

tanto da extremidade em spray como da cânula de aplicação. Em tais casos a extremidade em spray e a cânula de aplicação deixam de poder ser utilizadas e devem ser substituídas. Por este motivo, as embalagens de Beriplast P 1 ml contêm duas extremidades em spray e duas cânulas de aplicação.

Aplicando uma pressão ligeira na placa – como para uma injeção – a cola de fibrina sai da extremidade em spray sob a forma de um aerossol fino e suave. A distância adequada é de cerca de 10 – 20 cm. No tecido a ser coberto forma-se uma fina película de cola de fibrina.

#### Efeitos indesejáveis

Comunique ao seu médico ou farmacêutico se sentir quaisquer efeitos secundários, sobretudo os que não se encontrem descritos neste folheto informativo.

Podem ocorrer casos raros de hipersensibilidade ou reacções alérgicas (ex: dispneia, rubor/exantema, urticária, hipotensão, broncospasma), que em casos isolados podem originar situações de choque anafilático. Tais reacções podem especialmente verificar-se se a preparação for repetidamente aplicada ou administrada a doentes com conhecida hipersensibilidade às proteínas de origem bovina ou a outros componentes do produto.

Se ocorrerem reacções alérgicas ou anafiláticas, a administração tem de ser imediatamente interrompida e deverá ser instituído o tratamento apropriado. Devem seguir-se as actuais recomendações clínicas para o tratamento do choque.

Caso seja necessário, pode recorrer-se ao seguinte tratamento adicional:

- Reacções ligeiras: administração de corticosteróides e antihistamínicos.
- Reacções graves ou com risco de vida (ex. choque anafilático), dependendo da gravidade da reacção:
  - injeção lenta imediata de adrenalina por via i.v.,
  - adicionalmente, administração lenta de doses elevadas de corticosteróides por via i.v.,
  - se necessário, reposição do volume e/ou oxigénio.

#### Conservação e estabilidade

Beriplast P 1 ml não deve ser utilizado após terminado o prazo de validade indicado na cartongagem e no recipiente.

Beriplast P 1 ml deve ser conservado ao abrigo da luz, a uma temperatura de refrigeração compreendida entre +2 °C e +8 °C.

Use as soluções reconstituídas imediatamente após a sua transferência para as seringas. Devem seguir-se estritamente as condições de armazenagem para o produto acabado e para as soluções reconstituídas.

#### Mantenha fora do alcance das crianças!

Após a reconstituição, as soluções de trombina e fibrinogénio, mantidas nos seus frascos, permanecem estáveis entre +15 e +25 °C:

- durante 24 horas se conservadas no blister estéril não aberto
- ou
- durante 8 horas se conservadas fora do blister estéril.

Qualquer solução não usada deve ser apropriadamente rejeitada.

#### Data da última revisão

Outubro de 2000

#### Informações adicionais

##### Outras apresentações

##### Embalagem de Beriplast P 0,5 ml

##### Caixa A

Combi-Set I para a preparação da solução de fibrinogénio, composto pelos Frascos 1 e 2 ligados através de um dispositivo de transferência:

- Frasco 1 contendo o fibrinogénio liofilizado e o factor XIII da coagulação
- Frasco 2 contendo a solução de aprotinina

Combi-Set II para a preparação da solução de trombina, composto pelos frascos 3 e 4 ligados através de um dispositivo de transferência:

- Frasco 3 contendo trombina liofilizada
- Frasco 4 contendo a solução de cloreto de cálcio

##### Caixa B

Sistema de aplicação, composto por:

- 2 seringas de tuberculina estéreis descartáveis
- Kit de aplicação Pantaject
- 2 extremidades em spray estéreis descartáveis
- 2 cânulas de aplicação estéreis descartáveis

##### Embalagem de Beriplast P 3 ml

##### Caixa A

Combi-Set I para a preparação da solução de fibrinogénio, composto pelos Frascos 1 e 2 ligados através de um dispositivo de transferência:

- Frasco 1 contendo o fibrinogénio liofilizado e o factor XIII da coagulação
- Frasco 2 contendo a solução de aprotinina

Combi-Set II para a preparação da solução de trombina, composto pelos frascos 3 e 4 ligados através de um dispositivo de transferência:

- Frasco 3 contendo trombina liofilizada
- Frasco 4 contendo a solução de cloreto de cálcio

##### Caixa B

Sistema de aplicação, composto por:

- 2 seringas de 3 ml estéreis descartáveis
- Kit de aplicação Pantaject
- 3 extremidades em spray estéreis descartáveis
- 2 cânulas de aplicação estéreis descartáveis

**Aventis Behring**



#### Nome do Medicamento

## Beriplast® P 1 ml

Combi-Set

Sistema de Cola de Fibrina

#### Composição qualitativa e quantitativa

##### Composição qualitativa:

Combi-Set I:

##### Substâncias activas:

Fibrinogénio (humano), Factor XIII da coagulação (humano), aprotinina (bovina).

Combi-Set II:

##### Substâncias activas:

Trombina (humana), Cloreto de cálcio

##### Composição quantitativa:

O sistema de Beriplast P 1 ml contém:

Combi-Set I	1 ml
-------------	------

##### Frasco 1 Concentrado de Fibrinogénio:

substância total anidra	174 mg
<i>fibrinogénio</i> (fracção proteica de plasma humano)	90 mg
<i>factor XIII da coagulação</i> (fracção proteica de plasma humano)	60 U*
albumina humana, cloridrato de L-arginina, L-isoleucina, cloreto de sódio, citrato de sódio dihidratado, L-glutamato de sódio monohidratado	

##### Frasco 2 Solução de Aprotinina:

volume	1,0 ml
<i>aprotinina</i> de pulmão bovino	1000 UIC**
correspondente a	0,56 UFE***
cloreto de sódio, água para injectáveis	

\* 1 Unidade (U) corresponde à actividade do Factor XIII de 1 ml de plasma fresco citrado (pool de plasma de doadores saudáveis).

\*\* UIC = Unidade do Inactivador da Caliceína

\*\*\* UFE = Unidade da Farmacopeia Europeia; 1 UFE = 1800 UIC

Combi-Set II	1 ml
--------------	------

##### Frasco 3 Trombina:

substância total anidra	7,6 mg
com uma fracção proteica de plasma humano	
actividade da <i>trombina</i>	500 UI
cloreto de sódio, citrato de sódio dihidratado	

##### Frasco 4 Solução de Cloreto de Cálcio:

volume	1,0 ml
<i>cloreto de cálcio dihidratado</i>	5,9 mg
água para injectáveis	

#### Forma farmacêutica e apresentação

##### Forma farmacêutica

Pós (frascos 1 e 3) e solventes (frascos 2 e 4) para selagem.

##### Apresentação

##### Embalagem de Beriplast P 1 ml

##### Caixa A

Combi-Set I para a preparação da solução de fibrinogénio, composto pelos Frascos 1 e 2 ligados através de um dispositivo de transferência:

- Frasco 1 contendo o fibrinogénio liofilizado e o factor XIII da coagulação
- Frasco 2 contendo a solução de aprotinina

Combi-Set II para a preparação da solução de trombina, composto pelos frascos 3 e 4 ligados através de um dispositivo de transferência:

- Frasco 3 contendo trombina liofilizada
- Frasco 4 contendo a solução de cloreto de cálcio

##### Caixa B

Sistema de aplicação, composto por:

- 2 seringas de tuberculina estéreis descartáveis
- Kit de aplicação Pantaject
- 2 extremidades em spray estéreis descartáveis
- 2 cânulas de aplicação estéreis descartáveis

#### Classificação fármaco-terapêutica

Hemostípticos/anti-hemorrágicos

Classificação ATC: B02BD

**Nome e morada do titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Aventis Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Str. 76  
P.O. Box 1230  
D-35002 Marburg  
Alemanha

**Indicações terapêuticas**

Beriplast P 1 ml pode ser usado topicamente como tratamento de suporte em todos os ramos da cirurgia, incluindo endoscópias, para efeitos de

- adesão tecidual / selagem
- suporte de suturas
- hemostase

Pode ainda ser usado para obtenção da hemostase no tratamento endoscópico de úlceras gastroduodenais com hemorragia.

**Contra-indicações**

Hemorragias arteriais e hemorragias venosas graves.  
Conhecida hipersensibilidade às proteínas de origem bovina ou a outros componentes do produto.

**Gravidez e lactação**

Não foi ainda estabelecida, em ensaios clínicos controlados, a segurança do uso de Beriplast P 1 ml durante a gravidez humana ou lactação. Os estudos realizados em animais de experiência são insuficientes para estabelecer a segurança relativamente à reprodução, desenvolvimento do embrião ou feto, decurso da gestação e desenvolvimento peri e pós-natal.

É muito limitada a experiência da administração de Beriplast P 1 ml a mulheres grávidas.

**Advertências especiais e precauções especiais de utilização**

Beriplast P 1 ml só pode ser topicamente administrado. Beriplast P 1 ml não deve ser aplicado por via intravascular! Se o produto for inadvertidamente aplicado por via intravascular, podem ocorrer complicações trombo-embólicas.

Se ocorrerem reacções alérgicas ou anafiláticas, a administração tem de ser imediatamente interrompida e deverá ser instituído o tratamento apropriado. As medidas terapêuticas a instituir dependem da natureza e gravidade do efeito secundário (ver também "Efeitos indesejáveis").

Devem tomar-se precauções para garantir que as zonas do organismo não abrangidas pela área onde se pretende aplicar o produto, se encontram suficientemente protegidas (cobertas) com vista a evitar adesões tecidulares em locais não desejados.

**Advertência específica relativamente ao local da injeção:**

Tal como acontece com qualquer injeção, poderão ocorrer lesões tecidulares independentemente da aplicação do produto. No local da injeção para tratamento endoscópico de hemorragias gastrintestinais, estas lesões tecidulares podem dar origem à formação de hematomas intramurais. A ocorrência de dor abdominal, náuseas ou vômitos no espaço de 1 a 3 dias após o tratamento endoscópico com a injeção do produto, podem constituir sintomas de hematoma intramural. Em doentes com hematoma intramural da parede do duodeno, têm sido descritos na literatura casos isolados de pancreatite. No entanto, deverá avaliar-se cuidadosamente o diagnóstico diferencial para a ocorrência de pancreatite.

**Segurança viral:**

Quando são administrados produtos farmacêuticos preparados a partir do sangue ou plasma humano, não pode excluir-se totalmente a possibilidade de transmissão de doenças infecciosas devido à transmissão de agentes infecciosos. Tal aplica-se também a agentes patogénicos de origem desconhecida até à data.

Actualmente alguns vírus, tais como o parvovírus B19 ou o vírus da hepatite A, são particularmente difíceis de eliminar ou inactivar. O parvovírus B19 pode afectar gravemente mulheres seronegativas que se encontrem grávidas ou indivíduos com o sistema imunitário comprometido.

Com vista a reduzir o risco de transmissão de agentes infecciosos, são aplicados controlos rigorosos na selecção dos dadores e das dádivas. Além disso, no processo de produção do Beriplast P 1 ml estão incluídos procedimentos de eliminação e/ou inactivação viral:

- Beriplast P 1 ml é exclusivamente preparado a partir de dádivas de plasma cujos resultados dos testes apresentaram valores negativos para os anticorpos contra o HIV-1, HIV-2 e HCV e para o antígeno HBs. Os níveis de ALT (GPT) no plasma são também determinados e não devem exceder o dobro do valor normal especificado no teste.
- Além disso, a pool de plasma é analisada para pesquisa de anticorpos contra o HIV-1, HIV-2 e HCV e para o antígeno HBs. O processamento da pool de plasma só será efectuado se os resultados obtidos forem negativos.
- O processo de produção do Beriplast P 1 ml possui várias etapas que contribuem para a eliminação e/ou inactivação de vírus. O tratamento pelo calor da preparação em solução aquosa a 60 °C durante 10 horas foi introduzido para efeitos de inactivação viral.

**Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Não foram realizados estudos formais de interacções. De modo semelhante ao que acontece com outros produtos comparáveis ou soluções de trombina, Beriplast P 1 ml pode sofrer desnaturação após exposição a soluções contendo álcool, iodo ou metais pesados (ex: soluções antisépticas). Tais substâncias devem ser removidas o mais possível antes da aplicação de Beriplast P 1 ml.

**Incompatibilidades**

Beriplast P 1 ml não deve ser misturado com outras especialidades farmacêuticas além dos solventes adequados.

**Posologia e administração****Posologia**

O volume de Beriplast P 1 ml a ser administrado e a frequência de aplicação devem ser sempre orientados em função das necessidades clínicas subjacentes do doente. A dose de Beriplast P 1 ml a ser aplicada depende de vários factores, embora não se encontre limitada por estes, nomeadamente pelo tipo de intervenção cirúrgica, pela dimensão da zona de aplicação e pelo número de aplicações.

A aplicação de Beriplast P 1 ml deve ser individualizada pelo médico. Nos estudos clínicos, as doses individuais de Beriplast P 1 ml variaram tipicamente entre 0,5 e 4 ml. Em alguns procedimentos (ex: traumatismos hepáticos, ou adesão de grandes superfícies queimadas), podem ser necessários volumes mais elevados (10 ou mais ml).

O volume inicial de Beriplast P 1 ml a ser aplicado numa determinada zona anatómica ou superfície alvo, deve ser suficiente para cobrir completamente a zona na qual se pretende a sua aplicação. Caso seja necessário, a aplicação pode ser repetida.

**Sobredosagem:**

Não há experiência de sobredosagem.

**Administração****A. Preparação e transferência das soluções:**

(Ver figuras 1 a 4 na aba da cartonagem exterior):

- Deixe que o Beriplast P 1 ml atinja a temperatura ambiente (não excedendo +25 °C).
- Retire o suporte de cartão da cartonagem exterior (contendo os Combi-Sets I e II) e coloque-o na posição vertical.
- Não abra o blister estéril e mantenha os Combi-Sets I e II no suporte de cartão.
- Reconstitua cada sistema em separado.
- Aplique uma forte pressão na extremidade dos Combi-Sets colocados na vertical com vista a promover a transferência dos solventes do frasco do solvente (2 e 4) para o frasco do liofilizado (1 e 3).
- O solvente é transferido por acção do vácuo através do dispositivo de transferência (ver Fig. 1).
- Em seguida, mantenha-os à temperatura ambiente. O processo de reconstituição estará completo ao fim de um a dois minutos. As bolhas de ar podem tornar turva a solução viscosa; no entanto tal turvação não provoca qualquer interferência.
- Anote a data e momento da reconstituição no espaço vazio no suporte de cartão (espaço no lado direito).
- Certifique-se que, após a reconstituição, os Combi-Sets são conservados de pé na vertical.
- Antes da sua utilização, rasgue o blister estéril (ver Fig. 2) e retire os frascos vazios (2 e 4) assim como os dispositivos de transferência (ver Fig. 3).
- Incline o Frasco 1 (solução de fibrinogénio/marca azul) e transfira o conteúdo para a seringa com a marca azul. Transfira completamente o conteúdo do Frasco 3 (solução de trombina/marca vermelha) para a seringa com a marca vermelha (ver Fig. 4).

**B. Aplicação:**

As soluções reconstituídas (dos frascos 1 e 3) deverão ser topicamente administradas a nível do tecido (sequencialmente ou em conjunto). Ao contrário de outros agentes hemostáticos que necessitam de ser retirados após a hemostase ter sido atingida, Beriplast P 1 ml permanece no local de aplicação e é degradado através do processo fisiológico normal de lise do coágulo.

Antes da aplicação do Beriplast P 1 ml, a superfície da ferida deverá estar o mais seca possível.

**Aplicação da solução de fibrinogénio e da solução de trombina em separado**

- a) Aplique a solução de fibrinogénio no local em que é necessário unir os tecidos e, por cima, coloque imediatamente a solução contendo trombina.
- b) os tecidos que é necessário unir devem ser fixados no seu local adequado durante vários minutos até que se alcance uma adesividade provisória.

**Aplicação conjunta com o kit de aplicação Pantaject®**

Na aplicação conjunta das soluções de fibrinogénio e trombina, pode usar-se o kit de aplicação.

**Manuseamento do kit de aplicação para Beriplast P (ver diagrama no kit de aplicação)**

Retire as agulhas das seringas contendo a solução de fibrinogénio (marca azul) e a solução de trombina (marca vermelha).

- (A) Insira a peça em Y (3) no recesso cónico do suporte da seringa (4).
- (B) Adapte com firmeza na peça em Y (3) as seringas contendo a solução de fibrinogénio (1/marca azul) e a solução de trombina (2/marca vermelha)
- (C) Encaixe ambas as seringas no suporte das seringas (4).
- (D) Adapte a placa (5) aos êmbolos das seringas para evitar qualquer obstrução nos êmbolos das seringas e com vista a assegurar um suave movimento para diante.
- (E) Finalmente, enrosque com firmeza a extremidade em spray (6) ou a cânula de aplicação (7) (ambas equipadas com um adaptador Luer-Lock).

Para cobrir grandes feridas, a cola de fibrina pode ser aplicada através de aerossol usando as extremidades em spray fornecidas em anexo ou pode ser usada em combinação com colagénio lanígero.

Antes de ser usado na zona da ferida, deve verificar-se o sistema para evitar bloqueios. Nunca exerça pressão nos êmbolos das seringas se estes oferecerem resistência! Qualquer interrupção na aplicação, mesmo de curta duração, originará um bloqueio