

**Beriplex® P/N
(concentrado de complexo protrombínico)**

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.
Pó liofilizado para solução injetável + diluente + 1
dispositivo de transferência com filtro
500 UI**

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**Beriplex® P/N**

concentrado de complexo protrombínico

APRESENTAÇÃO

Beriplex® P/N 500 UI: embalagem contendo 1 frasco-ampola com pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola de diluente com 20 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)
Fator II de coagulação	20 – 48	400 – 960
Fator VII de coagulação	10 – 25	200 – 500
Fator IX de coagulação	20 – 31	400 – 620
Fator X de coagulação	22 – 60	440 – 1.200
Proteína C	15 – 45	300 – 900
Proteína S	12 – 38	240 – 760

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

A atividade específica do fator IX 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:

Pó: heparina, albumina humana, antitrombina III, cloreto de sódio, citrato de sódio e HCl ou NaOH (em pequenas quantidades para ajuste de pH).

Diluente: água para injeção.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE**1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?**

Este medicamento é indicado ao:

- Tratamento de hemorragias (sangramento) e profilaxia perioperatória de hemorragias (prevenção de sangramento do período antes, durante e depois de uma cirurgia) em pacientes apresentando deficiência adquirida de fatores de coagulação do complexo protrombínico, como a deficiência causada pelo tratamento com medicamentos antagonistas da vitamina K, ou em caso de superdose de antagonistas da vitamina K, quando for necessária uma correção rápida da deficiência.
- Tratamento de hemorragias (sangramento) e profilaxia perioperatória de hemorragias (prevenção de sangramento do período antes, durante e depois de uma cirurgia) em pacientes com deficiência congênita (ou seja, desde o nascimento) de qualquer um dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K, quando produtos de fator de coagulação purificados específicos não estão disponíveis.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Beriplex® P/N contém os fatores de coagulação do sangue II, VII, IX e X (complexo protrombínico) e as proteínas C e S.

Em condições normais, os fatores de coagulação II, VII, IX e X são sintetizados no fígado com a ajuda da vitamina K, e participam do processo de coagulação do sangue. As proteínas C e S são inibidoras da coagulação dependentes da vitamina K.

Beriplex® P/N irá repor os fatores de coagulação II, VII, IX e X (complexo protrombínico) em pacientes com deficiência destes fatores, elevando seus níveis no sangue. Dessa forma, **Beriplex® P/N** pode corrigir temporariamente o defeito de coagulação dos pacientes com deficiência de um ou vários desses fatores.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar **Beriplex® P/N** se tiver história de hipersensibilidade (alergia) a qualquer um dos componentes do produto.

Você não deve utilizar **Beriplex® P/N** se tiver risco de trombose, angina peitoral, se teve infarto do miocárdio recente (exceto em hemorragias com risco à vida, após superdose de anticoagulantes orais e antes da indução de uma terapia fibrinolítica).

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

Você não deve utilizar **Beriplex® P/N** se tiver história conhecida de trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas) induzida por heparina.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

Em pacientes com deficiência adquirida de fatores da coagulação dependentes de vitamina K (por exemplo, deficiência induzida pelo tratamento com antagonistas da vitamina K), **Beriplex® P/N** deve ser utilizado somente quando for necessária uma rápida correção dos níveis do complexo protrombínico como em hemorragias maiores ou cirurgia de emergência. Nos outros casos, a redução da dose do medicamento antagonista da vitamina K e / ou a administração de vitamina K é geralmente suficiente.

Os pacientes que estão em tratamento com um antagonista da vitamina K podem apresentar um estado oculto de coagulação excessiva, o qual pode ser agravado pelo uso do complexo protrombínico.

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

Se você apresentar reações do tipo alérgica ou anafilática, seu médico interromperá imediatamente a administração de **Beriplex® P/N** e iniciará um tratamento adequado. As medidas terapêuticas dependem do tipo e da gravidade dos efeitos indesejáveis. Os padrões médicos atuais para o tratamento de choque devem ser observados.

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

Devido ao risco de complicações tromboembólicas, um acompanhamento minucioso será realizado quando se administra **Beriplex® P/N** em pacientes:

- com histórico de doença cardíaca coronária ou enfarte do miocárdio
- com doença hepática (no fígado)
- no pós-operatório
- recém-nascidos
- sob risco de eventos tromboembólicos, coagulação intravascular disseminada ou deficiência de inibidor simultânea.

Em cada uma destas situações, o benefício do tratamento com **Beriplex® P/N** deve ser ponderado contra o risco de tais complicações. Em pacientes com coagulação intravascular disseminada e sepse, a substituição de antitrombina III deve ser considerada antes do tratamento com **Beriplex® P/N**.

A substituição dos fatores de coagulação do complexo protrombínico pode ser necessária em pacientes com coagulação intravascular disseminada. Entretanto, esta substituição só pode ser realizada após o término do estado de consumo (por exemplo, tratamento da causa subjacente, normalização persistente do nível de antitrombina III).

Quando **Beriplex® P/N** é utilizado para normalizar a deficiência da coagulação, a administração profilática de heparina deve ser considerada. 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 controlada de sódio.

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 do embrião ou feto, parto ou desenvolvimento após o nascimento.

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

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

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

Segurança viral

Quando medicamentos são feitos a partir de plasma ou sangue humano, algumas medidas são tomadas para prevenir a transmissão de infecções aos pacientes. Estas incluem:

- seleção cuidadosa de doadores de plasma e sangue para se ter certeza que aqueles em risco de portar infecções sejam excluídos
- teste de cada doador e pools de plasma para sinais de vírus/infecções

Fabricantes destes produtos também incluem etapas no processamento de sangue ou plasma que podem inativar ou remover vírus.

Apesar disto, quando medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humano são administrados, a possibilidade de transmissão de infecção 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 o vírus da imunodeficiência humana (HIV, o vírus da AIDS), vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e para o vírus não envelopado da hepatite A. As medidas tomadas podem ser de valor limitado contra vírus não envelopados como o parvovírus B19.

A infecção por parvovírus B19 pode ser grave para:

- mulheres grávidas (infecção do feto)
- indivíduos com imunodeficiência ou produção aumentada de glóbulos vermelhos devido a certos tipos de anemia (por exemplo, anemia falciforme ou anemia hemolítica).

Seu médico pode recomendar a vacinação contra hepatite A e B se você recebe produtos derivados de plasma regularmente/repetidamente.

É altamente recomendável que toda vez que **Beriplex® P/N** for administrado, seu médico registre o número do lote, o volume injetado e a data de administração.

Interações medicamentosas

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

Na realização de testes de coagulação que são sensíveis à heparina, em pacientes sob tratamento com 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 outros medicamentos, diluentes ou solventes.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Beriplex® P/N deve ser conservado em temperatura ambiente não superior a 25 °C. Não congelar. Mantenha 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.

Após a reconstituição, do ponto de vista microbiológico e como **Beriplex® P/N** não contém conservantes, **o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente**. A estabilidade físico-química foi demonstrada durante 24 horas à temperatura ambiente (máx. 25 °C). No entanto, **se não for administrado imediatamente, o armazenamento não deve exceder 8 horas em temperatura ambiente**.

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.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Posologia

São dadas abaixo apenas orientações gerais sobre a dosagem do medicamento. 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 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. Para isso, seu médico determinará os níveis dos fatores de coagulação em seu sangue e monitorar seu estado clínico.

Em caso de grandes cirurgias, é essencial o acompanhamento preciso do tratamento por meio de testes de coagulação.

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

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

A dose vai depender do índice internacional normalizado (INR) antes do tratamento e da INR pretendida. Na tabela a seguir são apresentadas as doses aproximadas, necessárias para a normalização da INR em diferentes níveis da INR inicial. As doses são dadas em ml por kg de peso corporal do produto reconstituído e UI de fator IX / kg de peso corporal.

INR inicial	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) / kg de peso corporal	25	35	50

Recomenda-se que a dose única máxima não exceda 5.000 UI de fator IX.

A correção do distúrbio da hemostasia, induzido por antagonista da vitamina K, é alcançada em até 30 minutos após a injeção e permanecerá por cerca de 6 - 8 horas. No entanto, o efeito da vitamina K, se administrada simultaneamente, é geralmente obtido dentro de 4 - 6 horas. Desse modo, o tratamento repetido com o complexo protrombínico humano normalmente não é necessário quando a vitamina K tiver sido administrada.

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 INR durante o tratamento é obrigatória.

- **Hemorragias e profilaxia perioperatória na deficiência congênita de qualquer um dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K, quando produtos contendo fatores 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 por kg de peso corporal está prevista uma elevação da atividade do fator IX plasmático de 1,3% do valor normal (0,013 UI/mL).
- A dose de 1 UI de fator VII por kg de peso corporal eleva a atividade do fator VII plasmático em 1,7% do valor normal (0,017 UI/mL).
- A dose de 1 UI de fator II por kg de peso corporal eleva a atividade do fator II plasmático em 1,9% do valor normal (0,019 UI/mL).
- A dose de 1 UI de fator X por kg de peso corporal eleva a atividade do fator X plasmático em 1,8% do valor normal (0,018 UI/mL).

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 um mL de plasma humano normal.

Por exemplo, o cálculo da dose necessária de fator X é baseado na constatação de que 1 Unidade Internacional (UI) de fator X por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator X plasmático em 0,018 UI / ml.

A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

Unidades necessárias = peso corporal [kg] x aumento desejado do fator X [UI / ml] x 56, onde 56 (ml / kg) é a recíproca da recuperação estimada.

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

Modo de usar

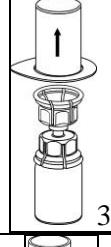
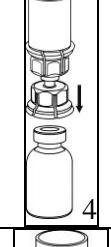
- **Instruções gerais**

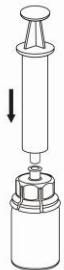
A solução deve ser clara ou levemente opalescente. Após a filtração / aspiração e antes da aplicação, o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente para verificar se há partículas ou se a cor está alterada. Não use soluções turvas ou que apresentem depósito.

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

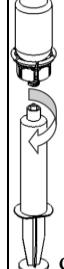
▪ Reconstituição

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).

	 1		1. Abra a embalagem do Mix2Vial retirando a tampa selo.
	 2		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 (<i>blister</i>) e empurre a ponta azul diretamente através da tampa de borracha do frasco do diluente.
	 3		3. Remova cuidadosamente a embalagem <i>blister</i> do conjunto Mix2Vial. Assegurar que somente a embalagem <i>blister</i> seja retirada e não o conjunto Mix2Vial.
	 4		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.
	 5		5. Com uma mão segure o lado do produto do conjunto Mix2Vial e com a outra mão segure o lado do diluente e desconecte o conjunto em duas partes. Descartar o frasco de diluente com o adaptador azul conectado.
	 6		6. Gire suavemente o frasco do produto até que a substância seja completamente dissolvida. Não agite.

		7.	Puxe o ar em uma seringa vazia e estéril. Enquanto o frasco do produto estiver na posição vertical, junte a seringa ao conector Luer Lock do Mix2Vial. Injete o ar no frasco do produto.
--	---	----	--

■ Aspiração e aplicação

		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.
		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.

A solução reconstituída deve ser administrada por via intravenosa (não mais que 3 UI/kg/min., máx. 210 UI/min, aproximadamente 8 ml/min.).

Deve-se ter cuidado para que não entre sangue na seringa com o produto. Se isso ocorrer, há um risco de que o sangue possa coagular na seringa e coágulos de fibrina sejam administrados ao paciente. A solução reconstituída deve ser administrada por uma linha de infusão separada.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas a seguir estão baseadas na experiência pós-comercialização, bem como na literatura científica.

Informe seu médico ou farmacêutico se você apresentar alguma das reações abaixo, ou outras reações não listadas nessa bula.

Doenças renais e urinárias: Em casos isolados, foi relatada síndrome nefrótica após a tentativa de indução de tolerância imunológica em pacientes com hemofilia B com inibidores do fator IX e história de reação alérgica.

Vasculopatias (desordens dos vasos sanguíneos): Existe o risco de episódios tromboembólicos após a administração do complexo protrombínico humano.

Perturbações gerais e alterações no local de administração: Em casos muito raros, é observado aumento da temperatura corporal.

Doenças do sistema imunológico (sistema de defesa do corpo): Hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir inchaço, ardor e dor no local da injeção, calafrios, rubor, urticária generalizada, dor de cabeça, urticária, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, angina peitoral, zumbidos, vômitos ou chiado) foram muito raramente observadas em pacientes tratados com produtos contendo fator IX. Em alguns casos, estas reações progrediram para anafilaxia grave e estas ocorreram em estreita associação temporal com o desenvolvimento de inibidores do fator IX. Em casos muito raros, pode ocorrer o desenvolvimento de anticorpos contra um ou vários fatores do complexo protrombínico. Se esses inibidores aparecerem, esta condição se manifestará como uma má resposta clínica. Nesses casos, seu médico entrará em contato com um centro de hemofilia especializado.

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 à heparina (nos últimos 100 dias).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Para evitar uma superdose é aconselhável que seu médico monitore 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 uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível.

Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0117

Farm. Resp.: Ulisses Soares de Jesus

CRF-SP 67.021

Fabricado por:

CSL Behring GmbH

Marburg – Alemanha

Importado por:

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Olimpíadas, 134 – 9º andar

CEP: 04551-000 – São Paulo – SP

CNPJ 62.969.589/0001-98



USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



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
NA	NA	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula	11/06/2013	0462042/13 -9	7162 – MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS – (Alteração de AFE) de IMPORTADORA do produto – ENDEREÇO DA SEDE.	21/07/2014	Dizeres legais	VP/VPS	500 UI