



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

DISPOSICIÓN N° 9539

BUENOS AIRES, 12 NOV. 2015

VISTO el expediente N° 1-0047-0000-011760-15-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones se da trámite a la reconstrucción del expediente 1-47-20840-13-3.

Que todas las áreas intervinientes han agregado los informes, actas y escritos oportunamente producidos, de acuerdo con lo establecido por el artículo 105 del Decreto N° 1759/72, reglamentario de la Ley Nacional de Procedimientos Administrativos.

Que en los referidos actos la firma CSL BEHRING S.A. solicita la aprobación de nuevos prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BERIPLEX P/N / CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBINICO-CCP (FACTOR II, VII, IX y X), forma farmacéutica y concentración: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 49900.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92, las Disposiciones ANMAT N° 5904/96 y 2349/97.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal

MCR



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

DISPOSICIÓN N° 9539

otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que con las constancias acompañadas se dan por reconstruidas las actuaciones.

Que a fojas 171 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que a fojas 173 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos Y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por los Decretos N°.: 1.490/92, 1886/14 y 1368/15.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Téngase por reconstruidas las actuaciones administrativas que tramitaran bajo el Expediente N° 1-47-20840-13-3 del Registro de esta Administración Nacional.

ARTICULO 2º.- Continúese el trámite a partir de la etapa procedimental a la que se arribara en las referidas actuaciones.



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

DISPOSICIÓN N° 9539

ARTICULO 3º Autorízase a la firma CSL BEHRING S.A., el cambio de prospecto para la especialidad medicinal denominada BERIPLEX P/N / CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBINICO-CCP (FACTOR II, VII, IX y X), forma farmacéutica POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE, autorizada por el Certificado N° 49900, cuyos textos constan de fojas 3 a 44, anulando las anteriores, desglosándose de fojas 3 a 16.

ARTÍCULO 4º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5242/01, el prospecto aprobado en el artículo 1º.

ARTÍCULO 5º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones, el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49900 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 6º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011760-15-5

DISPOSICIÓN N°

9539

Handwritten signature
MUR

Handwritten signature

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **9539** a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49900, y de acuerdo a lo solicitado por CSL BEHRING S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran en tabla al pie, del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial/ Genérico: BERIPLEX P/N / CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBINICO-CCP (FACTOR II, VII, IX y X).

Forma Farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5242/01

Tramitado por expediente N° 1-0047-0000-005653-01-1

DATO IDENTIFICATORIO A MODIFICAR	DATOS AUTORIZADOS HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
PROSPECTO	ANEXO II DE DISPOSICIÓN N° 5242/01	PROSPECTOS: 3 a 44. Se desglosa: 3 a 16.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al Certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente anexo de Autorización de Modificaciones del REM a CSL BEHRING S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49900, en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **12 NOV. 2015** de

Expediente N°: 1-0047-0000-011760-15-5

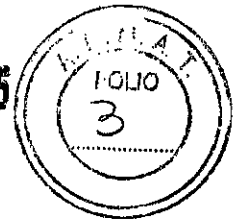
DISPOSICIÓN N° **9539**

Handwritten signature and initials

Handwritten signature
Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

12 NOV. 2015

9539



PROYECTO DE PROSPECTO

BERIPLEX® P/N

Concentrado de complejo protrombinico- CCP (Factor II, VII, IX y X)

Industria Alemana

Venta bajo receta

Forma farmacéutica

Polvo y solvente para solución para inyectar
Polvo blanco o ligeramente coloreado o sólido friable.

Fórmula cualicuantitativa

Beriplex se presenta como polvo y disolvente para solución inyectable conteniendo complejo de protrombina humana. El producto contiene nominalmente la siguiente UI de los factores de coagulación humanos presentados a continuación:

Cada frasco ampolla contiene:

	Beriplex P/N 250	Beriplex P/N 500	Contenido luego de reconstituido
Ingrediente Activo			
Factor II	200 – 480 UI	400 – 960 UI	20 – 48 UI/ml
Factor VII	100 – 250 UI	200 – 500 UI	10 – 25 UI/ml
Factor IX	200 – 310 UI	400 – 620 UI	20 – 31 UI/ml
Factor X	220 – 600 UI	440 – 1200 UI	22 – 60 UI/ml
Proteína C	150 – 450 UI	300 – 900 UI	15 – 45 UI/ml
Proteína S	120 – 380 UI	240 – 760 UI	12 – 38 UI/ml
Proteínas totales	60 – 140 mg	120 – 280 mg	6 - 14 mg / ml

Actividades específicas:

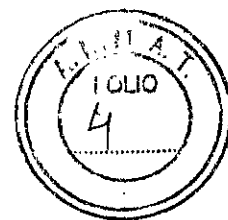
Factor II:	Promedio 3.2 UI / mg de proteínas totales
Factor VII:	Promedio 1.7 UI / mg de proteínas totales
Factor IX:	Promedio 2.5 UI / mg de proteínas totales
Factor X:	Promedio 3.8 UI / mg de proteínas totales

	Beriplex P/N 250	Beriplex P/N 500
Otros Componentes:		
Heparina	4 – 20 UI	8 – 40 UI
Antitrombina III	2 – 15 UI	4 – 30 UI
Albúmina Humana	20 – 40 mg	40 – 80 mg

1 (14)

Fernando E. Beraza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 13031 MP 17392

9539



Cloruro de sodio,		
Citrato de sodio		
HCl ó NaOH	En cantidades pequeñas para ajuste de pH	En cantidades pequeñas para ajuste de pH.
Cada frasco ampolla con disolvente contiene:		
Agua para inyectable	10 ml	20 ml

Las actividades de todos los factores de la coagulación, así como la proteína C y S (antígeno) han sido medidos según las normas internacionales de la OMS actualmente válidas.

Excipientes con efecto conocido:

Sodio hasta 343 mg (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml de solución.

Acción terapéutica

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, factores de la coagulación sanguínea II, VII, IX y X en combinación

Código ATC: B02B D01

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y profilaxis perioperatoria de las hemorragias en deficiencia adquirida de los factores de coagulación del complejo de protrombina, tales como la deficiencia causada por el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, o en caso de sobredosis de antagonistas de la vitamina K, cuando se requiere una corrección rápida de la deficiencia.

Tratamiento y profilaxis perioperatoria de las hemorragias en la deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K cuando no se dispone de productos purificados del factor específico.

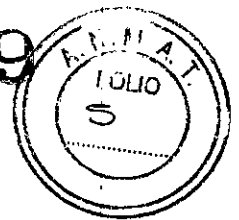
Propiedades farmacodinámicas

Los factores de coagulación II, VII, IX y X, que se sintetizan en el hígado con la ayuda de la vitamina K, se denominan comúnmente el complejo de protrombina. Además de los factores de 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, originando 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.

2 (14)

Fernando E. Beraza
 Director Técnico
 CSL Schering S.A.
 MN. 12091 MP. 17332



La deficiencia aislada severa de factor VII conduce a la reducción de la formación de trombina y una tendencia a la hemorragia debido a la formación de fibrina alterada y hemostasia primaria deficiente. La deficiencia aislada de factor IX es una de las hemofilias clásicas (hemofilia B). La deficiencia aislada de factor II o factor X es muy rara pero en forma severa causa una tendencia a la hemorragia 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 mediante la inactivación de los factores de 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 con un mayor riesgo de trombosis.

La deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de vitamina K se produce durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. Si la deficiencia se agrava, resulta en una severa tendencia al sangrado, que se caracteriza por hemorragias retroperitoneales o cerebrales más que hemorragia de los músculos y las articulaciones. La insuficiencia hepática grave también se traduce en una marcada reducción de los niveles de los factores de coagulación dependientes de vitamina K y una tendencia al sangrado clínico relevante. Sin embargo, esto es a menudo complejo, debido a una simultánea coagulación intravascular continua de bajo grado, niveles bajos de plaquetas, deficiencia de los inhibidores de la coagulación y fibrinólisis alterada.

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

Propiedades farmacocinéticas

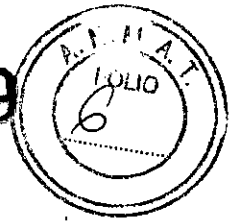
Se generaron datos Farmacocinéticos y de recuperación in vivo en un estudio con voluntarios sanos (N = 15) y en dos estudios realizados para la reversión de la hemorragia grave aguda o en la profilaxis perioperatoria de hemorragias por tratamiento con antagonistas de vitamina K (N = 98, N = 43).

Estudio con voluntarios sanos:

A 15 voluntarios sanos se les administró 50 UI / kg de Beriplex. El IVR (Recuperación in vivo) es el aumento de los niveles de factor medibles en plasma (UI / ml) que se puede esperar después de una perfusión de factores (UI / kg) administrado como una dosis de Beriplex. Se evaluaron los IVR incrementales para los Factores II, VII, IX, X y Proteínas C y S. Todos los niveles máximos de los componentes se produjeron en el intervalo de tiempo de 3 horas. La media de IVR incrementales oscilaron entre 0.016 UI / ml de Factor IX y 0.028 para la Proteína C. La mediana de las semividas plasmáticas y los incrementales de IVR se indican a continuación:

Parámetro	Mediana de semividas plasmáticas(rango)/horas	IVR Incremental (UI/ml por UI/kg peso corporal)	
		Media Geométrica	90 % IC†

9539



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 de dos compartimentos

Beriplex se distribuye y se metaboliza en el organismo de la misma manera que los factores de coagulación endógenos II, VII, IX y X.

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

Estudio en la reversión de la hemorragia grave aguda en tratamiento con antagonistas de la vitamina K:
La media de la recuperación in vivo (IVR) se calculó en 98 sujetos que recibieron Beriplex para el tratamiento de la hemorragia durante tratamiento con antagonista de la vitamina K. Las respuestas de IVR incrementales oscilaron entre el 0,016 UI / ml para el Factor VII y 0.019 UI / ml de Proteína C.

Estudio para la reversión de la hemorragia grave aguda o en la profilaxis perioperatoria de hemorragias por tratamiento con antagonistas de vitamina K:

Se calculó la media de la recuperación in vivo (IVR) en 43 sujetos que recibieron Beriplex para el tratamiento de la hemorragia o la profilaxis perioperatoria de las hemorragias durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K. La administración intravenosa de 1 UI / kg de Beriplex aumentó los niveles plasmáticos de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K que van 0,013-0,023 UI / ml.

Posología y método de administración

Posología

A continuación se dan pautas de dosificación generales. El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de trastornos de la coagulación. La dosis y la duración de la terapia de sustitución dependen de la indicación para el tratamiento, la gravedad del trastorno, de la localización y extensión de la hemorragia y del estado clínico del paciente.

La cantidad y la frecuencia de administración deben calcularse sobre una base individual del paciente. Los intervalos de dosificación deben adaptarse a las diferentes vidas medias circulantes de los respectivos factores de coagulación del complejo de protrombina (ver propiedades farmacocinéticas). Los requisitos de dosificación individuales sólo pueden ser identificados sobre la base de las determinaciones periódicas de los niveles de plasma individuales de los factores de coagulación de interés, o en las pruebas globales de los niveles del complejo de protrombina (RIN, test de Quick), y un control continuo de la condición clínica del paciente.

CS

Fernando E. Baraza
Directo Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 13041 MP 17392

4 (14)

9539



En caso de intervenciones quirúrgicas mayores, el seguimiento estricto del tratamiento sustitutivo mediante pruebas de ensayos de coagulación es esencial (ensayos específicos de factores de la coagulación y / o pruebas globales para los niveles del complejo de protrombina).

Hemorragia y profilaxis perioperatoria de hemorragias durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

La dosis dependerá de la RIN antes del tratamiento y el RIN objetivo. El RIN de pre-tratamiento se debe medir lo más cerca posible del momento de la dosificación con el fin de calcular la dosis apropiada de Beriplex. En la siguiente tabla se muestran las dosis aproximadas (ml / kg de peso corporal del producto reconstituido y UI de Factor IX / kg de peso corporal) que se requieren para normalizar el RIN (por ejemplo, $\leq 1,3$) en diferentes niveles iniciales de RIN.

RIN pre tratamiento	2.0 – 3.9	4.0 – 6.0	> 6.0
Dosis aproximada (ml/kg de peso corporal)	1	1.4	2
Dosis aproximada UI (Factor IX)/kg de peso corporal	25	35	50

La dosis se basa en el peso corporal hasta, pero no superior a 100 kg. Por lo tanto, para los pacientes que pesen más de 100 kg la dosis máxima única (UI de Factor IX), no debe exceder 2.500 UI para un RIN de 2,0 - 3,9; 3.500 UI para un RIN de 4,0 - 6,0 y 5.000 UI para un RIN de > 6.0.

La corrección de la deficiencia de la hemostasia inducida por antagonistas de vitamina K se alcanza a más tardar 30 minutos después de la inyección. La administración simultánea de vitamina K se debe considerar en los pacientes que recibieron Beriplex de reposición urgente de los antagonistas de la vitamina K ya que la vitamina K por lo general entra en vigor dentro de 4-6 horas. La dosificación repetida con Beriplex para pacientes que requieren tratamiento urgente de reversión de antagonistas de la vitamina K no está respaldada por los datos clínicos y por lo tanto no se recomienda.

Estas recomendaciones se basan en los datos de los estudios clínicos con un número limitado de sujetos. La recuperación y la duración del efecto puede variar, por lo tanto, el seguimiento de RIN durante el tratamiento es obligatorio.

Hemorragias y profilaxis perioperatoria en la deficiencia congénita de cualquiera de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, cuando los productos específicos de factores de la coagulación no están disponibles.

El cálculo de la dosis necesaria de concentrado de complejo de protrombina se basa en datos de estudios clínicos:

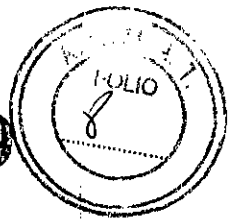
- se puede esperar que 1 UI de factor IX por kg de peso corporal eleve la actividad de factor IX en plasma en un 1,3% (0.013 UI / ml) de la normalidad
- 1 UI de factor VII por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática de factor VII en un 1,7% (0.017 UI / ml) de la normalidad

CA

5 (14)

Fernando E. Beraza
 Director Técnico
 CSL Behring S.A.
 MN. 13031 MP 17392

9539



- 1 UI de factor II por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor II en un 1,9% (0.019 UI / ml) de la normalidad
- 1 UI de factor X por kg de peso corporal aumenta la actividad plasmática del factor X en un 1,9% (0.019 UI / ml) de la normalidad.

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

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

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

La dosis requerida se determina utilizando la siguiente fórmula:

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

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

Tener en cuenta que el cálculo se basa en los datos de los pacientes que reciben antagonistas de la vitamina K. Un cálculo basado en los datos de sujetos sanos proporcionaría una estimación inferior de la dosis requerida.

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

Se encuentra disponible información específica del producto a partir de estudios clínicos en voluntarios sanos (N = 15), para la reversión de la hemorragia grave aguda o en la profilaxis perioperatoria de hemorragias por tratamiento con antagonistas de vitamina K (N = 98, N = 43) (Ver Propiedades farmacocinéticas).

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Beriplex en niños y adolescentes aún no ha sido establecida en estudios clínicos controlados (ver sección Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

Pacientes de edad avanzada

La posología y forma de administración en las personas de edad avanzada (> 65 años) es equivalente a las recomendaciones generales.

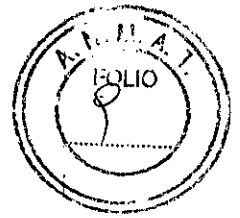
Forma de administración

La solución reconstituida debe administrarse por vía intravenosa (no más de 3 UI / kg / minuto, máx. 210 UI / minuto, aproximadamente 8 ml / minuto).

6 (14)

Fernando E. Peraza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 13031 MP 17592

9539



Instrucciones generales

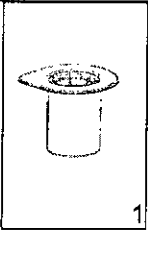
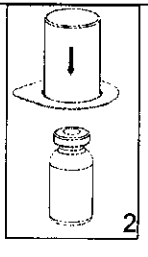
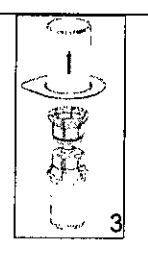
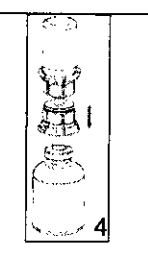
La solución debe ser transparente o ligeramente opalescente. Después de la filtración / extracción (véase más adelante) el producto reconstituido debe ser inspeccionado visualmente para detectar partículas y decoloración antes de su administración.

- No utilice soluciones turbias o que tengan depósitos.

- La reconstitución y la extracción deben llevarse a cabo en condiciones asépticas.

Reconstitución

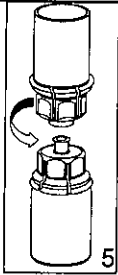
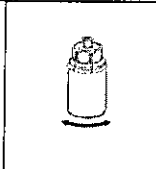
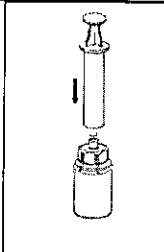
Llevar el disolvente a temperatura ambiente. Asegúrese de retirar las tapas de los viales del producto y disolvente y de tratar los tapones con una solución antiséptica y dejarlos secar antes de abrir el paquete del Mix2Vial.

 <p>1</p>	<p>1. Abra el embalaje del Mix2Vial despegando la tapa. ¡No extraiga el Mix2Vial de su embalaje blíster!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Coloque el vial de disolvente sobre una superficie plana y limpia y sujételo con firmeza. Tome el Mix2Vial junto con su embalaje blíster y empuje el perforador del extremo del adaptador azul en línea recta hacia abajo a través del tapón del vial de disolvente.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Retire cuidadosamente el embalaje blíster del equipo Mix2Vial sujetándolo por el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que sólo retira el embalaje blíster y no el equipo Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Coloque el vial de producto sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial de disolvente con el equipo Mix2Vial acoplado y empuje el perforador del extremo del adaptador transparente en línea recta hacia abajo a través del tapón del vial de producto. El disolvente fluirá automáticamente hacia el interior del vial de producto.</p>

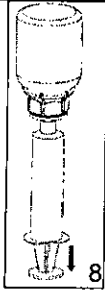
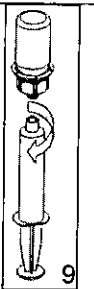
ca

7 (14)

Fernando E. Borja
Director Técnico
CSL Behring S.A
MN. 13031 MP 17392

 <p>5</p>	<p>5. Agarre con una mano el lado del equipo Mix2Vial correspondiente al producto y con la otra el lado del disolvente y desenrosque en el sentido contrario a las agujas del reloj el equipo cuidadosamente en dos piezas. Deseche el vial de disolvente con el adaptador azul del Mix2Vial acoplado.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Mueva suavemente en círculos el vial de producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Introduzca aire en una jeringa estéril vacía. Con el vial de producto en posición vertical, conecte la jeringa al sistema Luer Lock del Mix2Vial enroscando en el sentido de las agujas del reloj. Inyecte aire en el vial de producto.</p>

Extracción y aplicación:

 <p>8</p>	<p>8. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema de arriba abajo, y extraiga la solución a la jeringa tirando lentamente del émbolo hacia atrás.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, sujete firmemente el cuerpo de la misma (con el émbolo mirando hacia abajo en todo momento) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscando en el sentido contrario a las agujas del reloj.</p>

9539



Se tiene que tener cuidado de que no entre sangre en la jeringa llena con el producto, ya que hay un riesgo de que la sangre pueda coagular en la jeringa y por lo tanto, los coágulos de fibrina se administran al paciente.

En caso de que se requiera más de un vial de Beriplex, es posible agrupar varios frascos de Beriplex para una sola infusión a través de un dispositivo de infusión disponible comercialmente.

La solución Beriplex no debe ser diluida.

La solución reconstituida debe ser administrado por una línea de inyección / infusión separada por inyección intravenosa lenta, a una velocidad no superior a 3 UI / kg / min, max. 210 UI / minuto, aproximadamente 8 ml / minuto.

Cualquier material de desecho o los medicamentos no utilizados deben eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (Ver fórmula cualicuantitativa).

En el caso de la coagulación intravascular diseminada, las preparaciones de complejo de protrombina sólo pueden aplicarse después de la finalización del estado de consumo.

Historia conocida de trombocitopenia inducida por heparina.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se debe buscar el consejo de un especialista con experiencia en el manejo de trastornos de la coagulación.

En pacientes con deficiencia adquirida de los factores de coagulación dependientes de vitamina K (por ejemplo, como la inducida por el tratamiento de antagonistas de la vitamina K), Beriplex debe ser utilizado solamente cuando es necesario la corrección rápida de los niveles del complejo de protrombina, tales como las hemorragias importantes o cirugía de emergencia. En otros casos, la reducción de la dosis del antagonista de la vitamina K y / o la administración de vitamina K es por lo general suficiente.

Los pacientes que reciben un antagonista de la vitamina K pueden tener un estado hipercoagulable subyacente y la infusión de complejo de protrombina humana puede exacerbarlo.

En la deficiencia congénita de cualquiera de los factores dependientes de vitamina K, se deben utilizar los productos específicos de factores de coagulación cuando estén disponibles.

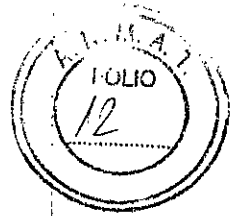
Si se producen reacciones alérgicas o de tipo anafiláctico, la administración de Beriplex tiene que detenerse de inmediato (por ejemplo, discontinuar la inyección) y un tratamiento adecuado tiene que ser iniciado. Las medidas terapéuticas dependen del tipo y la gravedad del efecto indeseable. Los estándares médicos actuales para el tratamiento de shock, deben ser respetados.

CS

Fernando E. Beraza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 13031 MP 17592

9 (14)

9539



Hay un riesgo de trombosis o coagulación intravascular diseminada cuando los pacientes, ya sea con deficiencia congénita o adquirida, se tratan con complejo de protrombina humana, en particular con dosis repetidas. El riesgo puede ser mayor en el tratamiento de la deficiencia de factor VII aislado, ya que los otros factores de coagulación dependientes de vitamina K, con vidas medias más prolongadas, se pueden acumular a niveles considerablemente más altos de lo normal. Los pacientes que recibieron el complejo de protrombina humana deben ser observados de cerca en busca de signos o síntomas de coagulación intravascular diseminada o trombosis.

Debido al riesgo de complicaciones tromboembólicas, se debe monitorear de cerca cuando se administre Beriplex a los pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria o infarto de miocardio, a los pacientes con enfermedad hepática, a pacientes durante o después de una operación, a los recién nacidos, a pacientes con riesgo de fenómenos tromboembólicos o coagulación intravascular diseminada o deficiencia del inhibidor simultánea. En cada una de estas situaciones, el beneficio potencial del tratamiento con Beriplex debe ser sopesado frente al riesgo potencial de este tipo de complicaciones.

En pacientes con coagulación intravascular diseminada, puede, bajo ciertas circunstancias, ser necesaria la sustitución de los factores de coagulación del complejo de protrombina. Esta sustitución puede, sin embargo, sólo ser llevada a cabo después de la finalización del estado de consumo (por ejemplo, mediante el tratamiento de la causa subyacente, la normalización persistente del nivel de antitrombina III).

La reversión de antagonistas de la vitamina K expone a los pacientes al riesgo tromboembólico de la enfermedad subyacente. La reanudación de la anticoagulación debe ser cuidadosamente considerada tan pronto como sea posible.

Las reacciones adversas pueden incluir el desarrollo de trombocitopenia inducida por heparina, tipo II (HIT, tipo II). Los signos característicos de HIT son una caída en el recuento de plaquetas > 50 por ciento y / o la aparición de nuevos o inexplicables complicaciones tromboembólicas durante el tratamiento con heparina. El inicio es típicamente de 4 a 14 días después de la iniciación de la terapia con heparina pero puede ocurrir dentro de 10 horas en pacientes recientemente expuestos a la heparina (dentro de los últimos 100 días).

Se ha informado en casos individuales síndrome nefrótico después de intentar la inducción de la tolerancia inmune en pacientes con hemofilia B con inhibidores de factor IX y antecedentes de reacciones alérgicas.

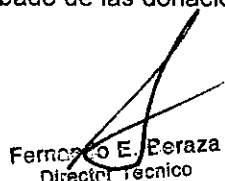
No hay datos disponibles sobre el uso de Beriplex en caso de hemorragia perinatal debido a la deficiencia de vitamina K en recién nacidos.

Beriplex contiene hasta 343 mg de sodio (aproximadamente 15 mmol) por 100 ml. Debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

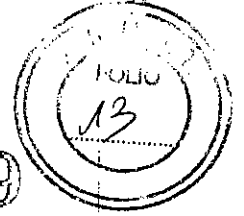
Seguridad viral

Las medidas estándar para prevenir infecciones resultantes del uso de medicamentos derivados de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, el cribado de las donaciones individuales y

10 (14)


Fernando E. Beraza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 13031 MP 17392

9539



los bancos de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de etapas de fabricación eficaces para la inactivación / eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto se aplica también a los virus desconocidos o emergentes y otros patógenos.

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

Vacunación apropiada (hepatitis A y B) se debe considerar para los pacientes que reciben en forma regular / repetida productos del complejo de protrombina derivados del plasma humano.

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Productos de 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 realicen pruebas de coagulación que son sensibles a la heparina en pacientes que reciben altas dosis de complejo de protrombina humana, debe tenerse en cuenta la heparina como un constituyente del producto administrado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo y lactancia

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

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

Fertilidad

No hay datos de fertilidad disponibles.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

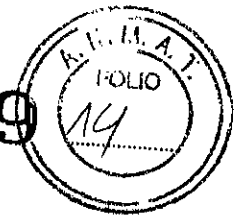
No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Ch

Fernando E. Cereza
Dirección Técnica
CSL Behring S.A.
MN. 13031 MP 17392



Se observaron poco frecuentemente reacciones alérgicas o de tipo anafiláctica, incluyendo reacciones anafilácticas graves (ver Advertencias y Precauciones especiales de empleo).

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

Comúnmente se ha observado aumento de la temperatura corporal.

Existe el riesgo de episodios tromboembólicos luego de la administración de complejo de protrombina humano (Ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

Lista de reacciones adversas de Beriplex

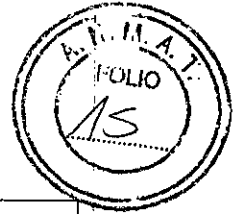
Las siguientes reacciones adversas se basan en datos de ensayos clínicos, experiencia post-comercialización, así como la literatura científica.

La tabla presentada a continuación es de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA (SOC y Nivel Término Preferido). Las frecuencias se han basado en datos de ensayos clínicos, de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$); raros ($\geq 1/10000$ a $<1/1000$); muy raras ($<1/10000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos vasculares y de otros sistemas	Eventos Tromboembolicos *	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del Sistema linfático	Coagulación intravascular diseminada	Frecuencia no conocida
Trastornos del Sistema inmune	Hipersensibilidad o reacciones alérgicas	Poco frecuentes
	Reacciones anafilácticas incluyendo shock anafiláctico	Frecuencia no conocida
	Desarrollo de anticuerpos	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Jaqueca	Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de	Temperatura corporal elevada	Frecuentes

CS

9539



administración.		
-----------------	--	--

* incluyendo casos con desenlace fatal

Para la seguridad en relación a los agentes transmisibles ver Precauciones y advertencias.

Población pediátrica

No hay datos disponibles en relación al uso de Beriplex en la población pediátrica.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen sobre cualquier sospecha de reacción adversa.

Sobredosificación

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, 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

Precauciones especiales de conservación

No almacenar por encima de 25 ° C.

No congelar.

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

La estabilidad físico-química ha sido demostrada durante 24 horas a temperatura ambiente (máx. 25 ° C). Sin embargo, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Incompatibilidades

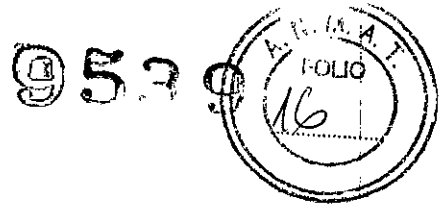
Beriplex no debe mezclarse con otros medicamentos.

Presentaciones:

BERIPLEX P/N 250 UI: 1 Frasco ampolla con sustancia liofilizada para inyectable
1 Frasco ampolla con 10 ml de disolvente

CSL

Fernando E. Ceraza
Director Técnico
CSL Behring S.A.
MN. 13031 MP 17392



1 equipo de transferencia descartable 20/20
BERIPLEX P/N 500 UI: 1 Frasco ampolla con sustancia liofilizada para inyectable
1 Frasco ampolla con 20 ml de disolvente
1 equipo de transferencia descartable 20/20

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 49900

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

Importado por:
CSL Behring SA
Fray Justo Sarmiento 2350, Olivos, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Fernando E. Beraza, Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: Abril 2014

Fernando E. Beraza
Director Técnico
CSL Behring SA
MN. 13031 MP. 1.032