

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Beriplex P/N 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Beriplex P/N 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Beriplex se prezintă sub formă de pulbere și solvent pentru soluție injectabilă, conținând un complex protrombinic derivat din plasmă umană. Fiecare flacon conține următoarele UI de factori umani de coagulare, ca în tabelul de mai jos:

| Denumirea componentelor       | Cantitate după reconstituire (UI/ml) |  | Beriplex P/N 500 UI conținut per flacon (UI) | Beriplex P/N 1000 UI conținut per flacon (UI) |
|-------------------------------|--------------------------------------|--|--|---|
| <b>Substanțe active</b>       |                                      |  |  |   |
| Factor uman de coagulare II   | 20 – 48                              |  | 400 – 960                                    | 800 – 1920                                    |
| Factor uman de coagulare VII  | 10 – 25                              |  | 200 – 500                                    | 400 – 1000                                    |
| Factor uman de coagulare IX   | 20 – 31                              |  | 400 – 620                                    | 800 – 1240                                    |
| Factor uman de coagulare X    | 22 – 60                              |  | 440 – 1200                                   | 880 – 2400                                    |
| <b>Alte componente active</b> |                                      |  |  |   |
| Proteină C                    | 15 – 45                              |  | 300 – 900                                    | 600 – 1800                                    |
| Proteină S                    | 12 - 38                              |  | 240 - 760                                    | 480 - 1520                                    |

Conținutul total de proteine este de 6 – 14 mg/ml din soluția reconstituită.

Activitatea specifică a factorului de coagulare IX este de 2,5 UI pentru fiecare mg din proteinele totale.

Acțiunea tuturor factorilor de coagulare, precum și a proteinelor C și S (antigene) a fost testată conform Standardele actuale OMS acceptate la nivel internațional.

Excipienți cu efect cunoscut:

Sodiu până la 343 mg (aproximativ 15 mmol) per 100 ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere sau material solid friabil, de culoare albă sau ușor colorat.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul hemoragiilor și profilaxia perioperatorie a sângerărilor la pacienți cu deficit dobândit al factorilor de coagulare din complexul protrombinic, cum este deficitul cauzat de tratamentul cu antagoniști de vitamină K sau în caz de supradozaj cu antagoniști de vitamină K, când este necesară corectarea rapidă a acestui deficit.
- Tratamentul hemoragiilor și profilaxia perioperatorie a sângerărilor la pacienți cu deficit congenital al oricăruia dintre factorii coagulării dependenți de vitamina K, atunci când medicamentele care conțin factorul de coagulare specific purificat nu sunt disponibile.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### *Doze*

În continuare sunt prezentate doar recomandări generale pentru administrare. Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul tulburărilor de coagulare. Doza și durata tratamentului de substituție depind de indicația terapeutică, severitatea afecțiunii, localizarea și gradul de extensie a sângerării, precum și de statusul clinic al pacientului.

Doza și frecvența administrării trebuie calculate pentru fiecare caz în parte. Intervalele dintre administrări trebuie adaptate timpilor diferiți de înjumătățire plasmatică ai factorilor de coagulare respectivi din complexul de protrombină (vezi pct. 5.2). Doza necesară în fiecare caz în parte poate fi stabilită numai pe baza determinărilor regulate ale concentrațiilor plasmatice individuale ale factorilor de coagulare de interes sau pe baza valorilor testelor de evaluare globală a complexelor protrombinice (INR, testul Quick) și a monitorizării continue a stării clinice a pacientului.

În cazul intervențiilor chirurgicale majore este esențială monitorizarea precisă a terapiei de substituție cu ajutorul testelor de coagulare (măsurarea factorilor de coagulare specifici și/sau teste pentru evaluarea globală a valorilor complexelor protrombinice).

- **Hemoragiile și profilaxia sângerărilor perioperatorii în timpul tratamentului cu un antagonist al vitaminei K.**

Doza administrată va depinde de valoarea INR înainte de tratament și de valoarea INR țintă. Pentru a calcula doza corespunzătoare de Beriplex, valoarea INR pre-tratament trebuie măsurată la un moment cât se poate de apropiat de momentul administrării. În tabelul de mai jos sunt prezentate dozele aproximative (ml/kg din soluția reconstituită și UI din factorul IX/kg) necesare pentru normalizarea INR (de exemplu  $\leq 1,3$ ) pentru diferite valori inițiale ale INR.

|  |           |           |       |
|--|-----------|-----------|-------|
| Valorile INR pre-tratament             | 2,0 – 3,9 | 4,0 – 6,0 | > 6,0 |
| Doza aproximativă ml/kg                | 1         | 1,4       | 2     |
| Doza aproximativă în UI (Factor IX)/kg | 25        | 35        | 50    |

Doza este calculată pentru o greutate corporală de până la 100 kg, dar fără să depășească 100 kg. Prin urmare, la pacienții cu greutate corporală mai mare de 100 kg, doza unică maximă (UI de Factor IX)

nu trebuie să depășească 2500 UI pentru un INR de 2,0 – 3,9; 3500 UI pentru un INR de 4,0 – 6,0 și 5000 UI pentru un INR >6,0.

Corectarea modificării homeostaziei indusă de administrarea antagonistului de vitamină K se realizează în mod obișnuit în aproximativ 30 de minute după administrare. Administrarea simultană de vitamină K trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu Beriplex pentru inactivarea de urgență a antagoniștilor de vitamină K, deoarece efectul vitaminei K se instalează de obicei în 4-6 ore. Administrarea repetată a Beriplex în cazurile care necesită inversarea de urgență a efectului tratamentului cu antagoniști de vitamină K nu este susținută de date clinice și, ca urmare, nu este recomandată.

Aceste recomandări se bazează pe date din studii clinice cu un număr limitat de pacienți. Recuperarea și durata efectului pot varia, de aceea, monitorizarea INR-ului în timpul tratamentului este obligatorie.

- **Tratamentul hemoragiilor și profilaxia perioperatorie a sângerărilor în cazurile cu deficit congenital al unui factor de coagulare dependent de vitamina K, atunci când medicamentele care conțin factori de coagulare specifici nu sunt disponibile.**

Calcularea dozei necesare din concentratul de complex protrombinic se bazează pe date din studiile clinice:

- Se poate anticipa că 1 UI/kg din Factorul IX poate crește activitatea plasmatică a Factorului IX cu 1,3% (0,013 UI/ml) din valoarea normală
- 1 IU/kg din Factorul VII crește activitatea plasmatică a Factorului VII cu 1,7 % (0,017 UI/ml) din valoarea normală
- 1 UI/kg din Factorul II crește activitatea plasmatică a Factorului II cu 1,9% (0,019 UI/ml) din valoarea normală
- 1 UI/kg din Factorul X crește activitatea plasmatică a Factorului X cu 1,9 % (0,019 UI/ml) din valoarea normală.

Doza administrată dintr-un anumit factor al coagulării este exprimată în Unități Internaționale (UI), în conformitate cu standardul actual al OMS pentru fiecare factor de coagulare. Activitatea plasmatică a fiecărui factor specific al coagulării este exprimată fie în procente (raportat la plasma umană normală), fie în Unități Internaționale (raportat la Standardul Internațional pentru factorul de coagulare respectiv).

O Unitate Internațională (UI) de activitate a unui factor al coagulării este echivalentă cu acea cantitate de factor care se găsește într-un ml de plasmă umană normală.

De exemplu, calcularea dozei necesare de factor X se bazează pe faptul că 1 Unitate Internațională (UI) din factorul X per kg de greutate corporală crește activitatea factorului X plasmatic cu 0,019 UI/ml.

Doza necesară este determinată utilizând următoarea formulă:

Unități necesare = greutatea corporală [kg] x creșterea dorită a factorului X [UI/ml] x 53, unde 53 (ml/kg) reprezintă valoarea inversă a ratei de recuperare estimate.

De notat că acest calcul se bazează pe datele de la pacienți cărora li s-au administrat antagoniști ai vitaminei K. Un calcul bazat pe date de la voluntari sănătoși ar furniza o valoare mai mică a dozei necesare estimate.

Dacă se cunoaște recuperarea individuală, acea valoare trebuie utilizată în calcul.

Informațiile specifice medicamentului sunt disponibile din studiile clinice efectuate la voluntari sănătoși (N=15), medicamentul fiind administrat pentru inactivarea tratamentului cu antagoniști de vitamină K în caz de hemoragie acută majoră sau profilaxie perioperatorie a sângerărilor (N = 98, N = 43) (vezi pct. 5.2).

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Beriplex la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite în studii clinice controlate (vezi pct. 4.4).

#### *Vârstnici*

Dozele și modul de administrare la vârstnici (>65 de ani) sunt similare cu cele prezentate la recomandările generale.

#### *Mod de administrare*

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6. Soluția reconstituită trebuie administrată intravenos (nu mai mult de 8 ml/min\*). Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă.

\* în studiile clinice cu Beriplex, la pacienții cu greutate <70 kg au fost primite instrucțiuni să li se administreze medicamentul intravenos cu o viteză maximă de perfuzare de 0,12 ml/kg per minut (mai mică de 8 ml/min).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

În caz de coagulare intravasculară diseminată, medicamentele care conțin complexe protrombinice trebuie administrate numai după ieșirea din faza consumptivă.

Istoric cunoscut de trombocitopenie indusă de heparină.

### **4.4 Atenționări speciale și precauții pentru utilizare**

Trebuie solicitat sfatul unui medic specialist cu experiență în tratamentul coagulopatiilor.

La pacienții cu deficit dobândit al factorilor de coagulare dependenți de vitamina K (de exemplu, în caz de tratament cu antagoniști ai vitaminei K), Beriplex trebuie utilizat numai dacă este necesară corecția rapidă a valorilor complexelor protrombinice, cum este cazul hemoragiilor majore sau intervențiilor chirurgicale de urgență. În celelalte cazuri, de obicei, este suficientă scăderea dozei de antagonist al vitaminei K și/sau administrarea de vitamină K.

Pacienții tratați cu un antagonist al vitaminei K pot avea un status subiacent de hipercoagulabilitate, iar perfuzia cu un complex protrombinic uman poate exacerba această stare.

La pacienții cu deficit congenital de orice factor de coagulare dependent de vitamina K, trebuie utilizate medicamente care conțin factori de coagulare specifici, dacă sunt disponibile.

Dacă apar reacții alergice sau de tip anafilactic, administrarea Beriplex trebuie oprită imediat (de exemplu, prin oprirea injecției) și trebuie inițiat un tratament adecvat. Măsurile terapeutice depind de tipul și severitatea reacțiilor adverse. Standardul medical actual pentru tratamentul șocului este în curs de stabilire.

Există un grad de risc de tromboză sau coagulare intravasculară diseminată dacă pacienții cu deficit congenital sau dobândit de coagulare sunt tratați cu complexe protrombinice umane, mai ales după administrări repetate. Riscul poate fi crescut în cazul tratamentului pentru deficit izolat de factor VII, având în vedere că ceilalți factori ai coagulării dependenți de vitamina K, cu timpi mai lungi de înjumătățire plasmatică, s-ar putea acumula în concentrații considerabil mai mari decât cele normale. Pacienții tratați cu complexe protrombinice umane trebuie monitorizați atent pentru prezența semnelor și simptomelor de coagulare intravasculară diseminată sau tromboză.

Din cauza riscului de complicații tromboembolice, trebuie realizată o monitorizare atentă la administrarea Beriplex la pacienți cu istoric de boală coronariană sau infarct miocardic, pacienți boli hepatice sau pacienți în peri- sau post-operator, la nou-născuți sau la pacienți cu risc de fenomene tromboembolice sau risc de coagulare vasculară diseminată sau deficiente concomitente ale inhibitorilor coagulării. În oricare dintre aceste situații, beneficiul potențial al tratamentului cu Beriplex trebuie evaluat în funcție de riscul potențial al apariției unor astfel de complicații.

La pacienții cu coagulare intravasculară diseminată, este posibil ca, în anumite situații, să fie necesar tratamentul de substituție cu factori ai coagulării din complexe protrombinice. Această substituție poate fi realizată numai după finalizarea fazei consumptive (de exemplu, prin tratamentul cauzei subiacente, normalizarea și menținerea nivelului de antitrombină III).

Prin inversarea acțiunii antagoniștilor vitaminei K, pacienții sunt expuși riscului tromboembolic indus de boala preexistentă. Reluarea anticoagulării trebuie realizată cu precauție, cât se poate de repede.

Reacțiile adverse pot include apariția trombocitopeniei induse de heparină, de tipul II (TIH, tip II). Semnele caracteristice de TIH sunt scăderea numărului plachetelor sanguine >50% și/sau dezvoltarea unor complicații tromboembolice noi sau fără o cauză identificată în timpul terapiei cu heparină. De obicei, debutul este la 4-14 zile de la inițierea terapiei cu heparină, dar poate să apară și în primele 10 ore la pacienții expuși recent la administrarea de heparină (în ultimele 100 de zile).

Sindromul nefrotic a fost raportat în cazuri izolate, după încercarea de inducere a toleranței imune la pacienți cu hemofilie B cu inhibitori de factor IX prezenți și istoric de reacții alergice.

Nu există date disponibile privind utilizarea Beriplex în caz de hemoragie perinatală determinată de deficitul de vitamină K la nou-născuți.

Beriplex conține sodiu până la 343 mg (aproximativ 15 mmol) per 100 ml. Se va ține cont de acest lucru la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de sodiu.

#### *Siguranță virală*

Măsurile standard pentru prevenirea infecției asociate utilizării produselor din sânge sau plasmă umană includ selectarea donatorilor, evaluarea donatorilor individuali și a depozitelor de plasmă pentru identificarea markerilor specifici de infecție și implementarea măsurilor efective în procesul de producție pentru inactivarea/îndepărtarea virusurilor. În pofida acestor acțiuni, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii microorganismelor infecțioase nu poate fi exclusă în totalitate. Această atenționare este valabilă și în cazul virusurilor necunoscute sau nou apărute, precum și altor microorganisme patogene.

Măsurile prevăzute sunt considerate eficiente în cazul virusurilor încapsulate, cum sunt virusul imunodeficienței umane dobândite (HIV), virusul hepatitic B (HBV), virusul hepatitic C (HCV) și în cazul virusurilor neîncapsulate, virusul hepatitic A și parvovirusul B19.

Vaccinarea adecvată (anti-hepatită A și B) trebuie luată în considerare la pacienții tratați în mod regulat/repetat cu medicamente care conțin complexe protrombinice derivate din plasma umană.

Se recomandă ca de fiecare dată când Beriplex este administrat unui pacient să se înregistreze numele pacientului și numărul seriei de fabricație a medicamentului pentru a păstra evidența asocierii dintre fiecare pacient și seria de fabricație a medicamentului.

#### **4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Medicamentele care conțin complexe protrombinice neutralizează efectul tratamentului cu antagoniști ai vitaminei K, dar nu sunt cunoscute interacțiunile cu alte medicamente.

Atunci când se efectuează teste de coagulare sensibile la heparină la pacienții tratați cu doze mari de complexe protrombinice umane, trebuie să se țină cont de heparina conținută în medicamentele utilizate.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### *Sarcina și alăptarea*

Siguranța utilizării complexelor protrombinice umane la femei în timpul sarcinii și alăptării nu a fost stabilită.

Studiile la animale nu sunt indicate pentru evaluarea siguranței în timpul sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau creșterii postnatale.

Astfel, complexe protrombinice umane trebuie utilizate în timpul sarcinii și alăptării numai dacă există o indicație precisă.

##### *Fertilitatea*

Nu sunt disponibile date referitoare la fertilitate.

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Nu au fost realizate studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Sumarul profilului de siguranță

Reacțiile alergice sau de tip anafilactic, inclusiv reacții anafilactice severe au fost observate cu frecvență redusă (vezi pct. 4.4).

Terapia de substituție poate determina formarea în circulație a anticorpilor inhibitori ai unuia sau mai multor factori de coagulare conținuți în complexe protrombinice umane. Dacă apare o astfel de reacție inhibitorie, aceasta se va manifesta printr-un răspuns clinic redus. În astfel de cazuri este recomandat să fie contactat pentru îndrumare un centru specializat în hemofilie. Reacțiile anafilactice au fost observate la pacienți cu anticorpi împotriva factorilor de coagulare din Beriplex.

Creșterea temperaturii corporale a fost observată frecvent.

Există riscul apariției episoadelor tromboembolice după administrarea de complexe protrombinice umane (vezi pct. 4.4).

##### Prezentarea sub formă de tabel a reacțiilor adverse la Beriplex

Următoarele reacții adverse se bazează pe date din studiile clinice, experiența după punerea medicamentului pe piață, precum și din literatura științifică.

Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu sistemul de clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe (aparate, sisteme și organe și termenul preferat). Frecvențele au fost evaluate pe baza datelor din studiile clinice, conform următoarei convenții: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $> 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe         | Reacția adversă în funcție de termenul preferat | Frecvența           |
|--|---|---------------------|
| Tulburări vasculare                                      | Evenimente tromboembolice*                      | frecvente           |
| Tulburări hematologice și limfatic                       | Coagulare intravasculară diseminată             | necunoscută         |
| Tulburări ale sistemului imunitar                        | Reacții de hipersensibilitate sau alergice      | mai puțin frecvente |
|  | Reacții anafilactice inclusiv șoc anafilactic   | necunoscută         |
|  | Dezvoltare de anticorpi                         | necunoscută         |
| Tulburări ale sistemului nervos                          | Cefalee   | frecvente           |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | Temperatură corporală crescută                  | frecvente           |

\*inclusiv cazuri cu evoluție letală

Pentru siguranța cu privire la microorganismele patogene transmisibile, vezi pct. 4.4.

#### Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date privind utilizarea Beriplex la copii și adolescenți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Pentru evitarea supradozajului, este indicată monitorizarea regulată a statusului coagulării în timpul tratamentului, având în vedere că administrarea de doze de complexe protrombinice activate mai mari decât cele recomandate (supradozaj) a fost asociată cu infarct miocardic, coagulare intravasculară diseminată, tromboză venoasă și embolism pulmonar. În caz de supradozaj, riscul de complicații tromboembolice sau coagulare intravasculară diseminată este crescut la pacienții cu risc pentru astfel de complicații.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factori de coagulare a sângelui II, VII, IX și X în asociere, codul ATC: B02BD01

Factorii de coagulare II, VII, IX și X, care sunt sintetizați la nivel hepatic în prezența vitaminei K, sunt denumiți în mod uzual complex de protrombină. În plus față de factorii de coagulare, Beriplex conține inhibitori ai coagulării dependenți de vitamina K, proteina C și proteina S.

Factorul VII al coagulării este forma inactivă a factorului VIIa de tip serin-protează, prin care este inițiată calea extrinsecă a coagulării sanguine. Complexul factor tisular de tromboplastină – factor VIIa activează factorii de coagulare IX și X, prin care se formează factorii IXa și Xa. Prin activarea ulterioară a cascadei coagulării, este activată protrombina (factorul II) și este transformată în trombină. Prin activarea trombinei, fibrinogenul este convertit la fibrină, având ca rezultat formarea trombusului. Formarea normală a trombinei este de importanță vitală și pentru funcția plachetară, ca parte a hemostazei primare.

Deficitul sever doar de factor VII determină reducerea formării de trombină, cu risc de sângerare prin afectarea formării de fibrină și a hemostazei primare. Deficitul doar de factor IX reprezintă una dintre hemofiliile clasice (hemofilia B). Deficitul doar de factor II sau deficitul doar de factor X sunt foarte rare dar, în formele severe se asociază cu un risc de sângerare similar cu cel observat în hemofilia clasică.

Celelalte componente, inhibitorii coagulării proteina C și proteina S, sunt, de asemenea, sintetizate la nivel hepatic. Activitatea biologică a proteinei C este realizată în prezența co-factorului proteină S. Proteina C activată inhibă coagularea prin inactivarea factorilor de coagulare Va și VIIIa. Proteina S, co-factor al proteinei C, susține inactivarea coagulării. Deficitul de proteină C se asociază cu risc crescut de tromboză.

Deficitul dobândit al factorilor coagulării dependenți de vitamina K apare în timpul tratamentului cu antagoniști ai vitaminei K. Dacă deficitul devine sever, există un risc crescut de hemoragie, manifestat mai degrabă prin sângerări la nivel retroperitoneal sau cerebral decât muscular sau articular. De asemenea, insuficiența hepatică severă determină reducerea marcată a concentrației plasmatice a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K și creșterea relevantă clinic a riscului de sângerare. Totuși, acest aspect este adesea complex prin prezența concomitentă a coagulării intravasculare de grad redus, a unui număr scăzut al plachetelor sanguine, a deficitului de inhibitori ai coagulării și a afectării fibrinolizei.

Administrarea complexelor protrombinice umane asigură creșterea concentrației plasmatice a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K și poate corecta temporar tulburarea de coagulare la pacienții cu deficit al unuia sau mai multor factori de coagulare.

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Datele de farmacocinetică și pentru recuperarea *in vivo* provin dintr-un studiu efectuat la voluntari sănătoși (N = 15) și din două studii de inversare a efectului tratamentului cu antagoniști ai vitaminei K în caz de hemoragie acută majoră sau în profilaxia perioperatorie a sângerărilor (N = 98, N = 43).

#### Studiul la voluntari sănătoși:

Doza de Beriplex 50 UI/kg a fost administrată la 15 voluntari sănătoși. Recuperarea *in vivo* (IVR) reprezintă creșterea măsurabilă a concentrației plasmatice a factorilor de coagulare (UI/ml) anticipată



după o perfuzie cu factori de coagulare (UI/kg) administrați sub formă de Beriplex. A fost evaluată creșterea incrementală a valorilor IVR pentru factorii II, VII, IX, X și proteinele C și S. Concentrațiile plasmatice maxime au fost atinse într-un interval de 3 ore. Creșterea incrementală medie a IVR a variat de la 0,016 UI/ml pentru factorul IX la 0,028 pentru proteina C. Valorile mediane ale timpilor de înjumătățire plasmatică și valorile incrementale ale IVR sunt prezentate în continuare:

| Parametrul   | Timpul de înjumătățire plasmatică, valori mediane (interval)/oră | IVR incrementală (UI/ml per UI/kg greutate corporală) |                 |
|--------------|--|---|-----------------|
|              |  | Medie geometrică                                      | 90 % CI†        |
| Factorul II  | 60 (25 – 135)  | 0,022   | (0,020 – 0,023) |
| Factorul VII | 4 (2 – 9)  | 0,024   | (0,023 – 0,026) |
| Factorul IX  | 17 (10 – 127)*   | 0,016   | (0,014 – 0,018) |
| Factorul X   | 31 (17 – 44)   | 0,021   | (0,020 – 0,023) |
| Proteina C   | 47 (9 – 122)*  | 0,028   | (0,027 – 0,030) |
| Proteina S   | 49 (33 – 83)*  | 0,020   | (0,018 – 0,021) |

† Interval de încredere

\*timp de înjumătățire plasmatică terminal; model cu două componente

Beriplex este distribuit și metabolizat în organism similar cu factorii de coagulare endogeni II, VII, IX și X.

Pentru administrarea intravenoasă, soluția este disponibilă imediat; biodisponibilitatea este direct proporțională cu doza administrată.

#### Studiu privind inversarea efectului tratamentului cu antagoniști de vitamină K în hemoragia acută majoră:

Valoarea medie a recuperării *in vivo* (IVR) a fost calculată la 98 de pacienți cărora li s-a administrat Beriplex pentru tratamentul hemoragiilor apărute în cursul tratamentului cu antagoniști de vitamină K. Valorile incrementale ale IVR au variat de la 0,016 UI/ml pentru factorul VII la 0,019 UI/ml pentru proteina C.

#### Studiu privind inversarea efectului tratamentului cu antagoniști de vitamină K în hemoragia acută majoră sau profilaxia perioperatorie a sângerărilor:

Valoarea medie a recuperării *in vivo* (IVR) a fost calculată la 43 de pacienți cărora li s-a administrat Beriplex pentru tratamentul hemoragiilor sau profilaxia perioperatorie a sângerărilor în timpul tratamentului cu antagoniști de vitamină K. Administrarea intravenoasă a Beriplex 1UI/kg a determinat creșterea concentrației plasmatice a factorilor de coagulare dependenți de vitamina K, variind de la 0,013 la 0,023 UI/ml.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Beriplex conține ca și substanțe active factorii de coagulare din complexul de protrombină (Factorii II, VII, IX și X). Aceștia sunt derivați din plasmă umană și au acțiune similară constituienților plasmatice endogeni.

Studiile de toxicitate după administrarea în doză unică, cu medicamentul anterior pasteurizat dar fără nanofiltrare, au arătat toxicitate moderată la șoareci după administrarea a 200 UI/kg, cea mai mare

doză testată. O doză unică de până la 100 UI/kg administrată i.v. din medicamentul pasteurizat și nanofiltrat a fost tolerată în studiile la șobolani. Studiile preclinice cu administrarea unor doze repetate (de toxicitate după doze repetate, carcinogenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere) nu pot fi realizate în mod adecvat la modelele animale convenționale din cauza dezvoltării anticorpilor după administrarea proteinelor heterologe umane.

A fost observată toleranța locală la Beriplex după administrare intravenoasă la iepuri. Un studiu de neoantigenicitate efectuat la iepuri nu a arătat nicio dovadă a dezvoltării unui neoepitop indusă de procesul de pasteurizare.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

*Pulbere:*

Heparină

Albumină umană

Antitrombină III

Clorură de sodiu

Citrat de sodiu

Acid clorhidric sau Hidroxid de sodiu (în cantități mici pentru ajustarea pH-ului)

*Solvent:*

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 24 de ore, la temperatura camerei (max. 25°C). Totuși, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

*Beriplex P/N 500 UI:*

Pulbere: flacon din sticlă incoloră (de tip II), închis etanș cu dop pentru perfuzie fără latex (din cauciuc brombutilic), prevăzut cu capac etanș din aluminiu și capsă protectoare detașabilă din plastic.

Solvent: apă pentru preparate injectabile 20 ml în flacon pentru injecție din sticlă incoloră (de tip I), închis etanș cu dop pentru perfuzie fără latex (din cauciuc clorobutilic sau din cauciuc brombutilic), prevăzut cu capac etanș din aluminiu și capsă protectoare detașabilă din plastic.

Dispozitiv injectabil: 1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20

*Beriplex P/N 1000:*

Pulbere: flacon din sticlă incoloră (de tip II), închis etanș cu dop pentru perfuzie fără latex (din cauciuc brombutilic), prevăzut cu capac etanș din aluminiu și capsă protectoare detașabilă din plastic.

Solvent: apă pentru preparate injectabile 40 ml în flacon din sticlă incoloră (de tip I), închis etanș cu dop pentru perfuzie fără latex (din cauciuc clorobutilic sau din cauciuc bromobutilic), prevăzut cu capac etanș din aluminiu și capsă protectoare detașabilă din plastic.

Dispozitiv injectabil: 1 dispozitiv cu filtru de transfer 20/20

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

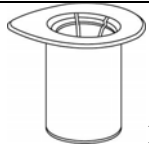


*Mod de administrare*




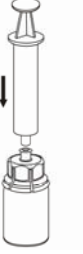
*Instrucțiuni generale*

- Soluția trebuie să fie clară sau ușor opalescentă. După filtrare/extragere (vezi mai jos), înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie verificat vizual pentru observarea particulelor mici sau a modificărilor de culoare.
- Nu se vor utiliza soluții cu aspect tulbure sau dacă conțin depozite.
- Reconstituirea și extragerea trebuie să se desfășoare în condiții de asepsie.



*Reconstituire*

Se aduce solventul la temperatura camerei. Se va asigura faptul că sunt îndepărtate capsele protectoare ale flaconului cu pulbere și flaconului cu solvent și dopurile din cauciuc sunt curățate cu o soluție antiseptică și uscate înainte de a deschide ambalajul Mix2Vial.

|  |  |
|--|--|
| <br>1 | 1. Se deschide ambalajul Mix2Vial prin îndepărtarea capacului. <u>Nu</u> se scoate Mix2Vial din blister!   |
| <br>2 | 2. Se așează flaconul cu solvent pe o suprafață plană, curată și se ține flaconul strâns. Se ia Mix2Vial împreună cu blisterul și se împinge vârful adaptorului albastru drept în jos, prin dopul flaconului cu solvent. |
| <br>3 | 3. Se înlătură cu atenție blisterul setului Mix2Vial, ținând de margine și trăgând vertical, în sus. Se va asigura faptul că se trage numai blisterul, nu și setul Mix2Vial.   |

|   |  |
|---|--|
|  <p>4</p>  | <p>4. Se așează flaconul cu medicament pe o suprafață plană, tare. Se întoarce flaconul cu solvent împreună cu setul Mix2Vial atașat și se împinge vârful adaptorului transparent drept în jos, prin dopul flaconului cu substanță activă. Solventul va curge automat în flaconul cu medicament.</p> |
|  <p>5</p>  | <p>5. Se ține cu o mână partea care conține medicamentul a setului Mix2Vial și cu cealaltă partea cu solvent și se deșurubează setul cu atenție în sens antiorar, în două părți. Se elimină flaconul cu solvent, împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial atașat.</p>                                 |
|  <p>6</p>  | <p>6. Se agită ușor flaconul care conține medicamentul cu adaptorul transparent atașat, până când substanța se dizolvă complet. A nu se scutura.</p>   |
|  <p>7</p> | <p>7. Se trage aer într-o seringă goală, sterilă. În timp ce flaconul cu medicament este în poziție verticală, se conectează seringă la garnitura Luer Lock a Mix2Vial înșurubând în sens orar. Se introduce aer în flaconul cu medicament.</p>  |

*Extragere și administrare*

|  |   |
|--|---|
|  <p>8</p> | <p>8. În timp ce pistonul seringii este ținut apăsat, se întoarce invers sistemul și se extrage soluția în seringă, trăgând lent pistonul.</p>  |
|  <p>9</p> | <p>9. Când soluția a fost transferată în seringă, se ține ferm corpul seringii (cu pistonul seringii îndreptat în jos) și se deconectează de la seringă adaptorul transparent Mix2Vial deșurubând în sens antiorar.</p> |

Trebuie avut grijă ca sângele să nu pătrundă în seringă cu medicament, deoarece există riscul ca sângele să se poată coagula în seringă și astfel cheagurile de fibrină să fie administrate pacientului.

În cazul în care este nevoie de mai mult de un flacon de Beriplex, este posibil să fie cumulate mai multe flacoane de Beriplex într-o singură perfuzie printr-un dispozitiv pentru perfuzie disponibil comercial.

Soluția Beriplex nu trebuie diluată.

Soluția reconstituită trebuie administrată intravenos (cu o viteză nu mai mare de 8 ml/min\*).

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

---

\* în studiile clinice cu Beriplex, la pacienții cu greutate <70 kg au fost primite instrucțiuni să li se administreze medicamentul intravenos cu o viteză maximă de perfuzare de 0,12 ml/kg/min (mai mică de 8 ml/min).

#### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
35041 Marburg  
Germania

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11055/2018/01  
11056/2018/01

#### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări – Februarie 2016  
Reînnoirea autorizației – Octombrie 2018

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie 2021