

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Beriplex P/N 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Beriplex P/N 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Beriplex je na voljo v obliki praška in vehikla za raztopino za injiciranje, ki vsebuje humani protrombinski kompleks. Zdravilo nominalno vsebuje naslednje i.e. humanih koagulacijski faktorjev, ki so naštetih v spodnji tabeli:

Ime sestavine	Vsebina po rekonstituciji (i.e./ml)	Beriplex P/N 500 vsebina na vialo (i.e.)	Beriplex P/N 1000 vsebina na vialo (i.e.)
Zdravilne učinkovine			
humani koagulacijski faktor II	20 – 48	400 – 960	800 – 1920
humani koagulacijski faktor VII	10 – 25	200 – 500	400 – 1000
humani koagulacijski faktor IX	20 – 31	400 – 620	800 – 1240
humani koagulacijski faktor X	22 – 60	440 – 1200	880 – 2400
Druge sestavine			
protein C	15 – 45	300 – 900	600 – 1800
protein S	12 – 38	240 – 760	480 – 1520

Skupna vsebnost beljakovin je 6–14 mg/ml rekonstituirane raztopine.

Specifična aktivnost faktorja IX je 2,5 i.e./mg celokupnih beljakovin.

Aktivnosti vseh koagulacijskih faktorjev kot tudi proteina C in S (antigen), so bile testirane po trenutno veljavnih mednarodnih standardih Svetovne zdravstvene organizacije (WHO).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Natrij do 343 mg (približno 15 mmol) na 100 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Bel ali rahlo obarvan prašek ali drobljiva trdna snov.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje krvavitev in perioperativna profilaksa krvavitev pri pridobljenem pomanjkanju koagulacijskih faktorjev protrombinskega kompleksa, kot je pomanjkanje zaradi zdravljenja z antagonistom vitamina K ali v primeru prevelikega odmerjanja antagonistov vitamina K, kadar je potreben hiter popravek ravni protrombinskega kompleksa.
- Zdravljenje krvavitev in perioperativna profilaksa krvavitev pri prirojenem pomanjkanju katerih koli od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev, kadar prečiščen specifični koagulacijski faktor ni na voljo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Spodaj so navedene samo splošne smernice za odmerjanje. Zdravljenje se mora začeti pod nadzorom zdravnika, z izkušnjami pri zdravljenju motenj koagulacije. Odmerjanje in trajanje nadomestnega zdravljenja sta odvisna od indikacije za zdravljenje, resnosti motnje, mesta in stopnje krvavitve ter od bolnikovega kliničnega stanja.

Količino in pogostost uporabe je treba izračunati za vsakega bolnika posebej. Intervali med odmerki morajo biti prilagojeni različnim razpolovnim časom cirkulirajočih posameznih koagulacijskih faktorjev protrombinskega kompleksa (glejte poglavje 5.2). Potrebe po odmerkih za posamezne bolnike lahko določite le na osnovi rednega določanja ravni posameznih koagulacijskih faktorjev v plazmi ali na osnovi preizkusov skupnih ravni protrombinskega kompleksa (INR, Quick's test) in neprekinjenega spremljanja bolnikovega kliničnega stanja.

Pri večjih kirurških posegih je nujno natančno spremljanje nadomestnega zdravljenja s koagulacijskimi preizkusi (specifični preizkusi koagulacijskih faktorjev in/ali preizkusi skupne ravni protrombinskega kompleksa).

- **Krvavitev in perioperativna profilaksa krvavitev med zdravljenjem z antagonistom vitamina K**

Odmerek bo odvisen od vrednosti INR pred zdravljenjem in ciljne vrednosti INR. Vrednosti INR pred zdravljenjem je treba izmeriti čim bližje času odmerjanja za ustrezen izračun odmerka zdravila Beriplex. V spodnji tabeli so približni odmerki (ml/kg telesne mase rekonstituiranega zdravila in i.e. faktorja IX/kg telesne mase), potrebni za normalizacijo vrednosti INR (npr. $\leq 1,3$) pri različnih izhodiščnih vrednostih INR.

Vrednost INR pred zdravljenjem	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Približni odmerek ml/kg telesne mase	1	1,4	2
Približni odmerek i.e. (faktor IX)/kg telesne mase	25	35	50

Odmerek temelji na telesni masi do največ 100 kg. Pri bolnikih, ki tehtajo več kot 100 kg, najvišji enkratni odmerek (i.e. faktorja IX) zato ne sme preseči 2.500 i.e. pri vrednosti INR 2,0 – 3,9; 3.500 i.e. pri vrednosti INR 4,0 – 6,0 in 5.000 i.e. pri vrednosti INR > 6,0.

Popravek z antagonistom vitamina K inducirane okvare hemostaze je navadno dosežen približno 30 minut po injiciranju. O sočasni uporabi vitamina K je treba razmisliti pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Beriplex za nujno reverzijo antagonistov vitamina K, saj so učinki vitamina K običajno vidni v 4-6 urah. Klinični podatki ne podpirajo ponavljajočega dajanja odmerkov zdravila Beriplex bolnikom, ki potrebujejo nujno reverzijo zdravljenja z antagonistom vitamina K, zato takšno zdravljenje ni priporočeno.

Ta priporočila temeljijo na podatkih iz kliničnih študij z omejenim številom udeležencev. Povrnitev aktivnosti in trajanje učinka se lahko razlikujeta, zato je spremljanje vrednosti INR med zdravljenjem obvezno.

- **Krvavitve in perioperativna profilaksa pri prirojenem pomanjkanju od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev, kadar zdravilo s prečiščenimi specifičnimi koagulacijskimi faktorji ni na voljo**

Izračun potrebnega odmerka koncentrata protrombinskega kompleksa temelji na podatkih kliničnih študij:

- 1 i.e. faktorja IX na kg telesne mase lahko poveča aktivnost faktorja IX v plazmi za 1,3 % (0,013 i.e./ml) od normalne vrednosti;
- 1 i.e. faktorja VII na kg telesne mase poveča aktivnost faktorja VII v plazmi za 1,7 % (0,017 i.e./ml) od normalne vrednosti;
- 1 i.e. faktorja II na kg telesne mase poveča aktivnost faktorja II v plazmi za 1,9 % (0,019 i.e./ml) od normalne vrednosti;
- 1 i.e. faktorja X na kg telesne mase poveča aktivnost faktorja X v plazmi za 1,9 % (0,019 i.e./ml) od normalne vrednosti.

Odmerek posameznih faktorjev je izražen v mednarodnih enotah (i.e.), ki so povezane s standardom WHO za vsak faktor. Aktivnost posameznega koagulacijskega faktorja v plazmi je izražena kot odstotek (glede na normalno aktivnost v plazmi) ali v mednarodnih enotah (glede na mednarodni standard specifičnega koagulacijskega faktorja).

Ena mednarodna enota (i.e.) aktivnosti koagulacijskega faktorja ustreza količini v enem ml normalne humane plazme.

Na primer, izračun potrebnega odmerjanja faktorja X temelji na empirični ugotovitvi, da 1 mednarodna enota (i.e.) faktorja X na kg telesne mase poveča aktivnost faktorja X v plazmi za 0,019 i.e./ml.

Potrebno odmerjanje določimo z uporabo naslednje formule:

Potrebno št. enot = telesna masa (kg) x želeni dvig faktorja X (i.e./ml) x 53
kjer je 53 (ml/kg) recipročna vrednost ocenjene povrnitve aktivnosti.

Upoštevajte, da izračun temelji na podatkih bolnikov, ki so prejeli antagonist vitamina K. Izračun, ki temelji na podatkih zdravih prostovoljcev, bi dal nižjo oceno potrebnega odmerka.

Če je znana posamezna povrnitev aktivnosti, je treba pri izračunu upoštevati to vrednost.

Za zdravilo specifični podatki so pridobljeni iz kliničnih študij na zdravih prostovoljcih (N = 15) in študijah reverzije zdravljenja z antagonistom vitamina K pri večjih akutnih krvavitvah ali perioperativni profilaksi krvavitev (N = 98, N = 43) (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Beriplex pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani v kontroliranih kliničnih študijah (glejte poglavje 4.4).

Starejša populacija

Odmerjanje in način uporabe pri starejših (> 65 let) je enako splošnim priporočilom.

Način uporabe

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6. Rekonstituirano raztopino je treba dajati intravensko (ne več kot 8 ml/min^{*}).

^{*} v kliničnih preskušanjih zdravila Beriplex so za bolnike s telesno maso <70 kg dali navodilo za infundiranje z največjo hitrostjo 0,12 ml/kg/min (manj kot 8 ml/min).

Raztopina mora biti bistra ali nekoliko opalescentna.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

V primeru diseminirane intravaskularne koagulacije se lahko pripravke protrombinskega kompleksa uporabi šele po prenehanju stanja povečane porabe trombocitov.

Znana anamneza trombocitopenije, ki jo povzroča heparin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Posvetovati se morate s specialistom, izkušenim v zdravljenju koagulacijskih motenj.

Pri bolnikih s pridobljenim pomanjkanjem od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev (npr. zaradi zdravljenja z antagonistom vitamina K), je treba zdravilo Beriplex uporabiti le, kadar je potreben hiter popravek ravni protrombinskega kompleksa, na primer pri večjih krvavitvah ali nujnih kirurških posegih. V drugih primerih ponavadi zadostuje zmanjšanje odmerka antagonist vitamina K in/ali dajanje vitamina K.

Bolniki, ki prejemajo antagonist vitamina K lahko imajo obstoječe hiperkoagulacijsko stanje, ki ga infundiranje koncentrata protrombinskega kompleksa lahko poslabša.

Pri prirojenem pomanjkanju katerih koli od vitamina K odvisnih faktorjev, je treba, kadar je na voljo, uporabiti specifični koagulacijski faktor.

Če se pojavijo alergijske ali anafilaktične reakcije, je treba takoj prekiniti dajanje zdravila Beriplex (npr. prekiniti injiciranje) in pričeti z ustreznim zdravljenjem. Terapevtski ukrepi so odvisni od vrste in resnosti neželenega učinka. V primeru šoka je treba uporabiti standardno zdravljenje za šok.

Pri bolnikih s prirojenim ali pridobljenim pomanjkanjem, ki se zdravijo s humanim protrombinskim kompleksom, zlasti pri ponavljajočem se odmerjanju, obstaja tveganje za trombozo ali diseminirano intravaskularno koagulacijo. Tveganje je lahko večje pri zdravljenju izoliranega pomanjkanja faktorja VII, saj se lahko drugi od vitamina K odvisni koagulacijski faktorji, z daljšim razpolovnim časom, kopičijo do ravni, ki so znatno višje od normalnih. Bolnike, ki prejemajo humani protrombinski kompleks je treba pozorno opazovati zaradi znakov in simptomov diseminirane intravaskularne koagulacije in tromboze.

Zaradi tveganja za tromboembolične zaplete je treba pri dajanju zdravila Beriplex bolnikom z anamnezo koronarne srčne bolezni ali miokardnega infarkta, bolnikom z boleznijo jeter, peri- ali post-operativnim bolnikom, novorojencem ali bolnikom s tveganjem za tromboembolične dogodke ali diseminirano intravaskularno koagulacijo ali sočasnim pomanjkanjem inhibitorjev, bolnike pozorno spremljati. V vseh teh primerih je treba oceniti morebitno korist zdravljenja z zdravilom Beriplex in tveganje za te zaplete.

Pri bolnikih z diseminirano intravaskularno koagulacijo je lahko v določenih okoliščinah potrebno zamenjati koagulacijske faktorje protrombinskega kompleksa. Vendar pa se sme to zamenjavo izvesti šele po prenehanju stanja povečane porabe trombocitov (na primer po zdravljenju obstoječega vzroka, persistentni normalizaciji ravni antitrombina III).

Reverzija antagonistov vitamina K izpostavi bolnika tromboemboličnemu tveganju osnovne bolezni. Čim prej je treba skrbno razmisliti o nadaljevanju uporabe antikoagulantov.

Neželeni učinki lahko vključujejo razvoj s heparinom inducirane trombocitopenije tipa II (HIT, tip II). Značilni znaki HIT so zmanjšanje števila trombocitov za > 50 odstotkov in/ali pojav novih ali nepojasnjenih tromboemboličnih zapletov med zdravljenjem s heparinom. Ti značilno nastopijo 4 do 14 dni po začetku zdravljenja s heparinom, pri tistih, ki so bili heparinu izpostavljeni pred kratkim (v zadnjih 100 dnevih), pa že v 10 urah.

Pri bolnikih s hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX in anamnezo alergijske reakcije so v posameznih primerih poročali o nefrotskem sindromu po poskusu indukcije imunske tolerance.

Podatki o uporabi zdravila Beriplex pri perinatalnih krvavitvah zaradi pomanjkanja vitamina K pri novorojencih niso na voljo.

Zdravilo Beriplex vsebuje do 343 mg natrija (približno 15 mmol) na 100 ml. To naj upoštevajo bolniki na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

Varnost pred virusi

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb kot posledic uporabe zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro darovalcev, presejanje posameznih darovanih vzorcev in zbrane plazme za posebne označevalce okužbe ter vključevanje ukrepov, ki učinkovito inaktivirajo/odstranjujejo viruse, v postopek izdelave. Kljub temu ob dajanju zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, možnosti prenosa kužnih dejavnikov ne moremo popolnoma izključiti. To velja tudi za neznane ali nove viruse ter druge bolezenske povzročitelje.

Uvedeni ukrepi so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV) in virus hepatitisa C (HCV) ter proti virusom brez ovojnice, kot sta virus hepatitisa A (HAV) in parvovirus B19.

Pri bolnikih, ki redno/večkrat prejemajo pripravke s protrombinskim kompleksom pridobljenim iz človeške plazme, je treba razmisliti o ustreznem cepljenju (proti hepatitisu A in B).

Močno priporočamo, da vsakokrat, ko damo bolniku zdravilo Beriplex, zabeležimo ime in serijsko številko zdravila, da ohranimo povezavo med bolnikom in serijsko številko zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila s humanim protrombinskim kompleksom nevtralizirajo učinke zdravljenja z antagonistami vitamina K, vendar ni znanih interakcij z drugimi zdravili.

Pri izvajanju preizkusov strjevanja krvi, ki so občutljivi na heparin, pri bolnikih, ki prejemajo velike odmerke humanega protrombinskega kompleksa, je treba upoštevati, da je heparin sestavina danega zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost in Dojenje

Varnost uporabe humanega protrombinskega kompleksa pri nosečnosti in med dojenjem ni bila ugotovljena. Študije na živalih niso ustrezne za ugotavljanje vpliva na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. Zato se humani protrombinski kompleks med nosečnostjo in dojenjem sme uporabiti le, kadar je jasno indiciran.

Plodnost

Podatkov o plodnosti ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Občasno so opazili alergijske ali anafilaktične reakcije, vključno s hudimi anafilaktičnimi reakcijami (glejte poglavje 4.4).

Nadomestno zdravljenje lahko povzroči nastanek protiteles v obtoku, kar inhibira enega ali več humanih faktorjev protrombinskega kompleksa. Če se pojavijo taki inhibitorji, se bo stanje pokazalo kot slab klinični odziv. V takih primerih se je za nasvet priporočeno obrniti na specializirani center za hemofilijo. Anafilaktične reakcije so opazili pri bolnikih s protitelesi za faktorje, ki jih vsebuje zdravilo Beriplex.

Pogosto so opazili povišanje telesne temperature.

Po uporabi humanega protrombinskega kompleksa obstaja tveganje za tromboembolične dogodke (glejte poglavje 4.4).

Neželeni učinki v obliki preglednice za zdravilo Beriplex

Naslednji neželeni učinki temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj, postmarketinških izkušenj kot tudi strokovni literaturi.

Spodnja preglednica je pripravljena v skladu s klasifikacijo organskih sistemov MedDRA (organski sistem in prednostni vrstni red). Pogostnosti so bile ocenjene na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

MedDRA glede na organske sisteme	neželeni učinki	pogostnost
Žilne bolezni in drugi organski sistemi	tromboembolični dogodki*	pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	diseminirana intravaskularna koagulacija	neznana
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost ali alergijske reakcije	občasni
	anafilaktične reakcije vključno z anafilaktičnim šokom	neznana
	razvoj protiteles	neznana
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu uporabe	povišana telesna temperatura	pogosti

* vključno s primeri s smrtnim izidom

Za varnost v zvezi s prenosljivimi povzročitelji, glejte poglavje 4.4.

Pediatrična populacija

Podatkov o uporabi zdravila Beriplex pri pediatrični populaciji ni na voljo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Da bi se izognili prevelikemu odmerjanju je med zdravljenjem potrebno redno spremljanje koagulacijskega stanja, ker je uporaba velikih odmerkov koncentrata protrombinskega kompleksa (preveliko odmerjanje) povezana s primeri miokardnega infarkta, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze in pljučne embolije. V primeru prevelikega odmerjanja je tveganje za razvoj tromboemboličnih zapletov ali diseminirane intravaskularne koagulacije povečano pri bolnikih s tveganjem za te zaplete.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, kombinacije koagulacijskih faktorjev IX, II, VII in X, oznaka ATC: B02BD01.

Koagulacijski faktorji II, VII, IX in X, ki se sintetizirajo v jetrih s pomočjo vitamina K, se imenujejo tudi protrombinski kompleks. Poleg koagulacijskih faktorjev vsebuje zdravilo Beriplex še od vitamina K odvisne inhibitorje koagulacije, protein C in protein S.

Faktor VII je zimogen aktivnega faktorja VIIa serinske proteaze, preko katerega se začne ekstrinzična pot koagulacije krvi. Kompleks tkivnega faktorja (tkivnega tromboplastina) in faktorja VIIa aktivira koagulacijska faktorja X in IX, pri čemer nastaneta faktorja IXa in Xa. Z nadaljnjo aktivacijo koagulacijske kaskade, se aktivira protrombin (faktor II) in se transformira v trombin. Z aktivacijo trombina se fibrinogen pretvori v fibrin, kar povzroči nastajanje strdkov. Normalno nastajanje trombina je pomembno tudi za delovanje trombocitov, kot del primarne hemostaze.

Izolirano hudo pomanjkanje faktorja VII povzroča zmanjšano nastajanje trombina in nagnjenost h krvavitvam zaradi okvarjene tvorbe fibrina in okvarjene primarne hemostaze. Izolirano pomanjkanje faktorja IX je ena izmed klasičnih hemofilij (hemofilija B). Izolirani pomanjkanji faktorja II ali faktorja X sta zelo redki, vendar v hudi obliki povzročata nagnjenost h krvavitvam, ki je podobna tistim pri klasični hemofiliji.

Drugi sestavini zdravila Beriplex, inhibitorja koagulacije protein C in protein S, se tudi sintetizirata v jetrih. Biološka aktivnost proteina C se izvrši s pomočjo kofaktorja, proteina S.

Aktivirani protein C zavira koagulacijo z inaktivacijo koagulacijskih faktorjev Va in VIIIa. Protein S kot kofaktor proteina C podpira inaktivacija koagulacije. Pomanjkanje proteina C je povezano s povečanim tveganjem za pojav tromboze.

Pridobljeno pomanjkanje od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev se pojavi med zdravljenjem z antagonistami vitamina K. Če pomanjkanje postane hudo, pride do hude nagnjenosti h krvavitvam, za katero so bolj značilne retroperitonealne ali možganske krvavitve kot krvavitve v mišicah in sklepkih. Huda jetrna insuficienca tudi povzroča znatno zmanjšanje ravni od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev in klinično nagnjenost h krvavitvam, ki je pogosto zapletena zaradi sočasne majhne intravaskularne koagulacije, majhnega števila trombocitov, pomanjkanja inhibitorjev koagulacije in okvarjene fibrinolize.

Uporaba humanega protrombinskega kompleksa poveča raven od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev v plazmi in lahko začasno odpravi okvaro koagulacije pri bolnikih s pomanjkanjem enega ali več teh faktorjev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetični podatki ter podatki o *in-vivo* povrnitvi aktivnosti so bili pridobljeni v študiji na zdravih osebah (N = 15) in dveh študijah reverzije zdravljenja z antagonistom vitamina K pri večjih akutnih krvavitvah ali perioperativni profilaksi krvavitev (N = 98, N = 43).

Študija na zdravih prostovoljcih:

15 zdravih prostovoljcev je prejelo zdravilo Beriplex v odmerku 50 i.e./kg. *In-vivo* povrnitev aktivnosti (*in-vivo recovery* - IVR) je povečanje merljivih ravni faktorja v plazmi (i.e./ml), ki jih lahko pričakujemo po infuziji faktorjev (i.e./kg), uporabljenih kot odmerki zdravila Beriplex. Ocenjevali so prirastne IVR za faktorje II, VII, IX, X, ter proteina C in S. Najvišje ravni vseh sestavin so bile dosežene znotraj 3-urnega časovnega intervala. Povprečni prirastni IVR so bili v razponu od 0,016 i.e./ml za faktor IX in 0,028 za protein C. Mediana razpolovnega časa v plazmi in prirastni IVR so opredeljeni kot sledi:

Parameter	Mediana razpolovnega časa v plazmi (razpon)/ur	Prirastni IVR (i.e./ml na i.e./kg telesne mase)	
		geometrijska sredina	90 % IZ†
Faktor II	60 (25 – 135)	0,022	(0,020 – 0,023)
Faktor VII	4 (2 – 9)	0,024	(0,023 – 0,026)
Faktor IX	17 (10 – 127) *	0,016	(0,014 – 0,018)
Faktor X	31 (17 – 44)	0,021	(0,020 – 0,023)
Protein C	47 (9 – 122) *	0,028	(0,027 – 0,030)
Protein S	49 (33 – 83) *	0,020	(0,018 – 0,021)

† interval zaupanja

* končni razpolovni čas; dvorazdelčni model

Zdravilo Beriplex se v organizmu porazdeli in presnovi na enak način kot endogeni koagulacijski faktorji II, VII, IX in X.

Intravenska aplikacija pomeni, da je pripravek na voljo takoj; biološka uporabnost je sorazmerna z uporabljenim odmerkom.

Študija reverzije zdravljenja z vitaminom K pri večji akutni krvavitvi:

Povprečna *in-vivo* povrnitev aktivnosti (*in-vivo recovery* - IVR) je bila izračunana pri 98 osebah, ki so prejele zdravilo Beriplex za zdravljenje krvavitve med zdravljenjem z antagonistom vitamina K. Prirastni IVR odgovori so bili v razponu od 0,016 i.e./ml za faktor VII in 0,019 i.e./ml za protein C.

Študija reverzije zdravljenja z vitaminom K pri večji akutni krvavitvi ali perioperativni profilaksi krvavitve:

Povprečna *in-vivo* povrnitev aktivnosti (*in-vivo recovery* - IVR) je bila izračunana pri 43 osebah, ki so prejele zdravilo Beriplex za zdravljenje krvavitve ali perioperativne profilakse krvavitev med zdravljenjem z antagonistom vitamina K. Intravenska aplikacija 1 i.e./kg zdravila Beriplex je povečala plazemske ravni od vitamina K odvisnih faktorjev koagulacije v razponu od 0,013 do 0,023 i.e./ml.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Beriplex vsebuje kot aktivne učinkovine faktorje protrombinskega kompleksa (faktorji II, VII, IX in X). Pridobljeni so iz človeške plazme in delujejo kot endogene sestavine plazme.

Študije toksičnosti enkratnih odmerkov predhodno pasteriziranega, vendar ne nanofiltriranega izdelka so pokazale zmerno toksičnost pri miših po aplikaciji odmerka 200 i.e./kg, kar je bil najvišji preskušeni odmerek. Podgane so prenašale posamezen i.v. odmerek pasteriziranega in nanofiltriranega izdelka do 100 i.e./kg. Predklinične študije uporabe ponavljajočih odmerkov (kronična toksičnost, kancerogenost in reproduktivna toksičnost) na konvencionalnih modelih živali ni mogoče razumno izvesti zaradi razvoja protiteles po aplikaciji heteroloških človeških proteinov.

Lokalno prenašanje po intravenski aplikaciji zdravila Beriplex so opazili pri kuncih. Študija neo-antigenosti pri kuncih ni pokazala znakov nastajanja neo-epitopa kot posledice postopka pasterizacije

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

heparin

humani albumin

humani antitrombin III

natrijev klorid

natrijev citrat

HCl ali NaOH (v majhnih količinah za uravnavanje pH)

Vehikel:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Kemijska in fizikalna obstojnost med uporabo sta dokazani za 24 ur pri sobni temperaturi (do največ 25 °C). Vendar je z mikrobiološkega vidika potrebno rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Beriplex P/N 500 i.e., prašek in vehikel za raztopino za injiciranje:

Prašek: Viala iz brezbarvnega stekla (tipa II), zaprta z brezlateksnim infuzijskim zamaškom (bromobutilna guma), aluminijsko zaporko in plastično snemno zaporko.

Vehikel: 20 ml vode za injekcije v viali brezbarvnega stekla (tipa I), ki je zaprt z brezlateksnim infuzijskim zamaškom (klorobutilna ali bromobutilna guma), aluminijsko zaporko in plastično snemno zaporko.

Injekcijska naprava: 1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Beriplex P/N 1000 i.e., prašek in vehikel za raztopino za injiciranje:

Prašek: Viala iz brezbarvnega stekla (tipa II), zaprta z brezlateksnim infuzijskim zamaškom (bromobutilna guma), aluminijasto zaporko in plastično snemno zaporko.

Vehikel: 40 ml vode za injekcije v viali brezbarvnega stekla (tipa I), ki je zaprt z brezlateksnim infuzijskim zamaškom (klorobutilna ali bromobutilna guma), aluminijasto zaporko in plastično snemno zaporko.

Injekcijska naprava: 1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom





Način uporabe

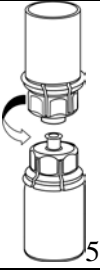


Splošna navodila

- Raztopina mora biti bistra ali nekoliko opalescentna. Po filtraciji/izsesanju (glejte spodaj) pred dajanjem preverite videz rekonstituiranega zdravila, da raztopina ne vsebuje delcev in da ni obarvana.
- Ne uporabljajte motnih raztopin in tistih, ki vsebujejo usedline.
- Rekonstitucijo in izsesanje izvajajte pod aseptičnimi pogoji.



Rekonstitucija

Vehikel segrejte na sobno temperaturo. Prepričajte se, da sta snemni zaporki vial z zdravilom in vial z vehiklom odstranjeni, zamaška pa obrisana z aseptično raztopino in osušena še pred odprtjem zavoja Mix2Vial.

	1. Odprite zavoj Mix2Vial tako, da odlepite pokrov. Ne odstranite Mix2Vial iz pretisnega omota!
	2. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto podlago in jo trdno držite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in porinite konico modrega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vial z vehiklom.
	3. Previdno odstranite pretisni omot s seta Mix2Vial, tako da ga primete za obod in potegnete navpično navzgor. Glejte, da odstranite le pretisni omot in ne tudi seta Mix2Vial.
	4. Postavite vialo z zdravilom na ravno in trdno podlago. Obrnite vialo vehikla, na katero je pritrjen set Mix2Vial, in porinite konico prozornega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vial z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.

 <p>5</p>	<p>5. Z eno roko primite set Mix2Vial na tisti strani, kjer je viala z zdravilom, z drugo pa na strani vehikla in z odvijanjem previdno razstavite set na dva dela. Zavržite vialo vehikla skupaj z modrim adapterjem, pritrjenim na Mix2Vial.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Nalahno vrtite vialo z zdravilom skupaj s pritrjenim prozornim adapterjem, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Vsrkajte zrak v prazno sterilno injekcijsko brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, priključite injekcijsko brizgo na zaskočni nastavek »Luerjev zaklop« Mix2Vial s privijanjem v smeri urinega kazalca. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.</p>

Izsesavanje in apliciranje

 <p>8</p>	<p>8. S stalnim pritiskom na bat injekcijske brizge obrnite sistem na glavo in vsrkajte raztopino v brizgo s počasnim izvlečenjem bata.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Ko je raztopina v injekcijski brizgi, trdno primite tulec injekcijske brizge (bat naj bo še vedno obrnjen navzdol) in snemite set Mix2Vial z injekcijske brizge z odvijanjem v nasprotni smeri urinega kazalca.</p>

Paziti je treba, da v injekcijsko brizgo, napolnjeno z zdravilom, ne vstopi kri, saj obstaja nevarnost, da bi kri v injekcijski brizgi koagulirala in bi fibrinske strdke lahko injicirali v bolnika.

V primeru, da je potrebna več kot ena viala zdravila Beriplex je možno združiti več vial zdravila Beriplex za enkratno infuzijo preko komercialno dostopne infuzijske naprave.

Raztopine zdravila Beriplex ne redčimo.

Rekonstituirano raztopino je treba dajati intravensko (ne več kot 8 ml/min^{*}).

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02153/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 9. 5. 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 29. 8. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 1. 2021

^{*} v kliničnih preskušanjih zdravila Beriplex so za bolnike s telesno maso <70 kg dali navodilo za infundiranje z največjo hitrostjo, ki je 0,12 ml/kg/min (manj kot 8 ml/min).