

Beriplex[®] P/N
concentrado de complexo protrombínico

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos
Ltda.**

**Pó liofilizado para solução injetável
500 UI**

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.

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 – 1200
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 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 (8 - 40 UI), antitrombina III (4 - 30 UI), albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio e ácido clorídrico ou hidróxido de sódio (em pequenas quantidades para ajuste de pH).

Diluyente: água para injetáveis.

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. 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.

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 de 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. Em 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 descontinuará 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 de coagulação, uma vez que os outros fatores de coagulação dependentes de vitamina K podem se acumular em 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 infarto do miocárdio
- Com doença hepática (no fígado)
- No peri ou 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. 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).

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.

Este medicamento contém 3,43 mg de sódio/mL. Se você faz dieta de restrição de sal (sódio) ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.

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 mistura 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 (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e para os vírus não envelopados da hepatite A e parvovírus B19.

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.

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.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou 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

Este medicamento pode causar doping.

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

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 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 “**6. Como Devo Usar Este Medicamento?**”.

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 armazenado em temperatura ambiente não superior a 25 °C. Manter o frasco-ampola do produto dentro da embalagem original, para proteger da luz. Não congelar. 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. 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?

Necessário aquisição de um cateter de acesso intravenoso sobre agulha de 24 a 22G para administração do produto.

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 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. Para isso, seu médico determinará os níveis dos fatores de coagulação em seu sangue e monitorará seu estado clínico.

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

Uso em idosos

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

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

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

RNI 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 de coagulação), portanto, não deve ultrapassar 2500 UI de um RNI de 2,0-3,9, 3500 UI de um RNI de 4,0-6,0 e 5000 UI de um RNI > 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 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 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 de coagulação 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 um 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 de coagulação 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 [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).

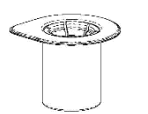
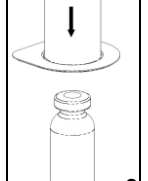
MODO DE USAR

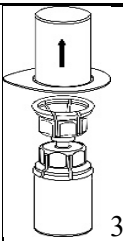
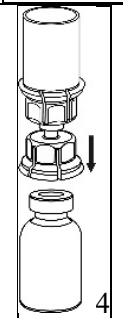
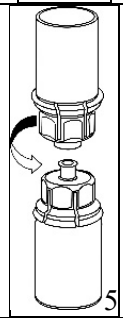
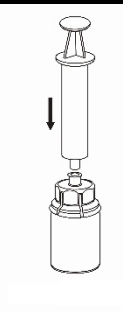
Instruções gerais

A solução deve ser clara ou levemente opalescente. Após a filtração / aspiração 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.

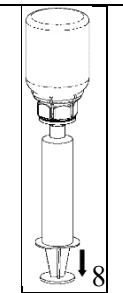
Reconstituição

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. Abra a embalagem do “Mix2Vial” retirando a tampa selo. Não remova o “Mix2Vial” da embalagem externa.
		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.

	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”.
	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. 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.
	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 do “Mix2Vial” no sentido horário. 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 desconectando no sentido anti-horário.
---	---

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 descartado em conformidade com os requisitos locais.

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?

Resumo do perfil de segurança

As reações alérgicas, ou do tipo anafilática foram raramente observadas, incluindo reações anafiláticas graves (ver item “4.O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento?”).

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 os 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 “4.O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento?”).

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.

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

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).

Classificação Padrão de Sistemas de Órgãos (CSO) MedDRA	Reações Adversas por termo preferencial	Frequência
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 “**4.O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento?**”.

Uso pediátrico

Não há dados disponíveis sobre o uso de **Beriplex® P/N** em crianças.

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.

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

Registro: 1.0151.0117

Produzido por:

CSL Behring GmbH
Marburg – Alemanha

Importado e Registrado 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 ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE
VENDA SOB PRESCRIÇÃO**

CCDS_01.04.14_V5



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/05/15	0057348/15-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/13	0462042/13-9	7162 – MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS – (Alteração de AFE) de IMPORTADORA 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 – publicação no Bulário 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 – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	500 UI
09/05/17	0834612/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/04/15	0302886/15-1	10386 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração moderada do processo de produção do(s) princípio(s) ativo(s)	10/04/17	Identificação do medicamento 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 medicamento pode me causar? 3. Características farmacológicas	VP/VPS	500 UI

							4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 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 – publicação no Bulário RDC 60/12	06/02/18	0101160/18-0	7162 – MEDICAMENTOS E INSUMOS FARMACÊUTICOS - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA 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?	VP/VPS	500 UI

							6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidado de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
14/10/20	3547929/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário 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	14/10/20	8. Quais males que este medicamento pode me causar? / Reações Adversas	VP/VPS	500 UI 1000 UI

					de Bula – RDC 60/12		Dizeres legais		
26/11/20	4177386/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações Adversas	VPS	500 UI 1000 UI
19/12/25	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição 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? Dizeres Legais 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS Comercial	500 UI

							8. Posologia e modo de usar		
--	--	--	--	--	--	--	-----------------------------	--	--

Beriplex[®] P/N
concentrado de complexo protrombínico

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos
Ltda.**

**Pó liofilizado para solução injetável
500 UI**

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.

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 – 1200
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 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 (8 – 40 UI), antitrombina III (4 – 30 UI), albumina humana, cloreto de sódio, citrato de sódio e ácido clorídrico ou hidróxido de sódio (em pequenas quantidades para ajuste de pH).

Diluyente: água para injetáveis.

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. 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.

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 de 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. Em 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 descontinuará 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 de coagulação, uma vez que os outros fatores de coagulação dependentes de vitamina K podem se acumular em 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 infarto do miocárdio
- Com doença hepática (no fígado)
- No peri ou 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. 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).

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.

Este medicamento contém 3,43 mg de sódio/mL. Se você faz dieta de restrição de sal (sódio) ou toma medicamento para controlar a pressão arterial, consulte o médico antes de usar este medicamento.

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 mistura 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 (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e para os vírus não envelopados da hepatite A e parvovírus B19.

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.

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.

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou 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

Este medicamento pode causar doping.

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

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 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 “**6. Como Devo Usar Este Medicamento?**”.

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 armazenado em temperatura ambiente não superior a 25 °C. Manter o frasco-ampola do produto dentro da embalagem original, para proteger da luz. Não congelar. 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. 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?

Necessário aquisição de um cateter de acesso intravenoso sobre agulha de 24 a 22G para administração do produto.

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 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. Para isso, seu médico determinará os níveis dos fatores de coagulação em seu sangue e monitorará seu estado clínico.

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

Uso em idosos

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

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

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

RNI 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 de coagulação), portanto, não deve ultrapassar 2500 UI de um RNI de 2,0-3,9, 3500 UI de um RNI de 4,0-6,0 e 5000 UI de um RNI > 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 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 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 de coagulação 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 porcentagem (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 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 de coagulação 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 [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).

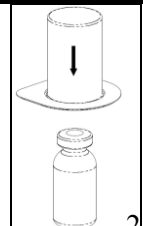
MODO DE USAR

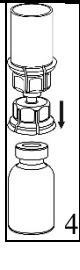
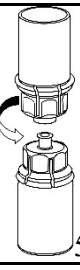
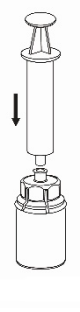
Instruções gerais

A solução deve ser clara ou levemente opalescente. Após a filtração / aspiração 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. Abra a embalagem do “Mix2Vial” retirando a tampa selo. Não remova o “Mix2Vial” da embalagem externa.
	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.

		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”.
		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. 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.
		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 do “Mix2Vial” no sentido horário. 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 desconectando no sentido anti-horário.
---	---

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 descartado em conformidade com os requisitos locais.

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?

Resumo do perfil de segurança

As reações alérgicas, ou do tipo anafilática foram raramente observadas, incluindo reações anafiláticas graves (ver item “**4.O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento?**”).

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 os 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 “**4.O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento?**”).

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.

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

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).

Classificação Padrão de Sistemas de Órgãos (CSO) MedDRA	Reações Adversas por termo preferencial	Frequência
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 “4.O Que Devo Saber Antes De Usar Este Medicamento?”.

Uso pediátrico

Não há dados disponíveis sobre o uso de **Beriplex® P/N** em crianças.

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.

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

Registro: 1.0151.0117

Produzido por:

CSL Behring GmbH

Marburg – Alemanha

Importado e Registrado 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 ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

USO SOB PRESCRIÇÃO

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

CCDS_01.04.14_V5



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/05/15	0057348/15-5	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	11/06/13	0462042/13-9	7162 – MEDICAMENTO S E INSUMOS FARMACÊUTICO S – (Alteração de AFE) de IMPORTADORA 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 – publicação no Bulário 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 – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres legais	VP/VPS	500 UI
09/05/17	0834612/17-7	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	07/04/15	0302886/15-1	10386 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração moderada do processo de produção do(s) princípio(s) ativo(s)	10/04/17	Identificação do medicamento 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 medicamento pode me causar? 3. Características farmacológicas	VP/VPS	500 UI

							4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 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 – publicação no Bulário RDC 60/12	06/02/18	0101160/18-0	7162 – MEDICAMENTO S E INSUMOS FARMACÊUTICO S - (Alteração na AFE) de IMPORTADORA 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?	VP/VPS	500 UI

							6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidado de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas		
14/10/20	3547929/20-9	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário 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	14/10/20	8. Quais males que este medicamento pode me causar?	VP/VPS	500 UI 1000 UI

					de Bula – RDC 60/12		/ Reações Adversas Dizeres legais		
26/11/20	4177386/20-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	9. Reações Adversas	VPS	500 UI 1000 UI
19/12/25	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação Composição 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? 5. Advertências e Precauções 6. Interações Medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VP/VPS Institucional	500 UI

							8. Posologia e modo de usar Dizeres Legais		
--	--	--	--	--	--	--	---	--	--