

**Beriplex® P/N**

concentrado de complexo protrombínico

**APRESENTAÇÃO**

**Beriplex® P/N 500 UI:** embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de concentrado de complexo protrombínico em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 20 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro.

**Beriplex® P/N 1000 UI:** embalagem com 1 frasco-ampola com 1000 UI de concentrado de complexo protrombínico em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 40 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro.

**VIA INTRAVENOSA**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Princípios ativos	Conteúdo após reconstituição (UI / ml)	Beriplex® P/N 500 UI Conteúdo por frasco (UI)	Beriplex® P/N 1000 UI Conteúdo por frasco (UI)
Fator II de coagulação	20 – 48	400 – 960	800 – 1.920
Fator VII de coagulação	10 – 25	200 – 500	400 – 1.000
Fator IX de coagulação	20 – 31	400 – 620	800 – 1.240
Fator X de coagulação	22 – 60	440 – 1.200	880 – 2.400
Proteína C	15 – 45	300 – 900	600 – 1.800
Proteína S	12 – 38	240 – 760	480 – 1.520

O teor de proteína total é de 6 - 14 mg/mL de solução reconstituída.

A atividade específica do fator IX de coagulação é de 2,5 UI/mg de proteína total.

As atividades de todos os fatores de coagulação, bem como das proteínas C e S (antígeno) foram testadas de acordo com os padrões internacionais atuais válidos da OMS.

Excipientes: heparina, albumina humana, antitrombina III, cloreto de sódio, citrato de sódio e ácido clorídrico ou hidróxido de sódio (em pequenas quantidades para ajuste de pH).

Diluyente: água para injetáveis.

Os componentes da embalagem primária (frasco-ampola, tampa de borracha, lacre), bem como os itens do kit de transferência, não contêm látex.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

- Tratamento e profilaxia perioperatória de hemorragias na deficiência adquirida de fatores de coagulação do complexo protrombínico, tais como a deficiência causada pelo tratamento com antagonistas da vitamina K, ou em caso de superdose de antagonistas da vitamina K, quando uma correção rápida da deficiência for necessária.
- Tratamento e profilaxia perioperatória de hemorragias na deficiência congênita de qualquer um dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K, quando produtos de fator de coagulação purificados específicos não estão disponíveis.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

**Beriplex® P/N** é uma terapia de substituição. A eficácia do produto está baseada na adequada reposição dos fatores de coagulação ausentes, levando à normalização da coagulação. Mais de uma década de experiência clínica e os resultados de uma gama de estudos clínicos têm demonstrado que infusões intravenosas de **Beriplex® P/N** são geralmente bem toleradas por pacientes adultos com deficiências adquiridas ou congênitas dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K.

**Beriplex® P/N** proporcionou uma normalização rápida e sustentada de INRs (Índice Internacional Normalizado) e controle de hemorragias em pacientes adultos que participaram de vários estudos clínicos prospectivos.<sup>1</sup>

Em um estudo de fase IIIb, multicêntrico, aberto, 202 pacientes não cirúrgicos foram randomizados para receberem **Beriplex® P/N** (n=98) ou plasma (n=104).

A hemostasia efetiva (um dos desfechos primários) foi observada em 72,4% dos pacientes tratados com **Beriplex® P/N** e 65,4% nos tratados com plasma, demonstrando não-inferioridade entre os grupos (diferença, 7,1% [IC 95%: -5,8 a 19,9]).

Uma rápida redução do INR para  $\leq 1,3$  (desfecho de eficácia co-primário) foi obtida em 62,2% recebendo **Beriplex® P/N** vs. 9,6% recebendo plasma, demonstrando superioridade do **Beriplex® P/N** (diferença 52,6% [IC95%:39,4 a 65,9]).

Os fatores de coagulação avaliados foram maiores com **Beriplex® P/N** do que com o plasma de 0,5 a 3 horas após o início da infusão ( $P < 0,02$ ). Os perfis de segurança (eventos adversos, eventos adversos sérios, eventos tromboembólicos e mortes) foram similares entre os grupos.<sup>2</sup>

Em outro estudo clínico multicêntrico, randomizado, aberto, que utilizou desfechos similares, 168 pacientes com idade  $\geq 18$  anos necessitando rápida recuperação de antagonista da vitamina K antes de uma cirurgia urgente ou procedimento invasivo foram tratados de forma aleatória (em uma relação de 1:1) com vitamina K concomitante com uma dose única de **Beriplex® P/N** (n=87) ou de plasma (n=81) em uma relação 1:1 (população ITT).

**Beriplex® P/N** demonstrou tanto não-inferioridade como superioridade quando comparado ao plasma em ambos desfechos primários: hemostasia efetiva (desfecho de eficácia primário) foi alcançada em 89,7% dos pacientes tratados com **Beriplex® P/N**, vs. 75,3% dos pacientes tratados com plasma (diferença de 14,3%, com intervalo de confiança de 2,8 a 25,8); uma rápida redução do INR para  $\leq 1,3$  (desfecho de eficácia co-primário) foi alcançada em 55,2% dos pacientes tratados com **Beriplex® P/N** vs. 9,9% dos pacientes tratados com plasma (diferença de 45,3%, com intervalo de confiança de 31,9 a 56,4). O perfil de segurança de **Beriplex® P/N** (eventos adversos, eventos adversos sérios, eventos tromboembólicos e morte) foi similar entre os grupos.<sup>3</sup>

### Referências Bibliográficas

1. Scott LJ. Prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N). *Drugs* 2009;69(14):1977-84.
2. Sarode R, Milling TJ Jr, Refaai MA, et al. Efficacy and safety of a 4-factor prothrombin complex concentrate in patients on vitamin K antagonists presenting with major bleeding: a randomized, plasma-controlled, phase IIIb study. *Circulation* 2013;128(11):1234-43.
3. Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet* 2015; pii: S0140-6736(14)61685-8.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

Os fatores de coagulação II, VII, IX e X, que são sintetizados no fígado com a ajuda da vitamina K, são comumente chamados de complexo protrombínico. Além dos fatores de coagulação, **Beriplex® P/N** contém proteína C e proteína S, inibidores da coagulação dependentes da vitamina K.

O fator VII de coagulação é o zimogênio do fator VIIa serino-protease ativo, pelo qual a via

extrínseca da coagulação sanguínea é iniciada. O complexo fator de tromboplastina tecidual-fator VIIa ativa os fatores de coagulação IX e X, de modo que os fatores de coagulação IXa e Xa são formados. Com a ativação posterior da cascata de coagulação, a protrombina (fator II de coagulação) é ativada e transformada em trombina. Pela ação da trombina, o fibrinogênio é convertido em fibrina, que resulta na formação de coágulos. A geração normal de trombina também é de vital importância para a função plaquetária, como parte da hemostasia primária.

A deficiência grave isolada do fator VII de coagulação leva à formação reduzida de trombina e a uma tendência a hemorragia devido à formação prejudicada de fibrina e comprometimento da hemostasia primária. A deficiência isolada do fator IX de coagulação é uma das hemofilias clássicas (hemofilia B). A deficiência isolada do fator II de coagulação ou fator X de coagulação é muito rara, mas na forma grave causa uma tendência a hemorragia semelhante àquela observada na hemofilia clássica.

Os outros componentes, os inibidores da coagulação, proteína C e proteína S, também são sintetizados no fígado. A atividade biológica da proteína C é reforçada pelo cofator da proteína S.

A proteína C ativada inibe a coagulação pela inativação dos fatores de coagulação Va e VIIIa. A proteína S como cofator da proteína C auxilia a inativação da coagulação. A deficiência de proteína C está associada com um risco aumentado de trombose.

A deficiência adquirida de fatores de coagulação dependentes de vitamina K ocorre durante o tratamento com antagonistas da vitamina K. Se a deficiência torna-se grave, o resultado é uma tendência hemorrágica grave, caracterizada por hemorragia retroperitoneal ou cerebral, ao invés de hemorragia muscular e articular. A insuficiência hepática grave também resulta em níveis significativamente reduzidos de fatores de coagulação dependentes de vitamina K e em uma tendência a hemorragia clinicamente relevante. No entanto, isto é muitas vezes complexo devido à presença simultânea de baixa coagulação intravascular, baixos níveis de plaquetas, deficiência de inibidores da coagulação e distúrbios da fibrinólise.

A administração do complexo protrombínico humano determina um aumento dos níveis plasmáticos dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K e pode corrigir temporariamente o defeito de coagulação dos pacientes com deficiência de um ou vários desses fatores.

### Propriedades farmacocinéticas

Dados farmacocinéticos e “in vivo” foram obtidos em um estudo com voluntários sadios (N = 15) e em dois estudos de reversão do tratamento com antagonista de vitamina K para tratamento de hemorragia aguda importante ou profilaxia perioperatória de hemorragia (N = 98, N = 43). Estudo em voluntários sadios:

Quinze voluntários sadios receberam 50 UI/kg de **Beriplex® P/N**. O IVR (recuperação “in vivo”) é o aumento dos níveis de fator mensuráveis no plasma (UI/mL) que pode ser esperado após uma infusão de fatores (UI/kg) administrados como uma dose de **Beriplex® P/N**. Foram avaliados os aumentos de IVRs para os fatores II, VII, IX, X e para as proteínas C e S. Todos os níveis máximos de componente ocorreram dentro do intervalo de tempo de 3 horas. Os IVRs médios variaram entre 0,016 UI/mL para o fator IX e 0,028 para a proteína C. A mediana das meias-vidas plasmáticas e os aumentos de IVR são indicados como segue:

Parâmetro	Mediana das meias-vidas plasmáticas (horas)	Intervalo (horas)	Aumento de IVR (UI/mL por UI/kg PC***)	
			Média geométrica	90% IC**
fator II de coagulação	60	25 - 135	0,022	0,020-0,023
fator VII de coagulação	4	2 - 9	0,024	0,023-0,026
fator IX de coagulação	17	10 - 127 *	0,016	0,014-0,018

fator X de coagulação	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

\* Meia-vida terminal; modelo de dois compartimentos

\*\* Intervalo de Confiança

\*\*\* Peso Corporal

**Beriplex® P/N** é distribuído e metabolizado no organismo da mesma forma que os fatores endógenos de coagulação II, VII, IX e X.

A administração intravenosa permite que a preparação fique disponível imediatamente.

A biodisponibilidade é proporcional à dose administrada.

Estudo de reversão de tratamento com antagonista de vitamina K para hemorragia aguda importante:

A recuperação média “in vivo” (IVR) foi calculada em 98 indivíduos que receberam **Beriplex® P/N** para tratamento de hemorragia durante o tratamento com antagonista de vitamina K. As respostas de aumentos de IVR variaram entre 0,016 UI/mL para o fator VII e 0,019 UI/mL para a proteína C.

Estudo de reversão do tratamento com antagonista de vitamina K para hemorragia aguda importante ou profilaxia perioperatória de hemorragia:

A recuperação média “in vivo” (IVR) foi calculada em 43 indivíduos que receberam **Beriplex® P/N** para tratamento de hemorragia ou profilaxia perioperatória de hemorragia durante o tratamento com antagonista de vitamina K. A administração intravenosa de 1 UI/kg de **Beriplex® P/N** aumentou os níveis plasmáticos de fatores de coagulação dependentes da vitamina K variando de 0,013 a 0,023 UI/mL.

#### Propriedades toxicológicas

**Beriplex® P/N** contém como componentes ativos os fatores do complexo protrombínico (fatores de coagulação II, VII, IX e X). Estes são derivados do plasma humano e agem como constituintes endógenos do plasma.

Estudos de toxicidade de dose única, com o produto predecessor pasteurizado, mas não nanofiltrado, apresentaram toxicidade moderada em camundongos após administração de 200 UI/kg, a dose mais elevada testada. Uma dose única intravenosa do produto pasteurizado e nanofiltrado de até 100 UI/kg foi tolerada em ratos. Estudos pré-clínicos com aplicações de dose repetida (toxicidade crônica, carcinogenicidade e toxicidade reprodutiva) não podem ser razoavelmente realizados em modelos animais convencionais, devido ao desenvolvimento de anticorpos após a aplicação de proteínas heterólogas humanas.

A tolerância local após administração intravenosa de **Beriplex® P/N** foi demonstrada em coelhos. Um estudo de neoantigenicidade com coelhos não mostrou nenhuma indicação de geração de um neopítipo devido ao processo de pasteurização.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos componentes do produto.

No caso de coagulação intravascular disseminada, as preparações de complexo protrombínico somente podem ser aplicadas após o término do estado consumptivo.

História conhecida de trombocitopenia induzida por heparina.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A terapia deve ser acompanhada por um especialista com experiência no tratamento de distúrbios de coagulação.

Em pacientes com deficiência adquirida de fatores de coagulação dependentes de vitamina K (por exemplo, deficiência induzida pelo tratamento com antagonistas da vitamina K), **Beriplex® P/N** somente deve ser utilizado quando uma rápida correção dos níveis do complexo protrombínico for necessária, tal como hemorragias maiores ou cirurgia de emergência. Em

outros casos, a redução da dose de antagonista da vitamina K e / ou a administração de vitamina K é geralmente suficiente.

Os pacientes em tratamento com um antagonista da vitamina K podem apresentar um estado hipercoagulável subjacente e a infusão do complexo protrombínico humano pode levar ao agravamento.

Na deficiência congênita de qualquer um dos fatores dependentes da vitamina K, deve-se utilizar, quando disponível, produtos contendo fatores de coagulação específicos.

Se reações do tipo alérgica ou anafilática ocorrerem, a administração de **Beriplex® P/N** deve ser interrompida imediatamente (por exemplo, descontinuar a injeção) e um tratamento adequado deve ser iniciado. Medidas terapêuticas dependem do tipo e da gravidade dos efeitos indesejáveis. Os padrões médicos atuais para o tratamento de choque devem ser observados.

Há um risco de trombose ou coagulação intravascular disseminada quando os pacientes, com qualquer deficiência congênita ou adquirida, são tratados com complexo protrombínico humano particularmente com doses repetidas. O risco pode ser maior no tratamento da deficiência isolada do fator de coagulação VII, uma vez que os outros fatores de coagulação dependentes de vitamina K, com meias-vidas longas, podem se acumular em níveis consideravelmente mais elevados do que o normal. Os pacientes em tratamento com complexo protrombínico humano devem ser observados cuidadosamente quanto aos sinais ou sintomas de coagulação intravascular disseminada ou trombose.

Devido ao risco de complicações tromboembólicas, um acompanhamento minucioso deve ser realizado quando se administra **Beriplex® P/N** em pacientes com histórico de doença coronariana ou infarto do miocárdio, em pacientes com doença hepática, em pacientes no peri ou pós-operatório, em recém-nascidos ou pacientes sob risco de eventos tromboembólicos ou coagulação intravascular disseminada ou deficiência de inibidor simultânea. Em cada uma destas situações, o benefício potencial do tratamento com **Beriplex® P/N** deve ser ponderado contra o potencial risco de tais complicações.

Em pacientes com coagulação intravascular disseminada pode, sob certas circunstâncias, ser necessária a substituição dos fatores de coagulação do complexo protrombínico. Esta substituição pode, no entanto, somente ser realizada após o término do estado consumptivo (por exemplo, tratamento da causa subjacente, normalização persistente do nível de antitrombina III).

A reversão de antagonistas da vitamina K expõe os pacientes ao risco tromboembólico da doença subjacente. O reinício da anticoagulação deve ser cuidadosamente considerado o mais breve possível.

Reações indesejáveis podem incluir o desenvolvimento de trombocitopenia induzida por heparina, tipo II (TIH, tipo II). Os sinais característicos da TIH são uma queda na contagem de plaquetas > 50% e / ou a ocorrência de novas ou inexplicáveis complicações tromboembólicas durante o tratamento com heparina. O início é tipicamente de 4 a 14 dias após o começo da terapia com heparina, mas pode ocorrer dentro de 10 horas em pacientes recentemente expostos (nos últimos 100 dias) à heparina.

Foi relatada síndrome nefrótica em casos isolados após tentativa de indução de tolerância imunológica em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX e história de reação alérgica.

Não existem dados disponíveis sobre o uso de **Beriplex® P/N** em caso de hemorragia perinatal devido à deficiência de vitamina K em recém-nascidos.

**Beriplex® P/N** contém até 343 mg de sódio (aproximadamente 15 mmol) por 100 mL. Isto deve ser levado em consideração no caso de pacientes com uma dieta sódica controlada.

### Segurança viral

As medidas padrão para prevenir infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção de doadores, triagem das doações individuais e mistura de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de produção eficazes na inativação / remoção de vírus. Apesar disto, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto

também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, como vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e para os vírus não-envelopados da hepatite A e parvovírus B19.

A vacinação adequada (hepatite A e B) geralmente deve ser considerada para pacientes que recebem regularmente/repetidamente produtos derivados do plasma humano.

É altamente recomendável que toda vez que **Beriplex® P/N** for administrado a um paciente, o nome e o número do lote do produto sejam registrados, de forma a manter uma ligação entre o paciente e o lote do produto.

### **Gravidez e lactação**

A segurança de **Beriplex® P/N** para uso durante a gravidez e durante a lactação não foi estabelecida. Os estudos em animais não são adequados para avaliar a segurança em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.

Portanto, **Beriplex® P/N** deve ser usado durante a gravidez e lactação somente se claramente indicado.

**Categoria B: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Fertilidade**

Não há dados disponíveis.

### **Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas**

Não foram realizados estudos sobre os efeitos na habilidade de dirigir e utilizar máquinas.

### **Doping**

**Atenção atletas: este medicamento contém albumina humana, que é considerada um agente mascarante do doping conforme lista de referência do COI.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Os produtos contendo complexo protrombínico humano neutralizam o efeito do tratamento com antagonista da vitamina K, mas não são conhecidas interações com outros medicamentos.

Na realização de testes de coagulação sensíveis à heparina em pacientes recebendo altas doses de complexo protrombínico humano, deve-se levar em conta a heparina presente no medicamento administrado.

**Beriplex® P/N** não deve ser misturado com medicamentos, diluentes ou solventes que não estejam mencionados no item **“8. Posologia E Modo De Usar”**.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente não superior a 25 °C. Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem original, a fim de protegê-lo da luz. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado.

A estabilidade físico-química após reconstituição foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (máx. 25°C). No entanto, do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente.

O produto não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físico-químicas e organolépticas**

Pó – pó branco ou com suave coloração.

Solução reconstituída - a solução reconstituída de **Beriplex® P/N** é clara ou levemente opalescente. O produto não deve ser utilizado se a solução estiver turva ou apresentar depósito de partículas.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

**POSOLOGIA**

Apenas orientações gerais sobre a dose são dadas abaixo. O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento de distúrbios de coagulação. A dose e a duração da terapia de substituição dependem da indicação do tratamento, da gravidade da doença, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do paciente.

A quantidade e a frequência de administração devem ser calculadas de modo individual para cada paciente. Os intervalos de dose devem ser adaptados às diferentes meias-vidas na circulação, dos respectivos fatores de coagulação do complexo protrombínico. Os requisitos individuais da dose somente podem ser identificados com base em determinações regulares dos níveis plasmáticos individuais dos fatores de coagulação de interesse ou em testes gerais dos níveis do complexo protrombínico (Relação Normalizada Internacional - RNI, teste rápido) e na monitorização contínua do estado clínico do paciente.

Em caso de grandes intervenções cirúrgicas, o acompanhamento preciso da terapêutica de substituição por meio de ensaios de coagulação é essencial (testes de fator de coagulação específico e/ou testes gerais para os níveis do complexo protrombínico).

**Uso em idosos**

A posologia e modo de administração em pacientes idosos (> 65 anos) são equivalentes às recomendações gerais.

**a) Tratamento e profilaxia perioperatória de hemorragias durante a terapia com antagonista da vitamina K.**

A dose vai depender da RNI antes do tratamento e da RNI pretendida. A INR pré-tratamento deve ser mensurada o mais próximo possível da administração de modo a calcular a dose apropriada de **Beriplex® P/N**. Na tabela a seguir doses aproximadas (mL/kg de peso corporal do produto reconstituído e UI de fator IX de coagulação /kg de peso corporal), necessárias para a normalização da RNI (por exemplo, ≤ 1,3) em diferentes níveis da RNI inicial são apresentadas.

INR pré-tratamento	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Dose aproximada em mL/kg de peso corporal	1	1,4	2
Dose aproximada em UI (fator IX de coagulação)/kg de peso corporal	25	35	50

A dose é baseada no peso corporal até 100 kg. Para pacientes com peso superior a 100 kg a dose única máxima (UI de fator IX), portanto, não deve ultrapassar 2500 UI de um INR de 2,0-3,9, 3500 UI de um INR de 4,0-6,0 e 5000 UI de um INR > 6,0.

A correção do distúrbio da hemostasia, induzido por antagonista da vitamina K, é geralmente alcançada em aproximadamente 30 minutos após a injeção. As administrações simultâneas de vitamina K devem ser consideradas em paciente que recebem **Beriplex® P/N** para reversão

urgente do antagonista da vitamina K, uma vez que os efeitos da vitamina K ocorrem geralmente dentro de 4 – 6 horas. A administração de doses repetidas de **Beriplex® P/N** em pacientes que requerem reversão urgente do tratamento com antagonista da vitamina K não é sustentada por dados clínicos e, portanto não é recomendada.

Estas recomendações são baseadas em dados de estudos clínicos com um número limitado de indivíduos. A recuperação e a duração do efeito podem variar, portanto a monitorização da RNI durante o tratamento é obrigatória.

**b) Hemorragias e profilaxia perioperatória na deficiência congênita de qualquer um dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, quando produtos contendo fator de coagulação específicos não estão disponíveis.**

O cálculo da dose necessária de concentrado de complexo protrombínico é baseado em dados de estudos clínicos:

- Para a dose de 1 UI de fator IX de coagulação por kg de peso corporal está prevista uma elevação da atividade do fator IX plasmático de 1,3% (0,013 UI/mL) do valor normal
- A dose de 1 UI de fator VII de coagulação por kg de peso corporal eleva a atividade do fator VII plasmático em 1,7% (0,017 UI/mL) do valor normal .
- A dose de 1 UI de fator II por kg de peso corporal eleva a atividade do fator II plasmático em 1,9% (0,019 UI/mL) do valor normal.
- A dose de 1 UI de fator X de coagulação por kg de peso corporal eleva a atividade do fator X plasmático em 1,9% (0,019 UI/mL) do valor normal .

A dose de um fator específico administrado é expressa em unidades internacionais (UI), relacionadas com o atual padrão da OMS, para cada fator. A atividade no plasma de um fator de coagulação específico é expressa em percentagem (em relação ao plasma normal) ou em Unidades Internacionais (em relação ao padrão internacional para o fator de coagulação específico).

Uma Unidade Internacional (UI) de uma atividade do fator de coagulação é equivalente à quantidade em 1 mL de plasma humano normal.

Por exemplo, o cálculo da dose necessária de fator X de coagulação é baseado na constatação de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator X de coagulação por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator X plasmático em 0,019 UI/mL.

A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

Unidades necessárias = peso corporal [kg] x aumento desejado do fator X de coagulação [UI/ml] x 53, onde 53 (mL/kg) é a recíproca da recuperação estimada.

Observe que o cálculo é baseado em dados de pacientes que receberam antagonistas da vitamina K. Um cálculo baseado em dados de indivíduos saudáveis forneceria uma estimativa mais baixa da dose necessária.

Se a recuperação individual for conhecida, esse valor deve ser utilizado para o cálculo.

Informações específicas do produto estão disponíveis a partir de estudos clínicos em voluntários sadios (N = 15), na reversão do tratamento de antagonista de vitamina K para o tratamento de hemorragia aguda importante ou profilaxia perioperatória de hemorragia (N = 98, N = 43)

## **MODO DE USAR**

### **Instruções gerais**

A solução deve ser clara ou levemente opalescente. Após a filtração/aspiração o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação. Não usar soluções turvas ou que apresentem depósito.


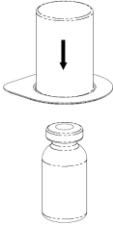
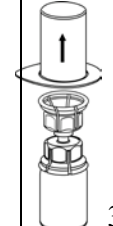
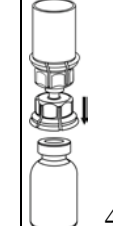
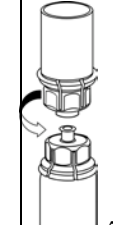

A reconstituição e aspiração do produto para a seringa devem ser realizadas sob condições assépticas.


### **Reconstituição**

Deixar o diluente atingir a temperatura ambiente. Assegurar que as tampas “flip-off” dos frascos do produto e do diluente foram retiradas, as tampas de borracha foram tratadas com





solução antisséptica e secas antes da abertura da embalagem do dispositivo de transferência “Mix2Vial”.

	 <p>1</p>	<p>1. Abra a embalagem do “Mix2Vial” retirando a tampa selo. Não remova o “Mix2Vial” da embalagem externa.</p>
	 <p>2</p>	<p>2. Coloque o frasco do diluente sobre uma superfície plana e limpa e segure o frasco firmemente. Pegue o “Mix2Vial” junto com a embalagem externa e empurre a ponta azul diretamente através da tampa de borracha do frasco do diluente.</p>
	 <p>3</p>	<p>3. Remova cuidadosamente a embalagem externa do conjunto “Mix2Vial” segurando na borda e empurrando verticalmente para cima. Assegure que somente a embalagem seja retirada e não o conjunto “Mix2Vial”.</p>
	 <p>4</p>	<p>4. Coloque o frasco do produto sobre uma superfície plana e firme. Inverta o frasco de diluente com o conjunto “Mix2Vial” conectado e empurre o adaptador transparente através da tampa de borracha do frasco do produto. O diluente irá fluir automaticamente para o frasco do produto.</p>
	 <p>5</p>	<p>5. Com uma mão segure o lado do produto do conjunto “Mix2Vial” e com a outra mão segure o lado do diluente e desconecte no sentido anti-horário o conjunto em duas partes. Descartar o frasco de diluente com o adaptador azul conectado.</p>
	 <p>6</p>	<p>6. Gire suavemente o frasco do produto até que a substância seja completamente dissolvida. Não agite.</p>

		<p>7. Puxe o ar em uma seringa vazia e estéril. Enquanto o frasco do produto estiver na posição vertical, junte a seringa ao conector do “Mix2Vial” no sentido horário. Injete o ar no frasco do produto.</p>
--	---	---

### Aspiração e aplicação

		<p>8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema de cabeça para baixo e aspire o concentrado para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás.</p>
		<p>9. Uma vez transferido o concentrado para a seringa, segure firmemente o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa para baixo) e desconecte o adaptador do “Mix2Vial” da seringa desconectando no sentido anti-horário.</p>

Cuidados devem ser tomados para que o sangue não entre na seringa com o produto, pois há risco do sangue coagular na seringa e ocorrer a administração de coágulos de fibrina ao paciente.

No caso de mais de um frasco de **Beriplex® P/N** ser necessário, é possível reunir vários frascos para uma única aplicação através de um dispositivo de infusão comercialmente disponível. A solução de **Beriplex® P/N** não deve ser diluída.

A solução reconstituída deve ser administrada por via intravenosa através de injeção lenta a uma taxa que não exceda 3 UI/kg/min., máx. 210 UI/min, aproximadamente 8 mL/min.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser eliminado em conformidade com os requisitos locais.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

As reações alérgicas, ou do tipo anafilática foram raramente observadas, incluindo reações anafiláticas graves. Ver item “5. Advertências E Precauções”.

A terapia de substituição pode levar à formação de anticorpos circulantes que inibem um ou mais dos fatores do complexo protrombínico humano. Se esses inibidores ocorrerem, esta condição irá manifestar-se como uma má resposta clínica. Nesses casos, recomenda-se entrar em contato com um centro de hemofilia especializado, para orientação. Reações anafiláticas foram observadas em pacientes com anticorpos contra fatores contidos no **Beriplex® P/N**.

Aumento da temperatura corporal foi comumente observado.

Existe o risco de episódios tromboembólicos após a administração do complexo protrombínico humano (ver item “5. Advertências E Precauções”).

**Lista tabulada das reações adversas de Beriplex® P/N**

As reações adversas seguintes estão baseadas em dados de estudos clínicos, na experiência pós-comercialização, bem como na literatura científica.

A tabela apresentada a seguir está de acordo com a classificação de sistemas de órgãos MedDRA (CSO e Nível Termo Preferencial). As frequências foram baseadas em dados de ensaios clínicos, de acordo com a seguinte convenção: muito comum ( $\geq 1 / 10$ ); comum ( $\geq 1 / 100$  a  $< 1 / 10$ ); incomum ( $\geq 1 / 1.000$  a  $< 1 / 100$ ); raro ( $\geq 1 / 10.000$  a  $< 1 / 1.000$ ); muito raro ( $< 1 / 10.000$ ) ou não conhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

<b>Classificação Padrão de Sistemas de Órgãos (CSO) MedDRA</b>	<b>Reações Adversas por termo preferencial</b>	<b>Frequência</b>
Distúrbios Vasculares e outras CSOs	Eventos tromboembólicos*	comum
Distúrbios do Sistema Nervoso	Dor de cabeça	comum
Distúrbios Gerais e condições no local da administração	Aumento da temperatura corporal	comum
Distúrbios do Sistema Imunológico	Reações de hipersensibilidade ou alérgicas	incomum
	Reações anafiláticas incluindo choque anafilático	não conhecida
	Desenvolvimento de anticorpos	não conhecida
Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático	Coagulação intravascular disseminada	não conhecida

\* incluindo casos com desfecho fatal

Para informações acerca da segurança viral, ver item “5. Advertências E Precauções”.

**População pediátrica**

Não há dados disponíveis sobre o uso de Beriplex® P/N na população pediátrica.

**Relatos de suspeitas de reações adversas**

Relatos de suspeitas de reações adversas após a aprovação do medicamento são importantes. Eles permitem o monitoramento contínuo da relação risco/benefício do medicamento. Os profissionais de saúde são solicitados a relatar quaisquer suspeitas de reações adversas.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

**10. SUPERDOSE**

Para evitar uma superdose é aconselhável monitorar regularmente o estado da coagulação durante o tratamento, uma vez que o uso de doses altas de concentrado de complexo protrombínico tem sido associado com ocorrência de infarto do miocárdio, coagulação intravascular disseminada, trombose venosa e embolia pulmonar. No caso de superdose, o risco de complicações tromboembólicas ou coagulação intravascular disseminada é aumentado em pacientes sob risco de sofrer estas complicações.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

**DIZERES LEGAIS**

MS 1.0151.0117

Farm. Resp.: Cristina J. Nakai

CRF-SP 14.848

Fabricado por: **CSL Behring GmbH**

Marburg – Alemanha

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**

Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32

CEP 04547-004 – São Paulo – SP

CNPJ: 62.969.589/0001-98



**USO RESTRITO A HOSPITAIS  
VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**CCDS\_01.04.14\_V5**



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 26/11/2020.

## HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do excipiente	Assunto	Data do expediente	Nº do excipiente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/01/15	0057348/15-5	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula	11/06/13	0462042/13-9	7162 – MEDICAME NTOS E INSUMOS FARMACÊU TICOS – (Alteração de AFE) de IMPORTADO RA do produto – ENDEREÇO DA SEDE	21/07/14	Dizeres legais	VP/VPS	500 UI
26/10/16	2428074/16-7	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	500 UI
20/04/17	0673365/17-4	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	500 UI
09/05/17	0834612/17-7	10456- PRODUTO BIOLÓGICO -	07/04/15	0302886/15-1	10386 - PRODUTO BIOLÓGICO -	10/04/17	Identificação do medicamento	VP/VPS	500 UI

		<p>Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12</p>			<p>Alteração moderada do processo de produção do(s) princípio(s) ativo(s)</p>		<p>Composição</p> <p>3. Quando não devo usar este medicamento?</p> <p>4. O que devo saber antes de usar este medicamento?</p> <p>5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>6. Como devo usar este medicamento?</p> <p>8. Quais os males que este medicamento pode me causar?</p> <p>3. Características farmacológicas</p> <p>4. Contraindicações</p> <p>5. Advertências e precauções</p> <p>7. Cuidados de armazenamento do medicamento</p>	
--	--	--	--	--	---	--	---	--

							8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
04/06/18	0443185/18-5	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	06/02/18	0101160/18- 0	7162 – MEDICAME NTOS E INSUMOS FARMACÊU TICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADO RA do produto - ENDEREÇO DA SEDE	16/04/18	Apresentação Composição 6. Como devo usar este medicamento? 8. Posologia e modo de usar Dizeres legais	VP/VPS	500 UI
			10/08/15	0710208/15-9	10279- PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Texto de Bula	15/05/18	Composição 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este	VP/VPS	500 UI

							<p>medicamento pode me causar?</p> <p>2. Resultados de eficácia</p> <p>3. Características farmacológica s</p> <p>4. Contraindicaç ões</p> <p>5. Advertências e Precauções</p> <p>6. Interações Medicamentos as</p> <p>7. Cuidado de armazenament o do Medicamento</p> <p>8. Posologia e modo de Usar</p> <p>9. Reações adversas</p>		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--



14/10/20	3547929/20-9	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/10/15	0901923/15-5	1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	03/11/15	Apresentação Composição	VP/VPS	1000 UI
			14/10/20	3547929/20-9	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/10/20	8.Quais males que este medicamento pode me causar?/ Reações Adversas Dizeres legais	VP/VPS	500 UI 1000 UI

26/11/20	-	10456- PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações Adversas	VPS	500 UI 1000 UI
----------	---	--	----	----	----	----	------------------------	-----	-------------------