

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Beriplex 500 IU
Beriplex 1 000 IU
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Beriplex sa dodáva ako prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok a obsahuje ľudský protrombínový komplex. Liek menovite obsahuje nasledovné IU ľudských koagulačných faktorov uvedených v tabuľke nižšie:

Názov zložky	Obsah po rekonštitúcii (IU/ml)	Beriplex 500 IU obsah v injekčnej liekovke (IU)	Beriplex 1000 IU obsah v injekčnej liekovke (IU)
Liečivá			
Ľudský koagulačný faktor II	20 – 48	400 – 960	800 – 1920
Ľudský koagulačný faktor VII	10 – 25	200 – 500	400 – 1000
Ľudský koagulačný faktor IX	20 – 31	400 – 620	800 – 1240
Ľudský koagulačný faktor X	22 – 60	440 – 1200	880 – 2400
Ďalšie liečivá			
proteín C	15 – 45	300 – 900	600 – 1800
proteín S	12 – 38	240 – 760	480 – 1520

Celkový obsah proteínov je 6 – 14 mg/ml rekonštituovaného roztoku.

Špecifická aktivita faktora IX je 2,5 IU/mg celkového proteínu.

Aktivity všetkých koagulačných faktorov ako aj proteínov C a S (antigén) boli stanovené podľa aktuálnych validovaných medzinárodných štandard WHO.

Pomocná látka so známym účinkom:

Sodík až 343 mg (približne 15 mmol) v 100 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.
Biely alebo mierne sfarbený prášok alebo drobná pevná látka.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba a perioperačná profylaxia krvácania pri získanom deficite koagulačných faktorov protrombínového komplexu, ako je nedostatok spôsobený liečbou antagonistami vitamínu K, alebo v prípade predávkovania antagonistami vitamínu K, kedy sa vyžaduje rýchla úprava tohto nedostatku.
- Liečba a perioperačná profylaxia krvácania pri vrozenom deficite vitamín K dependentných koagulačných faktorov, ak koncentrát obsahujúci purifikovaný špecifický koagulačný faktor nie je dostupný.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Všeobecné pokyny pre dávkovanie sú uvedené nižšie. Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou koagulačných porúch. Dávkovanie a dĺžka substituenej liečby závisia od indikácie liečby, závažnosti koagulačného ochorenia, od miesta a rozsahu krvácania a od klinického stavu pacienta.

Dávka a frekvencia dávok sa musí vyrátať podľa individuálnych potrieb pacienta. Intervaly medzi dávkami sa musia upraviť podľa rôznych polčasov cirkulácie jednotlivých koagulačných faktorov v protrombínovom komplexe (pozri časť 5.2). Individuálne požiadavky na dávkovanie sa môžu zistiť iba na základe pravidelných stanovení plazmatických hladín jednotlivých koagulačných faktorov, ktoré nás zaujímajú, alebo globálnymi testami na určenie hladín protrombínového komplexu (INR, Quickov test) a kontinuálnym sledovaním klinického stavu pacienta.

V prípade rozsiahlych chirurgických zákrokov je nevyhnutné precízne monitorovanie substituenej liečby koagulačnými metódami (stanovenie špecifických koagulačných faktorov a/alebo skupinové testy na hladiny protrombínového komplexu).

- Krvácanie a perioperačná profylaxia krvácania počas liečby antagonistami vitamínu K:

Dávka závisí od hodnoty INR pred liečbou a cieľovej hodnoty INR. INR sa má pred liečbou merať v čase, čo možno najbližšom k času podania dávky, aby sa vypočítala približná dávka Beriplexu. V nasledujúcej tabuľke sú uvedené približné dávky (ml/kg telesnej hmotnosti rekonstituovaného lieku a IU faktora IX/kg telesnej hmotnosti) potrebných na normalizáciu INR (napr. $\leq 1,3$) pri rôznych iniciálnych hodnotách INR.

INR pred liečbou	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Približná dávka ml/kg telesnej hmotnosti	1	1,4	2
Približná dávka IU (Faktor IX)/kg telesnej hmotnosti	25	35	50

Dávka je založená na telesnej hmotnosti nepresahujúcej 100 kg. U pacientov s telesnou hmotnosťou vyššou ako 100 kg, maximálna jednotlivá dávka (IU faktora IX) nemá prekročiť 2 500 IU pri INR 2,0 - 3,9; 3 500 IU pri INR 4,0 - 6,0 a 5 000 IU pri INR > 6,0.

Úprava hemostázy vyvolanej antagonistami vitamínu K sa zvyčajne dosiahne približne 30 minút po injekcii. Súbežné podávanie vitamínu K sa má zväziť u pacientov, ktorí dostávajú Beriplex na rýchle zrušenie účinku antagonistov vitamínu K, pretože účinky vyvolané podaním vitamínu K sa zvyčajne dosahujú v priebehu 4 - 6 hodín. Opakované podávanie Beriplexu pacientom, ktorí vyžadujú rýchle zrušenie liečby antagonistami vitamínu K, nie je podložené klinickými údajmi a preto sa neodporúča.

Tieto odporúčania vychádzajú z údajov z klinických štúdií s obmedzeným počtom subjektov. Recovery a trvanie účinku sa môže líšiť, preto je počas liečby povinné sledovanie INR.

- **Krvácanie a perioperačná profylaxia pri vrozenom deficite koagulačných faktorov závislých na vitamíne K, kedy liek so špecifickým koagulačným faktorom nie je dostupný.**

Výpočet požadovanej dávky koncentráту protrombínového komplexu je založený na údajoch z klinických štúdií:

- 1 IU faktora IX na kg telesnej hmotnosti môže zvýšiť plazmatickú aktivitu faktora IX približne o 1,3 % (0,013 IU/ml) oproti normálnej hodnote
- 1 IU faktora VII na kg telesnej hmotnosti zvýši plazmatickú aktivitu faktora VII o 1,7 % (0,017 IU/ml) oproti normálnej hodnote
- 1 IU faktora II na kg telesnej hmotnosti zvýši plazmatickú aktivitu faktora II o 1,9 % (0,019 IU/ml) oproti normálnej hodnote
- 1 IU faktora X na kg telesnej hmotnosti zvýši plazmatickú aktivitu faktora X o 1,9 % (0,019 IU/ml) oproti normálnej hodnote.

Dávka špecifického koagulačného faktora sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU), ktorá je v súlade so štandardom WHO pre každý faktor. Plazmatická aktivita špecifického koagulačného faktora sa vyjadruje buď v percentách (v pomere k normálnej ľudskej plazme) alebo v medzinárodných jednotkách (IU) (vo vzťahu k medzinárodnému štandardu pre špecifický koagulačný faktor).

Jedna medzinárodná jednotka (IU) aktivity koagulačného faktora zodpovedá množstvu v jednom mililitri normálnej ľudskej plazmy.

Napríklad výpočet požadovanej dávky faktora X je založený na empirickej skúsenosti, že 1 medzinárodná jednotka (IU) faktora X na kg telesnej hmotnosti zvýši plazmatickú aktivitu faktora X o 0,019 IU/ml.

Požadovaná dávka sa stanoví podľa nasledujúceho vzorca:

Požadované jednotky (IU) = telesná hmotnosť (kg) x požadované zvýšenie faktora X (IU/ml) x 53, kde 53 (ml/kg) je recipročná hodnota odhadovaného recovery.

Zoberte na vedomie, že výpočet je založený na údajoch od pacientov liečených antagonistami vitamínu K. Výpočet na základe údajov od zdravých jedincov poskytuje nižší odhad požadovanej dávky.

Ak je známa individuálna hodnota recovery, má sa použiť táto hodnota na výpočet.

Špecifické informácie o lieku sú dostupné z klinických štúdií u zdravých dobrovoľníkov (N = 15), u pacientov pri zrušení účinku antagonistov vitamínu K pri liečbe akútneho závažného krvácania alebo perioperačnej profylaxii krvácania (N = 98, N = 43) (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Beriplexu u pediatrickej populácii nebola stanovená v kontrolovaných klinických štúdiách (pozri časť 4.4).

Staršia populácia

Dávkovanie a spôsob podávania u starších osôb (> 65 rokov) je rovnaké ako všeobecné odporúčania.

Spôsob podávania

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

Rekonštituovaný roztok sa má podávať intravenózne (nie viac ako 8 ml/min*).

Roztok má byť číry alebo mierne opalescentný.

*V klinických skúšaníach s Beriplexom pacienti vážiaci <70 kg boli poučení, aby sa infúzia podávala maximálnou rýchlosťou 0,12 ml/kg/min (menej ako 8 ml/min).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

V prípade diseminovanej intravaskulárnej koagulácie sa protrombínové komplexy môžu použiť len po skončení konzumpčného stavu.

Známa anamnéza heparínom indukovanej trombocytopenie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Vyhľadajte radu špecialistu skúseného v liečbe koagulačných porúch.

U pacientov so získaným deficitom vitamín K dependentných koagulačných faktorov (napr. vyvolaný liečbou antagonistami vitamínu K) Beriplex sa môže použiť, iba ak je potrebná rýchla úprava hladín protrombínového komplexu, ako je veľké krvácanie alebo urgentný chirurgický zákrok. V iných prípadoch zvyčajne stačí znížiť dávku antagonistov vitamínu K a/alebo podať vitamín K.

Pacienti, ktorí dostávajú antagonisy vitamínu K, majú ako základné ochorenie hyperkoagulačný stav a ten sa môže po podaní infúzie ľudského protrombínového komplexu zhoršiť.

Pri vrodennom deficite akéhokoľvek vitamín K dependentného faktora sa má použiť špecifický koagulačný faktor, ak je dostupný.

Ak sa vyskytne alergická alebo anafylaktická reakcia, podávanie Beriplexu sa má okamžite zastaviť (napr. ukončiť injekciu) a musí sa začať príslušná liečba. Liečba závisí od druhu a závažnosti nežiaduceho účinku. V prípade šoku sa musí bezodkladne začať štandardná protišoková liečba.

Existuje riziko trombózy alebo diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, ak sú pacienti s vrodenným alebo získaným nedostatkom liečeni ľudským protrombínovým komplexom, zvlášť pri opakovanom podávaní. Riziko môže byť vyššie pri liečbe nedostatku izolovaného faktora VII, pretože ostatné vitamín K dependentné koagulačné faktory s dlhšími polčasmi sa môžu kumulovať a dosiahnuť podstatne vyššie hladiny, ako je norma. U pacientov, ktorí dostávajú koncentráty ľudského protrombínového komplexu, treba starostlivo sledovať prejavy a symptómy diseminovanej intravaskulárnej koagulácie alebo trombózy.

Pre riziko tromboembolických komplikácií sa pri podávaní Beriplexu odporúča starostlivé sledovanie najmä pacientov s anamnézou ischemickej choroby srdca, pacientov s ochorením pečene, peri- a postoperačných pacientov, novorodencov alebo iných pacientov s rizikom tromboembolických príhod alebo diseminovanej intravaskulárnej koagulácie alebo súbežnej deficiencii inhibítora. V prípade každej z týchto situácií treba zvážiť pomer prínosu liečby Beriplexom a možného rizika týchto komplikácií.

U pacientov s diseminovanou intravaskulárnou koaguláciou môže byť za určitých okolností potrebné nahradiť koagulačné faktory protrombínového komplexu. Táto náhrada sa však môže vykonať len po ukončení konzumpčného stavu. (napr. liečba vyvolávajúcej príčiny, trvalá normalizácia hladiny antitrombínu III).

Zrušenie účinku antagonistov vitamínu K vystavuje pacientov tromboembolickému riziku základného ochorenia. Obnovenie antikoagulácie sa má čo najskôr dôkladne zvážiť.

Nežiaduce reakcie môžu zahŕňať rozvoj heparínom indukovanej trombocytopenie, typu II (HIT, typ II). Charakteristické znaky HIT sú pokles počtu krvných doštičiek > 50 percent a/alebo výskyt nových alebo neobjasnených tromboembolických komplikácií počas liečby heparínom. Nástup je obvykle

od 4 do 14 dní po začatí liečby heparínom, ale môže sa objaviť v priebehu 10 hodín u pacientov, ktorí dostávali heparín v poslednej dobe (počas posledných 100 dní).

Nefrotický syndróm bol hlásený v jednotlivých prípadoch po pokuse o indukciu imunitnej tolerancie u pacientov s hemofiliou B inhibítormi faktora IX a s anamnézou alergickej reakcie.

Nie sú k dispozícii údaje o použití Beriplexu v prípade perinatálneho krvácania v dôsledku nedostatku vitamínu K u novorodencov.

Beriplex obsahuje až 343 mg sodíka (približne 15 mmol) v 100 ml. Má sa to zohľadniť u pacientov, ktorí majú diétu s kontrolovaným obsahom sodíka.

Vírusová bezpečnosť

Medzi štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, ktoré sú následkom podávania liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, kontrolu jednotlivých odberov a poolov plazmy zameranú na špecifické infekčné markery a zaradenie účinných výrobných krokov na inaktiváciu / odstránenie vírusov. Napriek týmto opatreniam pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekcie. Platí to aj pre akékoľvek neznáme alebo práve objavené vírusy alebo iné patogény.

Vykonané opatrenia sa považujú za účinné pre obalené vírusy, ako je vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV), vírus hepatitídy B (HBV) a vírus hepatitídy C (HCV) a pre neobalený vírus hepatitídy A (HAV) a parvovírus B19.

U pacientov s pravidelným alebo opakovaným príjmom protrombínových komplexov vyrobených z ľudskej plazmy, sa musí zväžiť vhodné očkovanie (proti hepatitíde typu A a B).

Dôrazne odporúča pri každom podaní Beriplexu pacientovi, zaznamenať názov lieku a číslo šarže, aby sa zabezpečilo prepojenie medzi pacientom a šaržou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Lieky s ľudským protrombínovým komplexom neutralizujú účinok liečby antagonistami vitamínu K, ale interakcie s inými liekmi nie sú známe.

Ak sa vykonávajú testy na zrážanie, ktoré sú citlivé na heparín u pacientov dostávajúcich vysoké dávky ľudského protrombínového komplexu, prítomnosť heparínu (ako súčasť podávaného produktu) sa musí vziať do úvahy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita a dojčenie

Bezpečnosť používania ľudského protrombínového komplexu počas gravidity a dojčenia sa neskúmala.

Štúdie na zvieratách nie sú vhodné na posúdenie bezpečnosti s ohľadom na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj.

Ľudský protrombínový komplex má preto počas gravidity a dojčenia používať, len ak je to jasne indikované.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o fertilitate.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Reakcie alergického alebo anafylaktického typu boli pozorované menej často, vrátne závažných anafylaktických reakcií (pozri časť 4.4.).

Substitučná liečba môže viesť k tvorbe cirkulujúcich protilátok inhibujúcich jeden alebo viac faktorov ľudského protrombínového komplexu. Prítomnosť týchto inhibítorov má za dôsledok nedostatočnú klinickú odpoveď na liečbu. V týchto prípadoch sa odporúča kontaktovať špecializované centrum pre liečbu hemofílie. Anafylaktické reakcie boli pozorované u pacientov s protilátkami proti faktorom uvedeným v Beriplexe.

Zvýšenie telesnej teploty sa pozorovalo často.

Existuje riziko tromboembolických príhod po podaní ľudského protrombínového komplexu (pozri časť 4.4.).

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií Beriplexu

Nasledujúce nežiaduce reakcie sú založené na údajoch z klinických skúšaní, postmarketingových skúsenostiach ako aj vedeckej literatúre.

Tabuľka uvedená nižšie je na základe klasifikácie podľa orgánových systémov MedDRA (trieda orgánových systémov a úroveň preferovaných termínov). Frekvencie sú založené na údajoch z klinických skúšaní podľa tejto konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) alebo neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov MedDRA	Nežiaduca reakcia na PT	Frekvencia
Poruchy ciev a ostatných orgánových systémov	tromboembolické príhody*	časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	diseminovaná intravaskulárna koagulácia	neznáme
Poruchy imunitného systému	precitlivosť alebo alergické reakcie	menej časté
	anafylaktické reakcie vrátane anafylaktického šoku	neznáme
	tvorba protilátok	neznáme
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy	časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zvýšenie telesnej teploty	časté

*vrátane smrteľných prípadov

Informácie o bezpečnosti z hľadiska vírusov sú uvedené v časti 4.4.

Pediatrická populácia

Nie sú dostupné žiadne údaje o použití Beriplexu u pediatrickej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Aby sa zabránilo predávkovaniu, pravidelný monitoring stavu koagulácie je indikovaný počas liečby lebo používanie vysokých dávok koncentráту protrombínového komplexu (predávkovanie), bolo spojené s prípadmi infarktu myokardu, diseminovanej intravaskulárnej koagulácie, žilovej trombózy a pľúcnej embólie. V prípade predávkovania je riziko rozvoja tromboembolických komplikácií alebo diseminovanej intravaskulárnej koagulácie zvýšené u pacientov s rizikom týchto komplikácií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihemoragiká, krvné koagulačné faktory II, VII, IX a X v kombinácii, ATC kód: B02BD01.

Koagulačné faktory II, VII, IX a X, ktoré sa syntetizujú v pečeni pomocou vitamínu K, sa všeobecne nazývajú protrombínový komplex. Okrem koagulačných faktorov Beriplex obsahuje na vitamíne K závislé inhibítory koagulácie proteín C a proteín S.

Faktor VII je zymogén aktívneho serínového proteázového faktora VIIa, ktorý vonkajšou cestou začína koaguláciu krvi. Komplex tkanivový tromboplastínový faktor-faktor VIIa aktivuje koagulačné faktory IX a X, čím sa tvoria faktory IXa a Xa. S ďalšou aktiváciou koagulačnej kaskády sa aktivuje protrombín (faktor II) a transformuje na trombín. Účinkom trombínu sa fibrinogén mení na fibrín, ktorý spôsobí tvorbu zrazenín. Normálna tvorba trombínu je tiež vitálne dôležitá pre funkciu krvných doštičiek ako súčasť primárnej hemostázy.

V ojedinelých prípadoch ťažký deficit faktora VII vedie k zníženej tvorbe trombínu a tendencii ku krvácaniu v dôsledku poruchy tvorby fibrínu a poruchy primárnej hemostázy. Izolovaný nedostatok faktora IX je jedným z klasických typov hemofílie (hemofília typu B). Izolovaný nedostatok faktora II alebo X je veľmi zriedkavý, ale pri závažných formách môže spôsobiť tendenciu krvácania podobnú ako je pri klasickej hemofílii.

Medzi ďalšie zložky patria koagulačné inhibítory proteín C a proteín S, ktoré sú tiež syntetizované v pečeni. Biologická aktivita proteínu C je vynútená kofaktorom proteínu S.

Aktivovaný Proteín C inhibuje koaguláciu inaktíváciou koagulačných faktorov Va a VIIIa. Proteín S ako kofaktor proteínu C podporuje inaktíváciu koagulácie. Nedostatok proteínu C je spojený so zvýšeným rizikom trombózy.

Získaný deficit koagulačných faktorov závislých od vitamínu K sa vyskytuje počas liečby antagonistami vitamínu K. Ak sa deficit stane závažným, môže to viesť k závažnému sklonu ku krvácaniu charakterizovanému retroperitoneálnym alebo cerebravaskulárnym krvácaním častejšie ako hemorágiou do svalov alebo kĺbov. Závažná hepatálna insuficiencia tiež spôsobuje značné zníženie hladín koagulačných faktorov závislých od vitamínu K s tendenciou klinicky významného krvácania, ktoré je však častejšie komplexné v dôsledku simultánne prebiehajúcej nízkostupňovej intravaskulárnej koagulácie, nízkych hladín krvných doštičiek, nedostatku inhibítorov koagulácie a poruchy fibrinolýzy.

Podanie ľudského protrombínového komplexu spôsobí zvýšenie plazmatických hladín koagulačných faktorov závislých od vitamínu K, a tým sa dočasne upraví koagulačnú poruchu u pacientov s nedostatkom jedného alebo viacerých z týchto faktorov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické a *in vivo* recovery údaje boli získané v štúdiu so zdravými dobrovoľníkmi (N = 15) a v dvoch štúdiách zrušenia účinku liečby antagonistami vitamínu K pri akútnom masívnom krvácaní alebo perioperačnej profylaxii krvácania (N = 98, N = 43).

Štúdia u zdravých dobrovoľníkov:

15 zdravým dobrovoľníkom sa podávalo 50 IU/kg Beriplexu. IVR (*in vivo* recovery) je zvýšenie merateľných hladín faktora v plazme (IU/ml), ktoré možno očakávať po infúzii faktorov (IU/kg) podávaných ako dávka Beriplexu. Boli hodnotené prírastkové IVR pre faktory II, VII, IX, X a proteíny C a S. K maximálnym hladinám všetkých komponentov došlo v rámci 3-hodinového intervalu. Priemerné prírastky IVR sa pohybovali v rozmedzí 0,016 IU/ml pre faktor IX a 0,028 pre proteín C. Medián plazmatických polčasov a prírastkové IVR:

Parameter	Medián plazmatického polčasu (rozsah)/hodiny	Prírastok IVR (IU/ml na IU/kg telesnej hmotnosti)	
		Geometrický priemer	90 % CI†
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)
proteín C	47 (9 – 122) *	0,028	(0,027 – 0,030)
proteín S	49 (33 – 83) *	0,020	(0,018 – 0,021)

† Interval spoľahlivosti

*terminálny polčas, dvojkompartmentový model

Beriplex je distribuovaný a metabolizovaný v organizme rovnakým spôsobom, ako endogénne koagulačné faktory II, VII, IX a X.

Intravenózna aplikácia znamená, že prípravok je k dispozícii okamžite; biologická dostupnosť je úmerná podanej dávke.

Štúdia inverzného účinku antagonistov vitamínu K pri liečbe akútneho závažného krvácania:

Priemerné *in vivo* recovery (IVR) bolo vypočítané u 98 jedincov, ktorí dostávali Beriplex na liečbu krvácania počas liečby antagonistami vitamínu K. Prírastkové IVR odpovede sa pohybovali v rozmedzí od 0,016 IU/ml pre faktor VII a 0,019 IU/ml pre proteín C.

Štúdia inverzného účinku antagonistov vitamínu K pri liečbe akútneho závažného krvácania alebo perioperačnej profylaxii krvácania:

Priemerné *in vivo* recovery (IVR) bolo vypočítané u 43 jedincov, ktorí dostávali Beriplex na liečbu krvácania alebo perioperačnú profylaxiu krvácania počas liečby antagonistami vitamínu K. Intravenózne podanie 1 IU/kg Beriplex zvýšilo plazmatické hladiny vitamín K dependentných koagulačných faktorov v rozmedzí od 0,013 do 0,023 IU/ml.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Beriplex obsahuje ako liečivá faktory protrombínového komplexu (faktory II, VII, IX a X). Sú odvodené z ľudskej plazmy a správajú sa ako endogénne zložky plazmy.

Štúdie toxicity po jednej dávke s pasterizovaným, ale nie nanofiltrovaným produktom vykazujú miernu toxicitu u myší po podaní 200 IU/kg, čo je najvyššia testovaná dávka. Jedna i.v. dávka pasterizovaného a nanofiltrovaného produktu až do 100 IU/kg bola dobre tolerovaná u potkanov. Predklinické štúdie s podávaním opakovaných dávok (chronickej toxicity, karcinogenicity a reprodukčnej toxicity), nie je možné vykonať u bežných zvieracích modeloch vzhľadom na vývoj protilátok po aplikácii heterológnych ľudských proteínov.

Lokálna tolerancia po intravenóznom podaní Beriplexu bolo dokázaná u králikov. Štúdie neoantigenicity u králikov neukázala, žiadne známky tvorby neoepitopu v dôsledku pasterizačného procesu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok:

heparín

ľudský albumín

ľudský antitrombín III

chlorid sodný

nátriumcitrát

HCl alebo NaOH (v malých množstvách na úpravu pH)

Rozpúšťadlo:

voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Chemická a fyzikálna stabilita bola pri použití dokázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote (max. 25°C). Z mikrobiologického hľadiska sa má však liek použiť okamžite.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie rekonštituovaného lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Beriplex 500 IU:

Prášok: injekčná liekovka z bezfarebného skla(Typ II) uzatvorená prepichovacou zátkou bez latexu (brombutylová guma), hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom

Rozpúšťadlo: 20 ml vody na injekciu je v injekčnej liekovke z bezfarebného skla (Typ I) uzatvorená prepichovacou zátkou bez latexu (chlórbutylová alebo brómbutylová guma), hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom.

Aplikačná súprava:1 filtračná prenosová súprava 20/20

Beriplex 1000 IU:

Prášok: injekčná liekovka z bezfarebného skla (Typ II) uzatvorená prepichovacou zátkou bez latexu (brombutylová guma), hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom

Rozpúšťadlo: 40 ml vody na injekciu je v injekčnej liekovke z bezfarebného skla(TypI) uzatvorená prepichovacou zátkou bez latexu (chlórbutylová alebo brómbutylová guma), hliníkovým uzáverom s plastovým vyklápacím viečkom.

Aplikačná súprava:1 filtračná transferová pomôcka 20/20

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

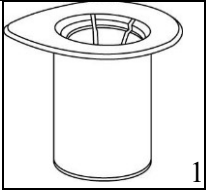
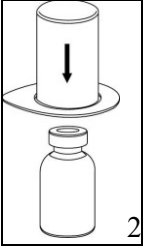

Spôsob podávania

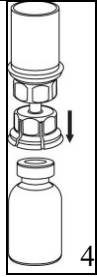


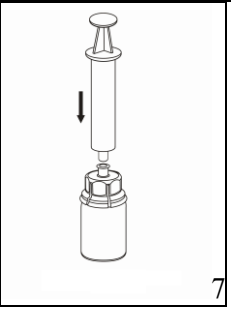
Všeobecné pokyny

- Roztok má byť číry alebo mierne opalescentný. Po filtrácii alebo natiahnutí z liekovky (pozri nižšie) pred podaním roztok vizuálne skontrolujte, či neobsahuje malé častice alebo nezmenil farbu. Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú častice.
- Rekonštitúcia a natiahnutie roztoku sa musí robiť v aseptických podmienkach.

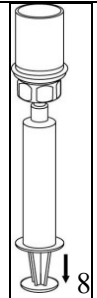
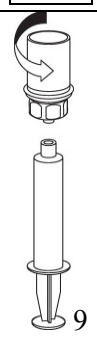
Rekonštitúcia

Zohrejte rozpúšťadlo na izbovú teplotu. Pred otvorením Mix2Vial balenia z liekovky so substanciou a rozpúšťadlom odstráňte ochranné viečka a zátky očistite dezinfekčným roztokom a vysušte.

	<p>1. Otvorte Mix2Vial balenie vyklopením viečka. Nevyberajte Mix2Vial z blistra!</p>
	<p>2. Postavte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom na rovný a čistý povrch a pevne ju držte. Uchopte Mix2Vial spoločne s blistrom a zatlačte hrot konca modrého adaptéru priamo dole cez zátku liekovky s rozpúšťadlom.</p>
	<p>3. Opatrne odstráňte blister zo súpravy Mix2Vial tak, že ho držíte za okraj a ťaháte zvislo hore. Presvedčte sa, že ste vytiahli iba blistrový obal a nie Mix2Vial súpravu.</p>

	<p>4. Postavte injekčnú liekovku s liekom na rovný a tvrdý povrch. Obráťte liekovku s rozpúšťadlom a pripojeným setom Mix2Vial a zatlačte hrot priehľadného konca adaptéra rovno dole cez zátku injekčnej liekovky s liekom. Rozpúšťadlo sa automaticky nasaje do liekovky s liekom.</p>
	<p>5. Uchopte jednou rukou časť setu Mix2Vial uchytenú na liekovke s liekom a druhou rukou časť setu Mix2Vial uchytenú na liekovke s rozpúšťadlom a proti smeru hodinových ručičiek rozskrutkujte set opatrne na dve časti.</p> <p>Zlikvidujte liekovku s rozpúšťadlom s pripojeným modrým Mix2Vial adaptérom.</p>
	<p>6. Jemným krúživým pohybom otáčajte injekčnú liekovku s liekom s pripojeným priehľadným adaptérom, kým látka nie je úplne rozpustená. Netrepte.</p>
	<p>7. Nasajte vzduch do prázdnej, sterilnej injekčnej striekačky. Kým je injekčná liekovka s liekom v zvislej polohe, pripojte striekačku k Luer nástavcu Mix2Vial otáčaním v smere hodinových ručičiek. Vstreknite vzduch do injekčnej liekovky s liekom.</p>

Natiahnutie a aplikácia:

	<p>8. Obráťte systém hore dnom a súčasne držte piest striekačky stlačený. Natiahnite roztok pomaly do striekačky vyťahovaním piestu.</p>
	<p>9. Teraz, keď bol roztok prevedený do injekčnej striekačky pevne držte hlavu striekačky (držiak piest striekačky smerom nadol) a odpojte transparentný adaptér Mix2Vial od injekčnej striekačky otáčaním proti smeru hodinových ručičiek.</p>

Treba dbať, aby sa krv nedostala do naplnenej injekčnej striekačky, pretože je riziko, že krv v injekčnej striekačke by sa mohla zraziť a zrazenina fibrínu by sa mohla podať pacientovi.

V prípade, že je potrebné použiť viac ako jednu injekčnú liekovku Beriplexu, je možné spojiť niekoľko injekčných liekoviek Beriplexu na jednu infúziu cez komerčne dostupné infúzne zariadenia.

Roztok Beriplexu sa nesmie riediť.

Rekonštituovaný roztok sa má podávať intravenózne (nie viac ako 8 ml/min*).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

*V klinických skúšaníach s Beriplexom pacienti vážiaci <70 kg boli poučení, aby sa infúzia podávala maximálnou rýchlosťou 0,12 ml/kg/min (menej ako 8 ml/min).

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Beriplex 500 IU: 16/0250/16-S
Beriplex 1 000 IU: 16/0251/16-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19.mája 2016
Dátum posledného predĺženia registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Júl 2021