

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Beriplex P/N 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju
Beriplex P/N 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Beriplex dolazi u obliku praška i otapala za otopinu za injekciju, a sadrži ljudski protrombinski kompleks. Lijek nominalno sadrži sljedeću količinu internacionalnih jedinica (IU) ljudskih koagulacijskih faktora:

Naziv sastojaka	Sadržaj nakon rekonstitucije (IU/ml)	Beriplex P/N 500 sadržaj po bočici (IU)	Beriplex P/N 1000 sadržaj po bočici (IU)
Djelatne tvari			
Ljudski koagulacijski faktor II	20 – 48	400 – 960	800 – 1920
Ljudski koagulacijski faktor VII	10 – 25	200 – 500	400 – 1000
Ljudski koagulacijski faktor IX	20 – 31	400 – 620	800 – 1240
Ljudski koagulacijski faktor X	22 – 60	440 – 1200	880 – 2400
Ostale djelatne tvari			
Protein C	15 – 45	300 – 900	600 – 1800
Protein S	12 – 38	240 – 760	480 – 1520

Ukupan sadržaj proteina iznosi 6 – 14 mg/ml rekonstituirane otopine.

Specifična aktivnost faktora IX iznosi 2,5 IU po mg ukupnog sadržaja proteina.

Aktivnost svakog pojedinog koagulacijskog faktora, kao i aktivnost proteina C i S (antigen) ispitana je u skladu s trenutno važećim međunarodnim standardima SZO-a.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli do blago obojen prašak ili drobljiva krutina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

- Liječenje i perioperacijska profilaksa krvarenja kod stečenog nedostatka koagulacijskih faktora protrombinskog kompleksa, kao što je nedostatak uzrokovan liječenjem antagonistima vitamina K, ili u slučaju predoziranja antagonistima vitamina K, kada je potrebna brza korekcija nedostatka.
- Liječenje i perioperacijska profilaksa krvarenja kod prirođenog nedostatka bilo kojeg koagulacijskog faktora ovisnog o vitaminu K, kada lijekovi sa pročišćenim specifičnim koagulacijskim faktorima nisu dostupni.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

U nastavku se navode samo općenite smjernice za doziranje. Liječenje treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju koagulacijskih poremećaja. Doziranje i trajanje nadomjesne terapije ovise o indikaciji za liječenje, težini poremećaja, mjestu i opsegu krvarenja te kliničkom stanju bolesnika.

Količinu i učestalost primjene treba izračunati za svakog bolesnika pojedinačno. Intervali doziranja moraju se prilagoditi različitim cirkulacijskim poluvjekovima pojedinih koagulacijskih faktora u protrombinskom kompleksu (vidjeti dio 5.2). Potrebne individualne doze mogu se utvrditi samo na temelju redovitog određivanja plazmatskih vrijednosti pojedinih relevantnih koagulacijskih faktora ili na temelju općih testova za određivanje vrijednosti protrombinskog kompleksa (INR, Quickov test) te kontinuiranim praćenjem kliničkog statusa bolesnika.

U slučaju većih kirurških intervencija, neophodno je precizno praćenje nadomjesne terapije uz pomoć koagulacijskih testova (testovi za određivanje vrijednosti specifičnih koagulacijskih faktora i/ili opći testovi za određivanje vrijednosti protrombinskog kompleksa).

- **Krvarenje i perioperacijska profilaksa krvarenja tijekom liječenja antagonistima vitamina K**

Doza ovisi o INR-u prije liječenja i ciljnom INR-u. Vrijednost INR-a prije liječenja treba odrediti što bliže vremenu primjene kako bi se izračunala odgovarajuća doza lijeka Beriplex. U sljedećoj se tablici navode približne doze (ml rekonstituiranog lijeka po kg tjelesne težine te IU faktora IX po kg tjelesne težine) potrebne za normalizaciju INR-a (npr. $\leq 1,3$) pri različitim početnim vrijednostima INR-a.

INR prije liječenja	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Približna doza u ml/kg tjelesne težine	1	1,4	2
Približna doza u IU (faktora IX)/kg tjelesne težine	25	35	50

Doza se temelji na tjelesnoj težini do najviše 100 kg. Dakle, maksimalna pojedinačna doza (IU faktora IX) za bolesnike tjelesne težine veće od 100 kg ne smije biti veća od 2500 IU za INR od 2,0 do 3,9 te 3500 IU za INR od 4,0 do 6,0 odnosno 5000 IU za INR > 6,0.

Korekcija poremećaja hemostaze izazvanog djelovanjem antagonista vitamina K obično se postiže približno 30 minuta nakon injekcije. U bolesnika koji primaju Beriplex za hitnu reverziju učinaka antagonista vitamina K potrebno je razmotriti istodobnu primjenu

vitamina K s obzirom da on obično počinje djelovati unutar 4 – 6 sati. Klinički podaci ne podupiru ponovljenu primjenu lijeka Beriplex u bolesnika kojima je potrebna hitna reverzija učinaka liječenja antagonistima vitamina K i stoga se ona ne preporučuje.

Navedene preporuke temelje se na podacima iz kliničkih ispitivanja u kojima je sudjelovao ograničen broj ispitanika. Budući da povrat i trajanje učinka mogu varirati, obavezno je praćenje INR-a tijekom liječenja.

- Krvarjenja i perioperacijska profilaksa kod prirođenog nedostatka bilo kojeg koagulacijskog faktora ovisnog o vitaminu K kada lijekovi sa specifičnim koagulacijskim faktorima nisu raspoloživi

Izračun potrebne doze koncentrata protrombinskog kompleksa temelji se na podacima iz kliničkih ispitivanja:

- može se očekivati da će 1 IU faktora IX po kg tjelesne težine povećati plazmatsku aktivnost faktora IX za 1,3% (0,013 IU/ml) normalne vrijednosti
- može se očekivati da će 1 IU faktora VII po kg tjelesne težine povećati plazmatsku aktivnost faktora VII za 1,7 % (0,017 IU/ml) normalne vrijednosti
- može se očekivati da će 1 IU faktora II po kg tjelesne težine povećati plazmatsku aktivnost faktora II za 1,9 % (0,019 IU/ml) normalne vrijednosti
- može se očekivati da će 1 IU faktora X po kg tjelesne težine povećati plazmatsku aktivnost faktora X za 1,9 % (0,019 IU/ml) normalne vrijednosti

Primijenjena doza specifičnog faktora izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), koje su u skladu s važećim standardom SZO-a za svaki pojedini faktor. Aktivnost specifičnog koagulacijskog faktora u plazmi izražava se ili kao postotak (u odnosu na normalnu plazmu) ili u internacionalnim jedinicama (u odnosu na međunarodni standard za specifičan koagulacijski faktor).

Jedna internacionalna jedinica (IU) aktivnosti koagulacijskog faktora jednaka je količini u jednom ml normalne ljudske plazme.

Primjerice, izračunavanje potrebne doze faktora X temelji se na saznanju da 1 internacionalna jedinica (IU) faktora X po kg tjelesne težine povećava plazmatsku aktivnost faktora X za 0,019 IU/ml.

Potrebna doza određuje se prema sljedećoj formuli:

Potrebna broj jedinica = tjelesna težina [kg] x željeni porast faktora X [IU/ml] x 53, gdje je 53 (ml/kg) recipročna vrijednost procijenjene vrijednosti povrata.

Potrebno je imati na umu da se ovaj izračun temelji na podacima prikupljenima u bolesnika koji su primali antagoniste vitamina K. Izračun utemeljen na podacima prikupljenima u zdravih ispitanika dao bi manju procijenjenu vrijednost potrebne doze.

Ako je poznat individualni povrat, onda za izračun doze treba koristiti tu vrijednost.

Informacije specifične za ovaj lijek dostupne su iz kliničkih ispitivanja provedenih u zdravih dobrovoljaca (N = 15) radi ocjenjivanja reverzije učinaka liječenja antagonistima vitamina K kod značajnog akutnog krvarenja (N = 98) ili perioperacijske profilakse krvarenja (N = 43) (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Beriplex u djece i adolescenata još nisu ustanovljene u kontroliranim kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe

Doziranje i način primjene u starijih osoba (> 65 godina) jednaki su onima koji se preporučuju za opću populaciju.

Način primjene

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6. Rekonstituirana otopina primjenjuje se intravenski (brzinom od najviše 8 ml/min*).

Otopina treba biti bistra ili blago opalescentna.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

U slučaju diseminirane intravaskularne koagulacije, pripravci koji sadrže protrombinski kompleks smiju se primijeniti tek nakon što se prekine stanje potrošnje koagulacijskih faktora.

Trombocitopenija uzrokovana heparinom u anamnezi.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je potražiti savjet specijalista s iskustvom u liječenju koagulacijskih poremećaja.

U bolesnika sa stečenim nedostatkom koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K (npr. nedostatkom uzrokovanim liječenjem antagonistima vitamina K), Beriplex se smije primijeniti samo kada je potrebna brza korekcija vrijednosti protrombinskog kompleksa, npr. kod značajnih krvarenja ili hitnih kirurških zahvata. U ostalim je slučajevima obično dovoljno smanjiti dozu antagonista vitamina K i/ili primijeniti vitamin K.

Bolesnici koji primaju antagoniste vitamina K mogu imati podležeće hiperkoagulabilno stanje, koje bi infuzija protrombinskog kompleksa mogla pogoršati.

Kod prirođenog nedostatka bilo kojeg faktora ovisnog o vitaminu K potrebno je primijeniti lijek sa specifičnim koagulacijskim faktorom, ako je on raspoloživ.

Ako nastupe alergijske reakcije ili reakcije anafilaktičkog tipa, treba odmah zaustaviti primjenu lijeka Beriplex (npr. prekinuti injekciju) i uvesti odgovarajuće liječenje. Terapijske mjere ovise o vrsti i težini nuspojave. Treba se pridržavati trenutno važećih medicinskih standarda za liječenje šoka.

Kada se bolesnici s prirođenim ili stečenim nedostatkom liječe ljudskim protrombinskim kompleksom, postoji rizik od tromboze ili diseminirane intravaskularne koagulacije, osobito kod ponovljenih doza. Taj rizik može biti veći kod liječenja izoliranog nedostatka faktora VII jer se tada drugi koagulacijski faktori ovisni o vitaminu K, koji imaju dulje poluvjekove, mogu kumulirati do razina koje su znatno veće od normalnih. Bolesnike koji su primili ljudski protrombinski kompleks treba pomno nadzirati zbog moguće pojave znakova ili simptoma diseminirane intravaskularne koagulacije ili tromboze.

Zbog rizika od tromboembolijskih komplikacija, potreban je poman nadzor kada se Beriplex daje bolesnicima s koronarnom bolešću srca ili infarktom miokarda u anamnezi, bolesnicima s jetrenom bolešću, perioperacijski ili postoperacijski, novorođenčadi, bolesnicima s rizikom od tromboembolijskih događaja ili diseminirane intravaskularne koagulacije te bolesnicima s

* U kliničkim ispitivanjima lijeka Beriplex, najveća preporučena brzina infuzije za bolesnike tjelesne težine < 70 kg iznosila je 0,12 ml/kg/min (manje od 8 ml/min).

istodobnim nedostatkom inhibitora. U svakoj od tih situacija se moguća korist liječenja lijekom Beriplex mora odvagnuti u odnosu na potencijalni rizik od takvih komplikacija.

U određenim okolnostima, bolesnicima s diseminiranom intravaskularnom koagulacijom može biti potrebno nadomještanje koagulacijskih faktora protrombinskog kompleksa. Međutim, to se nadomještanje može provoditi tek nakon što se prekine stanje potrošnje koagulacijskih faktora (npr. liječenjem podležućeg uzroka, neprekidnom normalizacijom vrijednosti antitrombina III).

Reverzija učinaka antagonista vitamina K izlaže bolesnika riziku od tromboembolijskih događaja uzrokovanih podležućom bolešću. Potrebno je pažljivo razmotriti nastavak antikoagulacije što je prije moguće.

Neželjene reakcije mogu uključivati razvoj trombocitopenije tipa II uzrokovane heparinom (engl. *heparin-induced thrombocytopenia*, HIT). Karakteristični znakovi HIT-a su pad broja trombocita za > 50% i/ili pojava novih ili neobjašnjene tromboembolijske komplikacije tijekom liječenja heparinom. HIT obično nastupa od 4 do 14 dana nakon početka liječenja heparinom, ali može se razviti već unutar 10 sati u bolesnika koji su nedavno bili izloženi heparinu (unutar proteklih 100 dana).

U pojedinačnim je slučajevima prijavljen nefrotski sindrom nakon pokušaja indukcije tolerancije imunskog sustava u bolesnika oboljelih od hemofilije B koji su imali inhibitore faktora IX i alergijsku reakciju u anamnezi.

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Beriplex u slučaju perinatalnog krvarenja zbog nedostatka vitamina K u novorođenčadi.

Beriplex sadrži do 343 mg natrija (približno 15 mmol) na 100 ml. O tome treba voditi računa u bolesnika koji su na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

Zaštita od prijenosa virusa

Standardne mjere za sprečavanje infekcija koje nastaju kao posljedica primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir darivatelja, probir pojedinačnih uzoraka darovane krvi i pulova plazme na specifične biljege infekcije te poduzimanje učinkovitih koraka za inaktivaciju/uklanjanje virusa tijekom proizvodnje. Unatoč tome, kada se primjenjuju lijekovi proizvedeni iz ljudske krvi ili plazme ne može se u potpunosti isključiti mogućnost prijenosa infektivnih agensa. To se odnosi i na nepoznate ili novootkrivene viruse i ostale patogene. Mjere koje se poduzimaju smatraju se učinkovitima protiv virusa s ovojnicom, poput virusa humane imunodeficijencije (HIV), virusa hepatitisa B (HBV) i virusa hepatitisa C (HCV), te protiv virusa bez ovojnice, kao što su virus hepatitisa A i parvovirus B19.

U bolesnika koji redovito/opetovano primaju lijekove proizvedene iz ljudske plazme koji sadrže protrombinski kompleks treba razmotriti odgovarajuće cijepljenje (protiv hepatitisa A i B).

Strogo se preporučuje pri svakoj primjeni lijeka Beriplex u bolesnikov karton upisati naziv i broj serije lijeka kako bi se održala veza između bolesnika i serije lijeka.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji sadrže ljudski protrombinski kompleks neutraliziraju učinak liječenja antagonistima vitamina K, no interakcije s drugim lijekovima nisu poznate.

Kod provođenja koagulacijskih testova osjetljivih na heparin u bolesnika koji primaju visoke doze ljudskog protrombinskog kompleksa, mora se uzeti u obzir da je heparin jedan od sastojaka primijenjenog lijeka.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i dojenje

Sigurnost primjene ljudskog protrombinskog kompleksa u trudnoći i za vrijeme dojenja u ljudi nije ustanovljena.

Ispitivanja na životinjama nisu prikladna za ocjenu sigurnosti s obzirom na trudnoću, razvoj embrija/ploda, porođaj ili postnatalni razvoj.

Stoga se tijekom trudnoće i dojenja protrombinski kompleks smije primjenjivati samo ako je to jasno indicirano.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Manje su često primijećene alergijske reakcije ili reakcije anafilaktičkog tipa, uključujući teške anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.4).

Nadomjesno liječenje može dovesti do nastanka cirkulirajućih protutijela koja inhibiraju jedan ili više faktora ljudskog protrombinskog kompleksa. Ako se takvi inhibitori razviju, stanje se manifestira kao slab klinički odgovor. U takvim se slučajevima preporučuje kontaktirati specijalizirani centar za liječenje hemofilije i zatražiti smjernice. Zabilježene su anafilaktičke reakcije u bolesnika s protutijelima na faktore sadržane u lijeku Beriplex.

Često je primijećen porast tjelesne temperature.

Nakon primjene ljudskog protrombinskog kompleksa postoji rizik od tromboembolijskih epizoda (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava lijeka Beriplex

Nuspojave navedene u nastavku temelje se na podacima iz kliničkih ispitivanja, iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet te znanstvenoj literaturi.

U sljedećoj su tablici nuspojave prikazane prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (organski sustav i preporučeni pojam). Učestalost pojavljivanja na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) ili nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav prema MedDRA klasifikaciji	Nuspojava	Učestalost
Krvožilni poremećaji i drugi organski sustavi	tromboembolijski događaji*	često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	diseminirana intravaskularna koagulacija	nepoznato

Poremećaji imunološkog sustava	reakcije preosjetljivosti ili alergijske reakcije	manje često
	anafilaktičke reakcije, uključujući anafilaktički šok	nepoznato
	razvoj protutijela	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	porast tjelesne temperature	često

*uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom

Za sigurnost s obzirom na prijenos infektivnih agensa vidjeti dio 4.4.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Beriplex u pedijatrijskoj populaciji.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem **nacionalnog sustava prijave nuspojave** navedenog u [Dodatku V.](#)

4.9 Predoziranje

Kako bi se izbjeglo predoziranje, indicirano je redovito praćenje koagulacijskog statusa tijekom liječenja jer se primjena velikih doza koncentrata protrombinskog kompleksa (predoziranje) povezuje sa slučajevima infarkta miokarda, diseminirane intravaskularne koagulacije, venske tromboze i plućne embolije. U slučaju predoziranja, rizik od tromboembolijskih komplikacija ili diseminirane intravaskularne koagulacije povećan je u bolesnika u kojih postoji rizik od tih komplikacija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antihemoragici: kombinacija koagulacijskih faktora II, VII, IX i X
ATK oznaka: B02BD01

Koagulacijski faktori II, VII, IX i X, koji se sintetiziraju u jetri uz pomoć vitamina K, često se nazivaju protrombinskim kompleksom. Uz koagulacijske faktore, Beriplex sadrži i dva inhibitora koagulacije ovisna o vitaminu K – protein C i protein S.

Faktor VII je zimogen aktivnog faktora VIIa serinske proteaze, kojim započinje ekstrinzični put koagulacije krvi. Kompleks tkivnog tromboplastinskog faktora i faktora VIIa aktivira koagulacijske faktore IX i X, pri čemu nastaju faktori IXa i Xa. Daljnjom aktivacijom kaskade koagulacije aktivira se protrombin (faktor II), koji se zatim pretvara u trombin. Djelovanjem

trombina, fibrinogen se pretvara u fibrin, što dovodi do stvaranja ugruška. Normalno stvaranje trombina od presudne je važnosti i za funkciju trombocita, kao dio primarne hemostaze.

Izolirani teški nedostatak faktora VII dovodi do smanjenog stvaranja trombina i sklonosti krvarenju zbog poremećenog stvaranja fibrina i poremećene primarne hemostaze. Izolirani nedostatak faktora IX jedna je od klasičnih hemofilija (hemofilija B). Izolirani nedostatak faktora II ili faktora X vrlo je rijedak, no u teškom obliku može uzrokovati sklonost krvarenju sličnu onoj koja se javlja kod klasične hemofilije.

Dodatni sastojci - inhibitori koagulacije protein C i protein S - također se sintetiziraju u jetri. Protein S pojačava biološku aktivnost proteina C kao njegov kofaktor. Aktivirani protein C inhibira koagulaciju tako što inaktivira koagulacijske faktore Va i VIIIA. Protein S kao kofaktor proteina C podupire inaktivaciju koagulacije. Nedostatak proteina C povezuje se s povećanim rizikom od tromboze.

Tijekom liječenja antagonistima vitamina K razvija se stečeni nedostatak koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K. Ako taj nedostatak postane težak, razvija se teška sklonost krvarenju, koju više karakteriziraju retroperitonejska ili cerebralna krvarenja nego krvarenja u mišiće i zglobove. Teška jetrena insuficijencija također dovodi do značajnog pada vrijednosti koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K i klinički značajne sklonosti krvarenju. Međutim, takvo je stanje često kompleksno zbog istodobne intravaskularne koagulacije niskog stupnja, malog broja trombocita, nedostatka inhibitora koagulacije i poremećene fibrinolize.

Primjena ljudskog protrombinskog kompleksa dovodi do porasta plazmatske vrijednosti koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K te može privremeno korigirati poremećaj koagulacije u bolesnika s nedostatkom jednog ili više ovih faktora.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički podaci i podaci o povratu *in vivo* (engl. *in-vivo* recovery, IVR) prikupljeni su u ispitivanju sa zdravim dobrovoljcima (N = 15) te u dvama ispitivanjima reverzije učinaka liječenja antagonistima vitamina K kod značajnog akutnog krvarenja (N = 98) ili perioperacijske profilakse krvarenja (N = 43).

Ispitivanje sa zdravim dobrovoljcima:

Petnaest zdravih ispitanika primilo je dozu od 50 IU/kg lijeka Beriplex. Izraz 'povrat *in vivo*' odnosi se na porast mjerljivih vrijednosti faktora u plazmi (IU/ml) koji se može očekivati nakon infuzije faktora (IU/kg) primijenjenih u obliku doze lijeka Beriplex. Ocjenjivali su se prirasti po jedinici doze *in vivo* za faktore II, VII, IX i X te proteine C i S. Sve su sastavnice postigle maksimalnu vrijednost unutar 3-satnog razdoblja. Srednja vrijednost prirasta po jedinici doze *in vivo* kretala se u rasponu od 0,016 IU/ml za faktor IX do 0,028 IU/ml za protein C. Medijani plazmatskih poluvjekova i prirasta po jedinici doze *in vivo* su sljedeći:

Parametar	Medijan poluvijeka u plazmi (raspon)/sati	Prirast po jedinici doze <i>in vivo</i> (IU/ml po IU/kg tjelesne težine)	
		Geometrijska srednja vrijednost	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)

Protein C	47 (9 – 122) *	0,028	(0,027 – 0,030)
Protein S	49 (33 – 83) *	0,020	(0,018 – 0,021)

† Interval pouzdanosti

*terminalni poluvijek; model s dva odjeljka

Beriplex se u tijelu raspodjeljuje i metabolizira na isti način kao i endogeni koagulacijski faktori II, VII, IX i X.

Intravenska primjena znači da je pripravak odmah raspoloživ; bioraspoloživost je razmjerna primijenjenoj dozi.

Ispitivanje reverzije učinaka liječenja antagonistima vitamina K kod značajnog akutnog krvarenja:

Srednja vrijednost povrata *in vivo* izračunata je u 98 ispitanika koji su primili Beriplex za liječenje krvarenja tijekom terapije antagonistima vitamina K. Prirast po jedinici doze *in vivo* kretao se između 0,016 IU/ml za faktor VII i 0,019 IU/ml za protein C.

Ispitivanje reverzije učinaka liječenja antagonistima vitamina K kod značajnog akutnog krvarenja ili perioperacijske profilakse krvarenja:

Srednja vrijednost povrata *in vivo* izračunata je u 43 ispitanika koji su primili Beriplex za liječenje krvarenja ili perioperacijsku profilaksu krvarenja tijekom liječenja antagonistima vitamina K. Intravenska primjena 1 IU/kg lijeka Beriplex povećala je plazmatske vrijednosti koagulacijskih faktora ovisnih o vitaminu K za 0,013 – 0,023 IU/ml.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Djelatne tvari u lijeku Beriplex su faktori protrombinskog kompleksa (faktori II, VII, IX i X). Oni se dobivaju iz ljudske plazme i djeluju kao endogeni sastojci plazme.

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze u kojima se primjenjivao pasteriziran, ali ne i nanofiltriran predlijek pokazala su umjerenu toksičnost u miševa nakon primjene najveće ispitivane doze od 200 IU/kg. Štakori su dobro podnosili jednokratnu intravensku dozu pasteriziranog i nanofiltriranog lijeka od najviše 100 IU/kg. Neklinička ispitivanja primjene ponovljenih doza (kronična toksičnost, kancerogenost i reproduktivna toksičnost) ne mogu se razumno provesti u standardnim životinjskim modelima zbog razvoja protutijela nakon primjene heteroloških ljudskih proteina.

U kunića je dokazana lokalna podnošljivost nakon intravenske primjene lijeka Beriplex. Ispitivanje neoantigenosti u kunića nije ukazalo na nastanak neoepitopa zbog procesa pasterizacije.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Prašak:

heparin

albumin, ljudski

antitrombin III, ljudski

natrijev klorid

natrijev citrat

kloridna kiselina ili natrijev hidroksid (u malim količinama, za podešavanje pH)

Otapalo:
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Dokazana je kemijska i fizička stabilnost lijeka tijekom 24 sata na sobnoj temperaturi (najviše 25°C). Međutim, s mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Beriplex P/N 500 IU:

Prašak: Injekcijska bočica od bezbojnog stakla (tipa II) zatvorena infuzijskim čepom koji ne sadrži lateks (brombutilna guma), aluminijskim zaštitnim zatvaračem i plastičnom *flip-off* kapicom.

Otapalo: 20 ml vode za injekcije u injekcijskoj bočici od bezbojnog stakla (tipa I) zatvorenoj infuzijskim čepom koji ne sadrži lateks (klorbutilna ili bromobutilna guma), aluminijskim zaštitnim zatvaračem i plastičnom *flip-off* kapicom.

Pomagalo za injiciranje: 1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

Beriplex P/N 1000 IU:

Prašak: Injekcijska bočica od bezbojnog stakla (tipa II) zatvorena infuzijskim čepom koji ne sadrži lateks (brombutilna guma), aluminijskim zaštitnim zatvaračem i plastičnom *flip-off* kapicom.

Otapalo: 40 ml vode za injekcije u injekcijskoj bočici od bezbojnog stakla (tipa I) zatvorenoj infuzijskim čepom koji ne sadrži lateks (klorbutilna ili bromobutilna guma), aluminijskim zaštitnim zatvaračem i plastičnom *flip-off* kapicom.

Pomagalo za injiciranje: 1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

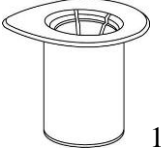






Način primjene

Općenite upute

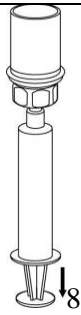

- Otopina mora biti bistra ili blago opalescentna. Nakon filtriranja/izvlačenja (vidjeti u nastavku), rekonstituirani lijek treba prije primjene vizualno pregledati kako bi se utvrdilo sadrži li vidljive čestice i je li promijenio boju.
- Otopina se ne smije upotrijebiti ako je mutna ili ako sadrži taloge.
- Rekonstitucija i izvlačenje moraju se provesti u aseptičnim uvjetima.

Rekonstitucija

Zagrijte otapalo na sobnu temperaturu. Pobrinite se da prije otvaranja pakiranja Mix2Vial uklonite zatvarače s bočica s lijekom i otapalom te obrišite čepove antiseptičkom otopinom i pričekate da se osuše.

	1. Pakiranje Mix2Vial-a otvorite odljepljivanjem zaštitnog zatvarača. Nemojte izvaditi Mix2Vial iz blister pakiranja!
	2. Bočicu s otapalom stavite na ravnu i čistu površinu i čvrsto je uhvatite. Uzmite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem i gurnite šiljak na kraju plavog nastavka ravno dolje kroz čep bočice s otapalom.
	3. Pažljivo uklonite blister pakiranje sa seta Mix2Vial držeći ga za rub i povlačeći okomito prema gore. Pazite da povučete samo blister pakiranje, a ne i set Mix2Vial.
	4. Bočicu s lijekom stavite na ravnu i čvrstu površinu. Preokrenite bočicu s otapalom s pričvršćenim setom Mix2Vial i gurnite šiljak na kraju prozirnog nastavka ravno dolje kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski početi teći u bočicu lijeka.
	5. Jednom rukom uhvatite dio seta Mix2Vial na koji je pričvršćena bočica s lijekom, a drugom rukom onaj na koji je pričvršćena bočica s otapalom i pažljivo ga razdvojite na dva dijela odvijanjem u smjeru obrnutom od smjera kazaljke sata. Bacite bočicu s otapalom s pričvršćenim plavim nastavkom Mix2Vial.
	6. Nježno okrećite bočicu s lijekom s pričvršćenim prozirnastavkom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte je tresti.
	7. Uvucite zrak u praznu, sterilnu štrcaljku. Držeći bočicu s lijekom uspravno, pričvrstite štrcaljku na navojni spoj ('Luer Lock') nastavka Mix2Vial navijanjem u smjeru kazaljke na satu. Istisnite zrak u bočicu s lijekom.

Uvlačenje i primjena

	8. Držeći klip štrcaljke pritisnutim, okrenite sustav naopako i izvucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa prema unatrag.
	9. Nakon što ste izvukli otopinu u štrcaljku, čvrsto uhvatite štrcaljku za tijelo (držeći klip štrcaljke okrenutim prema dolje) i odvojite prozirni nastavak Mix2Vial od štrcaljke odvijanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.

Treba paziti da krv ne dospije u štrcaljku s lijekom jer tada postoji rizik da ona u štrcaljki koagulira i da se bolesniku injiciraju fibrinski ugrušci.

Ako je potrebno više bočica lijeka Beriplex, možete objediniti sadržaj nekoliko bočica lijeka Beriplex za jednu infuziju korištenjem pomagala za infuziju koje je dostupno na tržištu.

Beriplex otopina ne smije se razrjeđivati.

Rekonstituirana otopina primjenjuje se intravenski (brzinom od najviše 8 ml/min*).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

*U kliničkim ispitivanjima lijeka Beriplex, najveća preporučena brzina infuzije za bolesnike tjelesne težine < 70 kg iznosila je 0,12 ml/kg/min (manje od 8 ml/min).

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Njemačka

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Beriplex P/N 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju: HR-H-899027590
Beriplex P/N 1000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju: HR-H-291305034

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

14. siječnja 2016./25. srpanj 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

21. siječnja 2021.