

Navodilo za uporabo

Beriplex P/N 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje koncentrat humanega protrombinskega kompleksa

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Beriplex in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Beriplex
3. Kako uporabljati zdravilo Beriplex
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Beriplex
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Beriplex in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Beriplex?

Zdravilo Beriplex je v obliki praška in vehikla. Je bel ali rahlo obarvan prašek oziroma drobljiva trdna snov. Pripravljena raztopina se injicira v veno.

Zdravilo Beriplex je narejeno iz človeške plazme (to je tekoči del krvi) in vsebuje humane koagulacijske faktorje II, VII, IX in X. Koncentrati vključno s temi koagulacijskimi faktorji se imenujejo zdravila protrombinskega kompleksa. Koagulacijski faktorji II, VII, IX in X so odvisni od vitamina K in so pomembni za strjevanje krvi (koagulacijo). Pomanjkanje katerega od teh faktorjev pomeni, da se kri ne strjuje tako hitro, kot bi se morala, zato obstaja večja nagnjenost h krvavitvam. Zamenjava faktorjev II, VII, IX in X z zdravilom Beriplex bo popravila mehanizme koagulacije.

Za kaj se uporablja zdravilo Beriplex?

Zdravilo Beriplex se uporablja za zdravljenje in preprečevanje krvavitev (med operacijo), ki jih povzroča pridobljeno ali prirojeno pomanjkanje od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev II, VII, IX in X v krvi, kadar prečiščeni specifični faktor strjevanja ni na voljo.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Beriplex

V nadaljevanju so podane informacije, ki bi jih moral vaš zdravnik upoštevati, preden začnete dobivati zdravilo Beriplex.

NE uporabljajte zdravila Beriplex:

- če ste alergični na zdravilno(e) učinkovino(e) ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Obvestite svojega zdravnika, če ste alergični na katero koli zdravilo ali hrano.

- če ste bolj nagnjeni k nastajanju krvnih strdkov kot je to običajno (bolniki s tveganjem za diseminirano intravaskularno koagulacijo);

- če se pri vas pojavi alergijski odziv na heparin, ki povzroči zmanjšanje števila krvnih ploščic (s heparinom inducirana trombocitopenija tipa II, HIT tipa II).

Zdravniku ali farmacevtu povejte, če imate katero od teh bolezni.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Beriplex se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom v primeru:

- Pridobljenega pomanjkanja od vitamina K odvisnih koagulacijskih faktorjev:
To lahko inducira zdravljenje z zdravili, ki zavirajo učinek vitamina K. Zdravilo Beriplex se sme uporabljati samo, kadar je potrebna hitra poprava ravni protrombinskega kompleksa, npr. v primeru večjih krvavitev ali nujnega kirurškega posega.
- Prirojenega pomanjkanja katerih koli od vitamina K odvisnih faktorjev:
V tem primeru je treba uporabiti zdravilo s specifičnim koagulacijskim faktorjem, kadar je na voljo.
- Alergijske ali anafilaktične reakcije (huda alergijska reakcija, ki povzroči resne težave z dihanjem ali omotico):

Nemudoma je treba prenehati z uporabo zdravila Beriplex (npr. Prenehati z injiciranjem).

- Povečanega tveganja za nastanek krvnih strdkov v krvni žili (tromboza), predvsem:
 - če ste kdaj imeli srčni infarkt (anamnezo koronarne srčne bolezni ali miokardni infarkt);
 - če imate bolezen jeter;
 - če ste pravkar imeli operacijo (bolniki med ali po operaciji);
 - pri novorojenčkih (novorojenčki);
 - če ste bolj nagnjeni k nastajanju krvnih strdkov kot je to običajno (bolniki s tveganjem za tromboembolični fenomen ali diseminirano intravaskularno koagulacijo ali hkratno pomanjkanje inhibitorjev).
- Povečanega tveganja za koagulacijo zaradi povečane porabe trombocitov ali krvnih koagulacijskih faktorjev. Zdravljenje z zdravilom Beriplex se lahko začne šele po zdravljenju osnovnega vzroka.
- Zmanjšane razvoja trombocitov zaradi heparina (s heparinom inducirana trombocitopenija, HIT tip II). Heparin, protein z učinkom raztapljanja krvnih strdkov, je sestavina zdravila Beriplex. Huda oblika zmanjšanja števila trombocitov je lahko povezana s:
 - krvnimi strdki v venah ali nogah,
 - povečanim nastajanjem krvnih strdkov,
 - v nekaterih primerih s kožnim izpuščajem na mestu injiciranja,
 - drobnimi krvavitvami v velikosti bučine glave in
 - katranastim blatom.
 V teh primerih se lahko učinek heparina zmanjša (toleranca za heparin). Če se pri vas razvijejo ti simptomi, takoj prenehajte uporabljati to zdravilo in se obrnite na svojega zdravnika. V prihodnosti ne smete uporabljati nobenega zdravila, ki vsebuje heparin.
- O posebni obliki vnetja ledvic so poročali po zdravljenju bolnikov, ki imajo hemofilijo B z inhibitorji faktorja IX. Za te bolnike je bilo tudi znano, da so v preteklosti imeli alergijsko reakcijo.

Vaš zdravnik bo natančno pretehtal koristi zdravljenja z zdravilom Beriplex v primerjavi s povečanim tveganjem zaradi teh zapletov.

Varnost pred virusi

Kadar se zdravila proizvajajo iz človeške krvi ali plazme, je treba uvesti nekatere ukrepe za preprečevanje okužb oziroma njihovega prenosa na bolnike. Mednje spadajo:

- skrbna izbira darovalcev krvi in plazme, da se zagotovi izključitev tveganj za prenos okužb,
- preiskovanje vsake darovane in zbrane plazme za znake virusa/okužb,
- vključitev korakov pri obdelavi krvi ali plazme, ki lahko inaktivirajo ali odstranijo viruse.

Kljub tem ukrepom pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti prenosa okužbe. To velja tudi za katere koli neznane ali nove viruse ter druge vrste okužb.

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

Zdravnik vam bo morda priporočil, da razmislite o cepljenju proti hepatitisu A in B, če redno/večkrat prejimate zdravila, pridobljena iz človeške plazme, ki vsebujejo protrombinski kompleks.

Vsakokrat, ko prejmete odmerek zdravila Beriplex, je treba zabeležiti ime in serijsko številko zdravila, da se s tem vzdržuje evidenca uporabljenih serij.

Druga zdravila in zdravilo Beriplex

- Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.
- Zdravilo Beriplex lahko inhibira učinek zdravljenja z antagonisti vitamina K. Interakcije z drugimi zdravili niso znane.
- Zdravila Beriplex ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi omenjenimi v poglavju 6.

Nosečnost dojenje in plodnost

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.
- Zdravilo Beriplex se lahko daje med nosečnostjo in dojenjem le, če je res potrebno.
- Podatkov o plodnosti ni na voljo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli.

Zdravilo Beriplex vsebuje natrij

Zdravilo Beriplex vsebuje do 343 mg natrija (približno 15 mmol) na 100 ml raztopine. To upoštevajte, če ste na dieti z omejenim vnosom natrija.

3. Kako uporabljati zdravilo Beriplex

Zdravljenje naj prične in nadzira zdravnik z izkušnjami s to vrsto bolezni.

Odmerjanje

Količina faktorja II, VII, IX in X, ki ga potrebujete, in trajanje zdravljenja sta odvisna od številnih dejavnikov, kot so vaša telesna masa, resnost in narava vaše bolezni, mesto in jakost krvavitve ali potreba po preprečevanju krvavitev med operacijo ali preiskavo (glejte poglavje "*Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju*").

Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Preveliko odmerjanje

Zdravnik mora med zdravljenjem redno preverjati stanje strjevanja krvi. Visoki odmerki koncentrata protrombinskega kompleksa so bili povezani s primeri srčnega infarkta, diseminirano intravaskularno koagulacijo in povečanim nastajanjem krvnih strdkov v krvnih žilah pri bolnikih s tveganjem za te zaplete.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Pogosto so bili opaženi naslednji neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- obstaja tveganje za nastanek krvnih strdkov (glejte poglavje 2),
- glavobol,
- povišana telesna temperatura.

Občasno so bili opaženi naslednji neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- preobčutljivost ali alergijske reakcije (glejte poglavje 2).

Pogostnost naslednjih neželenih učinkov je **neznana** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- prekomerna koagulacija, ki povzroči hudo krvavitev,
- anafilaktične reakcije, vključno s šokom (glejte poglavje 2),
- nastajanje protiteles v obtoku, ki zavirajo enega ali več koagulacijskih faktorjev.

Pediatrična populacija

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

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno 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

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Beriplex

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli.
- Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
- Ne zamrzujte.
- Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
- Zdravilo Beriplex ne vsebuje konzervansa, zato je treba pripravljeno raztopino po možnosti uporabiti takoj.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Beriplex

Zdravilo Beriplex vsebuje 800 – 1240 i.e. humanega koagulacijskega faktorja IX na vialo.

Zdravilne učinkovine so:

Koncentrat humanih koagulacijskih faktorjev II, VII, IX in X, proteina C in S.

Druge sestavine zdravila so:

Humani antitrombin III, heparin, humani albumin, natrijev klorid, natrijev citrat, klorovodikova kislina (HCl) ali natrijev hidroksid (NaOH) (v majhnih količinah za uravnavanje pH)

Vehikel: voda za injekcije

Izgled zdravila Beriplex in vsebina pakiranja

Zdravilo Beriplex je v obliki belega do rahlo obarvanega praška, pakiran skupaj z vodo za injekcije kot vehikel. Prašek je potrebno raztopiti v 40 ml vode za injekcije.

Pripravljena raztopina mora biti bistra do rahlo svetlikajoča, t.j. lahko se svetlika, če jo držite proti svetlobi, vendar v njej ne sme biti vidnih delcev.

Pakiranje

En paket s 1000 i.e. vsebuje:

- 1 viala s praškom
- 1 viala s 40 ml vode za injekcije
- 1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila Beriplex

ZZ – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Straße 76

35041 Marburg

Nemčija

Zdravilo je v državah članicah EGP pridobilo dovoljenje za promet z naslednjimi imeni:

Avstrija	Beriplex P/N 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Belgija	Confidex 1000 I.E., poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Bolgarija	Beriplex P/N 1000, 1000 IU, Powder and solvent for solution for injection
Hrvaška	Beriplex P/N 1000 IU prašek i otapalo za otopinu za injekciju
Česka	Beriplex 1000 IU
Danska	Confidex
Finska	Confidex 1000 IU injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
Francija	Confidex 1000 UI, poudre et solvant pour solution injectable
Nemčija	Beriplex P/N 1000
Grčija	Beriplex P/N Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα 1000IU/vial
Madžarska	Beriplex P/N 1000 por és oldószer oldatos injekcióhoz
Irska	Beriplex P/N 1000 IU, powder and solvent for solution for injection
Italija	Confidex 1000
Luksemburg	Confidex 1000 UI poudre et solvant pour solution injectable
Malta	Beriplex P/N 1000, powder and solvent for solution for injection
Nizozemska	Beriplex P/N 1000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
Norveška	Confidex 1000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Poljska	Beriplex P/N 1000
Portugalska	Beriplex 1000 UI pó e solvente para solução injectável
Romunija	Beriplex P/N 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă
Slovaška	Beriplex 1000 IU
Slovenija	Beriplex P/N 1000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Španija	Beriplex 1000 UI polvo y disolvente para solución inyetable
Švedska	Confidex 1000 IE, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning
Združeno kraljestvo (UK)	Beriplex P/N 1000 IU, powder and solvent for solution for injection

Navodilo je bilo nazadnje revidirano 21. 7. 2017.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Kakovostna in količinska sestava

Zdravilo nominalno vsebuje naslednje i.e. humanih koagulacijski faktorjev, ki so naštet v spodnji tabeli:

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

Skupna vsebnost beljakovin je 6–14 mg/ml pripravljene 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).

Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Spodaj so navedene samo splošne smernice za odmerjanje.

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. 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 antagonisti 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 odmerki ml/kg telesne mase	1	1,4	2
Približni odmerki 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 antagonisti 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 antagonisti 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 antagoniste 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).

Pediatrična populacija

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

Starejša populacija

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

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	1. Odprite zavoј Mix2Vial tako, da odlepите pokrov. Ne odstranite Mix2Vial iz pretisnega omota!
 2	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	3. Previdno odstranite pretisni omot s seta Mix2Vial, tako da ga primete za obod in potegnute navpično navzgor. Glejte, da odstranite le pretisni omot in ne tudi seta Mix2Vial.
 4	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.
 5	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.

 6	6. Nalahno vrtite vialo z zdravilom skupaj s pritrjenim prozornim adapterjem, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.
 7	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.

Izsesavanje in apliciranje

 8	8. S stalnim pritiskom na bat injekcijske brizge obrnite sistem na glavo in vsrkajte raztopino v brizgo s počasnim izvlečenjem bata.
 9	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.

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 *).

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

* 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).

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Podatkov o uporabi zdravila Beriplex v primeru perinatalne krvavitve zaradi pomanjkanja vitamina K pri novorojenčkih ni na voljo.

Opozorilo za spremljanje števila trombocitov:

Število trombocitov je treba skrbno spremljati.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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.