

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Beriplast P Combi-Set 1 ml prašek in vehikel za lepilo za tkiva
Beriplast P Combi-Set 3 ml prašek in vehikel za lepilo za tkiva

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kakovostna sestava

Combi-Set I:

Zdravilne učinkovine

humani fibrinogen, humani koagulacijski faktor XIII, aprotinin (goveji)

Combi-Set II:

Zdravilne učinkovine

humani trombin, kalcijev klorid

Količinska sestava

Combi-Set I	na 1 ml
<u>Viala 1 koncentrat fibrinogena:</u>	
celotna količina praška	174 mg
<i>fibrinogen</i> (proteinska frakcija humane plazme)	90 mg
<i>koagulacijski faktor XIII</i> (proteinska frakcija humane plazme)	60 i.e.
<u>Viala 2 raztopina aprotinina:</u>	
Količina	1,0 ml
<i>aprotinin</i> (goveji pljučni)	1000 EIK*
Ustreza	0,56 EEP**
* EIK = enota inaktivatorja kalikreina	
** EEP = enota Evropske farmakopeje (1 EEP = 1800 EIK)	
Combi-Set II	na 1 ml
<u>Viala 3 trombin:</u>	
celotna količina praška	7,6 mg
s <i>trombinsko</i> aktivnostjo proteinske frakcije humane plazme	500 i.e.
<u>Viala 4 raztopina kalcijevega klorida:</u>	
Količina	1,0 ml
<i>kalcijev klorid dihidrat</i>	5,9 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za lepilo za tkiva

JAZMP-IA/035/G-25.02.2016

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Podporno zdravljenje, kadar standardne kirurške tehnike ne zadoščajo:

- za izboljšanje hemostaze (vključno z endoskopskim zdravljenjem krvavečega gastroduodenalnega ulkusa),
- kot lepilo za tkiva, ki spodbuja sprijemanje/zapiranje, ali kot podporo za šive.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Beriplast lahko uporabljajo le zdravniki z ustreznimi izkušnjami in/ali kirurgi.

Odmerjanje

Volumen zdravila Beriplast, ki ga je treba nanesti, in pogostnost dajanja naj bosta vedno določena na podlagi klinične potrebe bolnika.

Odmerek, ki ga je treba nanesti, se določi na podlagi spremenljivk, ki vključujejo, vrsto kirurškega posega, velikost področja in način nameravane uporabe, število uporabljenih odmerkov, a niso omejene le na te.

Uporabo zdravila določi lečeči zdravnik za vsak primer posebej. V kliničnih preskušanjih so se posamezni odmerki gibali med 0,5 do 4 ml. Pri nekaterih postopkih (npr. poškodbe jeter ali lepljenje velikih opečenih površin) so lahko potrebni večji volumni (10 ml ali več).

Začetni volumen zdravila, ki se ga nanese na izbrano anatomsko mesto ali ciljno površino, mora biti zadosten, da pokrije nameravano mesto uporabe. Uporabo lahko po potrebi ponovimo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Beriplast pri otrocih in mladostnikih še nista bili dokazani v kontroliranih kliničnih študijah.

Način uporabe

za epilezijsko uporabo

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

Rekonstituirani raztopini (viale 1 in 3) se dajeta lokalno na tkivo (zaporedno ali v kombinaciji). V nasprotju z drugimi hemostatičnimi agensi, ki jih je treba po doseženi hemostazi odstraniti, ostane zdravilo Beriplast na mestu tudi po uporabi in se razgradi tekom običajnega fiziološkega procesa razgradnje krvnih strdkov.

Pred nanosom zdravila Beriplast P morate površino rane osušiti s standardnimi tehnikami (npr. občasno uporabo kompres, tamponov, uporabo aspiracijskih pripomočkov).

Zdravilo Beriplast P lahko rekonstituirate in uporabite le v skladu z navodili in s pomočjo pripomočkov, ki so priloženi zdravilu. Za podrobnejša navodila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Beriplast ne smemo uporabiti intravaskularno.

Arterijske in močne venske krvavitve.

Preobčutljivost na zdravilne učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Samo za epilezijsko uporabo. Zdravila se ne sme uporabljati intravaskularno!

Če zdravilo pomotoma damo intravaskularno, lahko pride do življenjsko nevarnih tromboemboličnih

zapletov.

Pred dajanjem zdravila Beriplast je treba poskrbeti, da so deli telesa, ki so izven želenega področja uporabe, ustrezno zaščiteni (pokriti), da se prepreči lepljenje tkiva na neželenih mestih.

Kot pri vsakem beljakovinskem pripravku so možne preobčutljivostne reakcije alergijskega tipa. Znaki preobčutljivostnih reakcij vključujejo izpuščaje, generalizirano koprivnico, težko dihanje, piskajoče dihanje, nizek krvni tlak in anafilaksijo. Če se pojavijo ti simptomi, je treba takoj prenehati z dajanjem zdravila.

Zdravilo Beriplast vsebuje goveji protein (aprotinin). Tudi v primeru stroge lokalne uporabe, obstaja tveganje za nastanek anafilaktičnih reakcij, ki so povezane s prisotnostjo govejega aprotinina. Tveganje se zdi večje pri bolnikih, pri katerih se je zdravilo že uporabljalo v preteklosti, tudi če so ga takrat dobro prenašali. Zato je treba vsako uporabo aprotinina ali zdravil, ki vsebujejo aprotinin, zabeležiti v bolnikovo kartoteko.

V primeru šoka je treba uvesti trenutne zdravstvene standarde za zdravljenje šoka.

Posebna opomba pri lokalnem injiciranju:

Dajanje zdravila Beriplast med endoskopskim zdravljenjem gastrointestinalnih krvavitev lahko povzroči poškodbo tkiva, ki vodi do nastanka hematov v steni prebavnega trakta. Simptomi hematov v steni prebavnega trakta so lahko bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje v roku 1 do 3 dni po takšnem endoskopskem zdravljenju. Pri bolnikih s hematomom v steni dvanajstnika so v posameznih primerih poročali o pankreatitisu. Zato je potrebna previdnost pri diferencialni diagnostiki pankreatitisa.

Varnost pred virusi

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki jih povzroča uporaba zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro darovalcev, presejalno testiranje posameznih donacij in zbirov plazme za posebne označevalce okužbe ter vključevanje učinkovitih proizvodnih korakov za inaktivacijo/odstranjevanje virusov. Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti nevarnosti prenosa povzročiteljev infektivnih bolezni. To velja tudi za neznane in nove viruse ter druge patogene organizme.

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

Okužba s parvovirusom B19 je lahko nevarna za nosečnice (okužba zarodka) in za posameznike s pomanjkljivim imunskim odzivom ali povečano stopnjo eritropoeze (npr. hemolitična anemija).

Vsakokrat, ko damo bolniku zdravilo Beriplast, moramo zabeležiti ime in serijo zdravila, da tako vzdržujemo povezavo med bolnikom in serijo zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Podobno kot pri primerljivih zdravilih ali raztopinah trombina se lahko zdravilo po izpostavljenosti raztopinam, ki vsebujejo alkohol, jod ali težke kovine (npr. antiseptične raztopine), denaturira. Takšne snovi je treba v največji možni meri odstraniti pred uporabo zdravila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost in dojenje

Varnost uporabe fibrinskih lepil za tkiva/hemostatikov med nosečnostjo ali dojenjem niso ugotavljali v kontroliranih kliničnih preskušanjih. Eksperimentalne študije na živalih za oceno varnosti glede razmnoževanja, razvoja zarodka ali ploda, poteka nosečnosti, pre- in postnatalnega razvoja ne

zadoščajo.

Na voljo so pomanjkljive izkušnje z dajanjem zdravila Beriplast nosečnicam. Zato se zdravilo daje nosečnicam in doječim ženskam le, če je uporaba jasno indicirana.

Plodnost

Podatki o plodnosti niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Uporabljene so naslednje standardne kategorije pogostnosti:

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: $< 1/10.000$

Bolezni prebavil

Dajanje zdravila med endoskopskim zdravljenjem gastrointestinalnih krvavitev lahko povzroči poškodbo tkiva, ki vodi do nastanka hematomov v steni prebavnega trakta (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni

Če se zdravilo pomotoma uporabi intravaskularno, se lahko pojavijo tromboembolični zapleti in DIC, obstaja pa tudi tveganje anafilaktične reakcije (glejte poglavje 4.4).

Bolezni imunskega sistema

Preobčutljivostne ali alergijske reakcije (ki lahko vključujejo angioedem, pekoč občutek in zbadanje na mestu aplikacije, bronhospazem, mrzlico, rdečico, generalizirano urtikarijo, glavobol, koprivnico, hipotenzijo, letargijo, navzeo, nemir, tahikardijo, tiščanje v prsih, mravljinčenje, bruhanje, piskajoče dihanje) se lahko v redkih primerih pojavijo pri bolnikih, ki jih zdravimo s fibrinskimi lepili za tkiva/hemostatiki. V posameznih primerih se lahko te reakcije stopnjujejo do hude anafilaksije. Do takšnih reakcij pride predvsem, če zdravilo nanašamo večkrat ali ga dajemo bolnikom, za katere je znano, da so preobčutljivi na aprotini (glejte poglavje 4.4) ali druge sestavine zdravila.

Redko se lahko pojavijo protitelesa proti sestavinam fibrinskega lepila za tkiva/hemostatičnih zdravil.

Za informacije o varnosti v zvezi s povzročitelji prenosljivih bolezni glejte poglavje 4.4.

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 nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: hemostatiki za lokalno zdravljenje, oznaka ATC: B02BC10

Sistem lepljenja s fibrinom sproži zadnjo fazo fiziološke koagulacije krvi. Do pretvorbe fibrinogena v fibrin pride s cepitvijo fibrinogena v fibrinske monomere in fibrinopeptide. Fibrinski monomeri agregirajo in oblikujejo fibrinski strdek. Faktor XIIIa, ki nastane z aktivacijo faktorja XIII s pomočjo trombina, navzkrižno poveže fibrin. Za pretvorbo fibrinogena in navzkrižno povezovanje fibrina so potrebni kalcijevi ioni.

Ko celjenje rane napreduje, plazmin povzroči povečano fibrinolitsko aktivnost in razgradnja fibrina v razpadne produkte se začne.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Beriplast je namenjeno samo za epilezijsko uporabo. Intravaskularna uporaba je kontraindicirana. Zato na ljudeh niso bile opravljene intravaskularne farmakokinetične študije.

Fibrinsko lepilo za tkiva/hemostatiki se presnavljajo enako kot endogeni fibrin, s fibrinolizo in fagocitozo.

Zdravilo Beriplast se uporablja le lokalno in je zato takoj uporabno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Podatki o toksičnosti pri enkratnem odmerku ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen informacij, navedenih v drugih delih SPC. Zaradi narave zdravila in posebnega načina uporabe niso bile opravljene študije genotoksičnosti in kancerogenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Combi-Set I

Viala 1: prašek

humani albumin, argininijev klorid, izolevcin, natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat, natrijev glutamat monohidrat

Viala 2: vehikel

natrijev klorid, voda za injekcije

Combi-Set II

Viala 3: prašek

natrijev klorid, natrijev citrat dihidrat

Viala 4: 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

2 leti

Kemijsko in fizikalno obstojnost med uporabo so dokazali za 24 ur pri sobni temperaturi (do največ 25 °C). Vendar pa je z mikrobiološkega vidika treba pripravljeno zdravilo uporabiti takoj, razen če metoda rekonstitucije izključuje tveganje kontaminacije z mikroorganizmi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Stična ovojnina

Viale za injiciranje:

Brezbarvno steklo,

- Tip I v skladu z Evropsko farmakopejo v primeru koncentrata fibrinogena 1 ml, raztopine aprotinina, raztopine trombina in kalcijevega klorida
- Tip II v skladu z Evropsko farmakopejo v primeru koncentrata fibrinogena 3 ml vsaka zaprta z gumijasto zaporko in aluminijastim pokrovčkom.

Oblike

Pakiranje zdravila Beriplast P 1 ml

Combi-Set I za pripravo raztopine fibrinogena je sestavljen iz vial 1 in 2, ki sta povezani s prenosnim sistemom:

- viala 1 vsebuje prašek fibrinogena in koagulacijski faktor XIII
- viala 2 vsebuje raztopino aprotinina

Combi-Set II za pripravo raztopine trombina je sestavljen iz vial 3 in 4, ki sta povezani s prenosnim sistemom:

- viala 3 vsebuje prašek trombina
- viala 4 vsebuje raztopino kalcijevega klorida

Set za aplikacijo, ki ga sestavljajo:

- 2 sterilni tuberkulinski brizgi za enkratno uporabo
- Pantaject® komplet za aplikacijo
- 2 sterilna razpršilna nastavka za enkratno uporabo
- 4 sterilne kanile za enkratno uporabo

Pakiranje zdravila Beriplast P 3 ml

Combi-Set I za pripravo raztopine fibrinogena je sestavljen iz vial 1 in 2, ki sta povezani s prenosnim sistemom:

- viala 1 vsebuje prašek fibrinogena in koagulacijski faktor XIII
- viala 2 vsebuje raztopino aprotinina

Combi-Set II za pripravo raztopine trombina je sestavljen iz vial 3 in 4, ki sta povezani s prenosnim sistemom:

- viala 3 vsebuje prašek trombina
- viala 4 vsebuje raztopino kalcijevega klorida

Set za aplikacijo, ki ga sestavljajo:

- 2 sterilni 3ml brizgi za enkratno uporabo
- Pantaject® komplet za aplikacijo
- 3 sterilni razpršilni nastavki za enkratno uporabo
- 4 sterilne kanile za enkratno uporabo

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila Beriplast ne smemo uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in škatli.

Raztopina mora biti bistra ali nekoliko opalescentna. Motnih raztopin ali raztopin, ki vsebujejo usedline ali delce, ne uporabite. Pred dajanjem preverite videz pripravljene raztopine, da ne vsebuje delcev ali obarvanj.

Priprava in odvzem raztopine

(glejte slike 1 do 4 na pokrovu škatle)

- Pred rekonstitucijo segrejte vse komponente zdravila Beriplast na sobno temperaturo (ki ne sme presegati 25 °C).
- Vzemite kartonasti podstavek (ki vsebuje Combi-Seta I in II) iz škatle in ga postavite pokonci.
- Ne odpirajte sterilnega pretisnega omota. Pustite Combi-Seta I in II na kartonastem podstavku.
- Rekonstituirajte vsak set posebej.
- Močno pritisnite na vrh pokonci postavljenih Combi-Setov, tako da vehikel steče iz vialo z vehiklom (2 oz. 4) v vialo s praškom (1 oz. 3).
- Vakuuum povleče vehikel preko prenosnega sistema (glejte sliko 1).
- Potem pustite stati pri sobni temperaturi. Postopek rekonstitucije je končan v največ petih do desetih minutah. Rezultat je bistra do rahlo opalescentna raztopina. Zaradi zračnih mehurčkov je lahko viskozna raztopina videti motna, kar pa ne vpliva na učinkovitost ali uporabnost zdravila.
- Zabeležite datum in čas rekonstitucije v prazen prostor na kartonastem podstavku (prostor na desni strani).
- Zagotovite, da po rekonstituciji Combi-Seta I in II stojita pokonci.
- Pred uporabo raztrgajte sterilni pretisni omot (glejte sliko 2) in odstranite Combi-Set I in II v sterilnih pogojih. Odklopite prazni viali (2 oz. 4) in prenosni sistem (glejte sliko 3).
- Nagnite vialo 1 (raztopina fibrinogena/modra oznaka) in izvlecite vsebino v modro označeno brizgo. V celoti izvlecite vsebino vialo 3 (raztopina trombina/rdeča oznaka) v rdeče označeno brizgo (glejte sliko 4).

Rekonstituirane raztopine uporabite takoj po tem, ko ste jih izvlekli v brizge.

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

Uporaba

Pred nanosom zdravila Beriplast P morate površino rane osušiti s standardnimi tehnikami (npr. občasno uporabo kompres, tamponov, uporabo aspiracijskih pripomočkov).

Ločena uporaba raztopin fibrinogena in trombina:

- a) Na tkivo, ki ga je treba zlepiti, nanesite raztopino fibrinogena in takoj prekrijte z raztopino, ki vsebuje trombin.
- b) Tkiva, ki jih je treba zlepiti, se nekaj minut ne smejo premikati, da se zagotovi vsaj začasno zlepljenje.

Skupna uporaba s kompletom za aplikacijo Pantaject:

Za skupno uporabo raztopin fibrinogena in trombina lahko uporabite komplet za nanos.

Ravnanje s kompletom za aplikacijo zdravila Beriplast (glejte diagram na kompletu):

Odstranite igle iz brizg, napolnjenih z raztopino fibrinogena (modra oznaka) in raztopino trombina (rdeča oznaka).

- (A) Vstavite del Y (3) v stožčasto vdolbino držala brizge (4).
- (B) Na del Y tesno pritrdite brizge, napolnjene z raztopino fibrinogena (1/modra oznaka) in raztopino trombina (2/rdeča raztopina).
- (C) Postavite obe brizgi v držalo brizg (4).
- (D) Objemno ploščico priključite (5) na bat brizge, tako da preprečite zamašitev batov brizge in zagotovite gladko premikanje naprej.
- (E) Na koncu pa trdno privijte razpršilni nastavek (6) ali aplikacijsko kanilo (7), ki sta oba opremljena s konektorjem Luer-Lock.

Za pokrivanje ran velikih površin lahko lepilo za tkivo razpršite z uporabo priloženih razpršilnih nastavkov ali v kombinaciji s krpicami sestavljenimi npr. iz poliglikolične kisline ali kolagena.

Pred uporabo na področju rane je treba sistem preveriti zaradi morebitnih blokad. Batov brizge ne potiskajte na silo! Vsaka prekinitvev dajanja, četudi le za kratek čas, povzroči blokado tako razpršilnega nastavka kot tudi aplikacijske kanile. V takšnih primerih razpršilni nastavek ali aplikacijska kanila nista primerna za nadaljnjo uporabo in ju je treba zamenjati. Za te namene vsebuje pakiranje zdravila Beriplast P 1 ml dva razpršilna nastavka, pakiranje zdravila Beriplast P 3 ml pa tri razpršilne nastavke; vsako pakiranje vsebuje štiri neposredne aplikacijske kanile.

Če enakomerno pritiskate na objemno ploščico – kot pri injekcijah, se lepilo za tkivo razprši iz razpršilnega nastavka kot fin enakomeren aerosol. Najprimernejša razdalja je približno 10 cm. Na tkivu, ki bo prekrito, se naredi tanka prevleka lepila za tkivo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/02037/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04.01.1999
Datum zadnjega podaljšanja: 09.03.2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.2.2016