contienen aprotinina se debe documentar en los registros de los pacientes.

En caso de shock, se debe implementar el tratamiento médico estándar para el shock.

Nota especial sobre la inyección local:
La administración de Beriplast para el tratamiento endoscópico del sangrado gastrointestinal puede causar daño en los tejidos, lo cual puede conducir a la formación de hematomas intramurales. El dolor abdominal, las náuseas o vómitos en 1 a 3 días después de dicho tratamiento endoscópico pueden constituir síntomas de un hematoma intramural. En pacientes con hematoma intramural de la pared duodenal, se ha informado pancreatitis en casos únicos de la literatura. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial de pancreatitis debe ser evaluado cuidadosamente.

Seguridad viral
Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de productos farmacéuticos derivados de sangre o plasma humano incluyen la selección de los donantes, la detección de las donaciones individuales y los bancos de plasma para marcadores específicos de infecciones y la inclusión de medidas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran productos farmacéuticos derivados de sangre o plasma humano, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto se aplica también a los virus y otros patógenos desconocidos o emergentes.

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13051 M.P. 17.392

MESA DE ENTRADAS FOLIO N°

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

La infección por parvovirus B19 puede ser seria en mujeres embarazadas (infección fetal) y en personas con inmunodeficiencia o aumento de la eritropoyesis (por ejemplo, anemia hemolítica).

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

Interacción con otros productos farmacéuticos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción. De manera similar a los productos comparables o soluciones de trombina, el producto puede ser desnaturalizado después de la exposición con soluciones que contengan alcohol, yodo o metales pesados (por ejemplo, soluciones antisépticas). Dichas sustancias deben ser retiradas en la mayor medida posible antes de aplicar el producto.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y Amamantamiento
La seguridad de los selladores de fibrina / hemostáticos para uso durante el embarazo o la lactancia humana no ha sido establecido en estudios clínicos controlados. Los estudios experimentales en animales son insuficientes para evaluar la seguridad con respecto a la reproducción, el desarrollo del embrión o feto, la evolución de la gestación y el desarrollo peri y postnatal. Sólo se dispone de experiencia limitada en relación a la administración de Beriplast en mujeres embarazadas. Por lo tanto, el producto debe ser administrado a mujeres embarazadas y amamantando sólo si está evidentemente indicado.

Fertilidad
No hay datos de fertilidad disponibles.

Reacciones adversas

Se utilizan las siguientes categorías estándar de frecuencia:

Muy frecuentes	≥ 1 / 10
Frecuentes	≥ 1 / 100 y < 1 / 10
Poco frecuentes	≥ 1 / 1.000 y < 1 / 100
Raras	≥ 1 / 10.000 Y < 1 / 1.000
Muy raras	< 1 / 10.000

Trastornos gastrointestinales

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

Trastornos vasculares

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392

La inyección intravascular inadvertida podría conducir a eventos tromboembólicos y CID, y también existe un riesgo de reacción anafiláctica (Ver Advertencias y Precauciones).

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

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

Para obtener información de seguridad con respecto a agentes transmisibles, véase la sección Advertencias y Precauciones

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

Sobredosis:

No se han informado casos de sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Incompatibilidades:

Este producto farmacéutico no se debe mezclar con otros medicamentos excepto con los mencionados en la sección ***Preparación y extracción de las soluciones***

Presentaciones:

Envase para Beriplast P 1 ml
Combi-Set I para la preparación de la solución de fibrinógeno, que consiste de los viales 1 y 2 unidos entre sí mediante un dispositivo de transferencia:
- Vial 1 que contiene polvo de fibrinógeno y factor XIII de coagulación
- Vial 2 que contiene solución de aprotinina

Combi-Set II para la preparación de la solución de trombina, que consiste de los viales 3 y 4 unidos entre sí mediante un dispositivo de transferencia:
- Vial 3 que contiene trombina en polvo

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17892

5172

MESA DE ENTRADAS FOLIO Nº 88

- Vial 4 que contiene solución de cloruro de calcio

Conjunto de aplicación, que consiste en:
- 2 jeringas de tuberculina estériles descartables
- Equipo de aplicación Pantaject®
- 2 puntas pulverizadoras estériles descartables
- 4 cánulas estériles descartables

Envase para Beriplast P 3 ml

Combi-Set I para la preparación de la solución de fibrinógeno, que consiste de los viales 1 y 2 unidos entre sí mediante un dispositivo de transferencia:
- Vial 1 que contiene polvo de fibrinógeno y factor XIII de coagulación
- Vial 2 que contiene solución de aprotinina

Combi-Set II para la preparación de la solución de trombina, que consiste en los viales 3 y 4 unidos entre sí mediante un dispositivo de transferencia:
- Vial 3 que contiene trombina en polvo
- Vial 4 que contiene solución de cloruro de calcio

Conjunto de aplicación, que consiste en:
- 2 jeringas de 3 ml estériles descartables
- Equipo de aplicación Pantaject®
- 3 puntas pulverizadoras estériles descartables
- 4 cánulas estériles descartables

Precauciones especiales de almacenamiento:

Conservar en heladera (2 ° C - 8 ° C). No congelar. Mantener el envase en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

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

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº: 41932

Elaborado por CSL BehringGmbH, Emil-von-Straße 76, 35041 Marburg, Alemania.

Importado por: CSL Behring S.A. Fray Justo Sarmiento 2350 Olivos. Buenos Aires. Argentina.

Director Técnico: Fernando Beraza, Farmacéutico.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN.....

Fernando Beraza
Director Técnico
M.N. 13031 M.P. 17.392