

Fachinformation

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beriplex[®] P/N^{*)} 250 I.E Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Beriplex[®] P/N^{*)} 500 I.E Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

*) Pasteurisiert/Neuverfahren (Nanometerfiltration)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Beriplex P/N besteht aus einem Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung. Der Prothrombinkomplex vom Menschen enthält nominell folgende I.E. der unten genannten Blutgerinnungsfaktoren vom Menschen:

Name des Bestandteils	Konzentration gebrauchsfertiger Lösung (I.E./ml)	Beriplex P/N 250 I.E Inhalt pro Flasche (I.E.)	Beriplex P/N 500 I.E Inhalt pro Flasche (I.E.)
Wirkstoffe			
Blutgerinnungsfaktor II vom Menschen	20 – 48	200 – 480	400 – 960
Blutgerinnungsfaktor VII vom Menschen	10 – 25	100 – 250	200 – 500
Blutgerinnungsfaktor IX vom Menschen	20 – 31	200 – 310	400 – 620
Blutgerinnungsfaktor X vom Menschen	22 – 60	220 – 600	440 – 1200
Weitere Wirkstoffe			
Protein C	15 – 45	150 – 450	300 – 900
Protein S	12 - 38	120 - 380	240 - 760

Der Gesamtproteingehalt der gebrauchsfertigen Lösung beträgt 6 – 14 mg/ml.

Die spezifische Aktivität von Faktor IX beträgt 2,5 I.E. pro mg Gesamtprotein.

Alle Aktivitäten der Faktoren und der Proteine C und S (Antigen) werden gemäß den derzeit gültigen internationalen WHO-Standards bestimmt.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

4. **KLINISCHE ANGABEN**

4.1 **Anwendungsgebiete**

- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem erworbenen Mangel an Prothrombinkomplex-Faktoren, wie zum Beispiel ein durch die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten verursachter Mangelzustand oder eine Überdosierung von Vitamin-K-Antagonisten, wenn eine schnelle Korrektur des Mangels erforderlich ist.
- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem angeborenen Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors, sofern keine Einzelfaktorkonzentrate zur Verfügung stehen.

4.2 **Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Dosierung

Nachfolgend werden nur allgemeine Dosierungsrichtlinien gegeben. Die Therapie soll unter Aufsicht eines in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahrenen Arztes erfolgen.

Dosierung und Dauer der Substitutionstherapie richten sich nach dem Schweregrad der Gerinnungsstörung, nach Ort und Ausmaß der Blutung und nach dem klinischen Zustand des Patienten.

Die Dosierung und Häufigkeit der Anwendung sollen sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren. Die erforderlichen Dosierungsintervalle müssen an die in-vivo-Halbwertszeit der unterschiedlichen Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplex angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2). Grundlage der individuellen Dosierung sind die regelmäßige Bestimmung der Plasmakonzentration der entsprechenden Gerinnungsfaktoren, oder globale Gerinnungstests zur Charakterisierung der Prothrombinkomplex-Plasmaspiegel (z. B. INR, Quick-Wert) sowie die kontinuierliche Überwachung des klinischen Zustandes des Patienten.

Vor allem bei größeren chirurgischen Eingriffen ist eine genaue gerinnungsanalytische Überwachung (spezifischer Test auf Gerinnungsfaktoren und/oder globale Gerinnungstests der Prothrombinkomplex-Konzentration) der Substitutionstherapie unerlässlich.

Die Dosierung, Art und Dauer der Anwendung bei älteren Menschen (> 65 Jahre) entspricht den allgemeinen Empfehlungen.

Es liegen keine Erfahrungen bei Kindern (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2) vor.

- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen während der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten:
Die Dosierung hängt vom Ausgangswert des INR vor der Behandlung und dem angestrebten INR ab. In der folgenden Tabelle sind die zu verabreichenden Mengen (ml/kg Körpergewicht des rekonstituierten Produktes bzw. I.E. FIX/kg KG)

aufgeführt, die zur Normalisierung des INR (z.B. $\leq 1,3$) bei unterschiedlichen Ausgangswerten des INR benötigt werden:

INR zu Beginn der Behandlung	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Ungefähre Dosierung in ml/kg Körpergewicht	1	1,4	2
Ungefähre Dosierung in I.E. (Faktor IX)/kg Körpergewicht	25	35	50

Es wird empfohlen eine maximale Einzeldosis von 5000 I.E. FIX nicht zu überschreiten.

Spätestens 30 Minuten nach der Injektion ist die Korrektur der durch die Vitamin-K-Antagonisten induzierten Störung der Haemostase erzielt und hält ungefähr 6 – 8 Stunden an. Bei gleichzeitiger Gabe wird die Wirkung von Vitamin-K innerhalb von 4 – 6 Stunden erreicht. Eine wiederholte Gabe von Prothrombinkomplex vom Menschen ist daher üblicherweise nicht erforderlich, wenn Vitamin-K verabreicht wurde.

Diese Empfehlungen beruhen auf Daten aus klinischen Prüfungen an wenigen Patienten. Die Recovery und Dauer der Wirksamkeit können variieren, daher ist eine Überwachung des INR während der Behandlung unerlässlich.

- Behandlung von Blutungen und perioperative Prophylaxe bei einem angeborenen Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors, sofern keine Einzelfaktorkonzentrate zur Verfügung stehen:

Die Berechnung der benötigten Dosierung an Prothrombinkomplex-Konzentrat basiert auf Daten aus klinischen Prüfungen. Es ist zu erwarten, dass

- 1 I.E. Faktor IX pro kg Körpergewicht die Faktor-IX-Aktivität im Plasma um 1,3 % (0,013 I.E./ml) der Norm,
- 1 I.E. Faktor VII pro kg KG die Plasma-Faktor-VII-Aktivität um 1,7 % (0,017 I.E./ml) der Norm,
- 1 I.E. Faktor II pro kg KG die Plasma-Faktor-II-Aktivität um 1,9 % (0,019 I.E./ml) der Norm
- 1 I.E. Faktor X pro kg KG die Plasma-Faktor-X-Aktivität um 1,8 % (0,018 I.E./ml) der Norm anhebt.

Die Menge des verabreichten spezifischen Gerinnungsfaktors wird in Internationalen Einheiten (I.E.) angegeben, die dem gegenwärtigen WHO-Standard für Gerinnungsfaktoren entsprechen. Die Aktivität der spezifischen Gerinnungsfaktoren im Plasma wird entweder als Prozentsatz (bezogen auf das normale Humanplasma) oder in I.E. (bezogen auf den Internationalen Standard für spezifische Gerinnungsfaktoren) angegeben.

Eine I.E. eines Gerinnungsfaktors entspricht der Menge, die in 1 ml normalem Humanplasma enthalten ist.

Die Berechnung der benötigten Dosis am Beispiel von Faktor X basiert auf dem Ergebnis, dass 1 I.E. Faktor X pro kg Körpergewicht die Faktor-X-Aktivität im Plasma um ca. 0,018 I.E./ml anhebt.

Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:

Erforderliche Einheiten = Körpergewicht (kg) × gewünschter Faktor-X-Anstieg (I.E./ml) × 56 wobei 56 (ml/kg) der reziproke Wert der geschätzten Recovery ist.

Sofern die individuelle Recovery bekannt ist, wird dieser Wert bei der Errechnung verwendet.

Art und Dauer der Anwendung

Beriplex P/N ist, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, zu lösen. Das fertig zubereitete Präparat wird intravenös verabreicht (nicht mehr als 3 I.E./kg/min, max. 210 I.E./min, entspricht ca. 8 ml/min).

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen einen oder mehrere der Bestandteile des Präparates.

Thrombosegefahr, Angina pectoris, frischer Herzinfarkt (Ausnahme: lebensbedrohliche Blutungen infolge Überdosierung von oralen Antikoagulantien sowie vor Einleitung einer fibrinolytischen Therapie).

Bei Verbrauchskoagulopathie dürfen Prothrombinkomplex-Präparate nur nach Unterbrechung des Verbrauchs appliziert werden.

Anamnestisch bekannte Heparin-induzierte Thrombozytopenie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Der Rat eines in der Behandlung von Gerinnungsstörungen erfahrenen Spezialisten sollte eingeholt werden.

Bei Patienten mit erworbenem Mangel an Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (z. B. verursacht durch die Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten) darf Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E nur gegeben werden, wenn eine schnelle Korrektur des Prothrombinkomplex-Spiegels notwendig ist, wie zum Beispiel im Rahmen von starken Blutungen oder Notoperationen. In anderen Fällen ist die Erniedrigung der Dosis des Vitamin-K-Antagonisten und/oder die Gabe von Vitamin-K im üblichen ausreichend.

Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten erhalten, können eine Hyperkoagulationsbereitschaft haben, die durch die Infusion von Prothrombinkomplex vom Menschen verstärkt werden kann.

Bei einem angeborenen Mangel eines Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktors sollten - sofern verfügbar – spezifische Gerinnungsfaktorprodukte verwendet werden.

Bei Auftreten von allergoiden/anaphylaktoiden Reaktionen ist Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E sofort abzusetzen (z. B. durch Unterbrechung der Injektion) und eine situationsgerechte Behandlung einzuleiten. Therapeutische Maßnahmen richten sich nach Art und Schweregrad der Nebenwirkung. Die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung sind zu beachten.

Wenn Patienten mit erworbenem oder angeborenem Mangel mit Prothrombinkomplex-Konzentrat behandelt werden, muss - insbesondere bei wiederholter Gabe - mit einem erhöhten Risiko zur Thrombosebildung bzw. Verbrauchskoagulopathie gerechnet werden. Das Risiko ist besonders hoch bei der Behandlung des isolierten Faktor-VII-Mangels, da die anderen Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren aufgrund ihrer längeren Halbwertszeit zu einem über den Normalwert hinausgehenden höheren Plasmaspiegel kumulieren. Patienten unter Behandlung mit Prothrombinkomplex-Konzentrat müssen engmaschig auf Anzeichen einer Thrombose und Verbrauchskoagulopathie überwacht werden.

Wegen der Gefahr thromboembolischer Komplikationen ist bei der Anwendung von Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E eine enge Überwachung geboten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Myokardinfarkt, Lebererkrankungen, nach Operationen, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit Risiko einer Thromboembolie oder Verbrauchskoagulopathie oder bei einem gleichzeitig bestehenden Mangel an Gerinnungshemmstoffen. In jedem dieser Fälle soll der mögliche Nutzen einer Therapie mit Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E gegen das mögliche Risiko solcher Komplikationen abgewogen werden. Patienten mit Verbrauchskoagulopathie und Blutvergiftung sollte vor der Applikation von Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E. gegebenenfalls Antithrombin III verabreicht werden.

Bei Verbrauchskoagulopathie kann unter Umständen eine Substitution der Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes erforderlich sein. Diese darf jedoch nur nach Unterbrechung des Verbrauchs (z. B. durch Therapie der auslösenden Ursache, dauerhafte Normalisierung des Antithrombin-III-Spiegels) erfolgen.

Wenn Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E. zur Normalisierung der verminderten Blutgerinnung angewendet wird, sollte gegebenenfalls eine Thromboseprophylaxe mit Heparin durchgeführt werden.

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E zur Behandlung von perinatalen Blutungen aufgrund von Vitamin-K Mangel bei Neugeborenen vor.

Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E enthält bis zu 343 mg Natrium (etwa 15 mmol) pro 100 ml Lösung. Dies sollte bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

Virussicherheit

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen, sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren.

Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV.

Für nicht-umhüllte Viren, wie z. B. HAV und Parvovirus B19, können die getroffenen Maßnahmen von eingeschränktem Wert sein.

Parvovirus B19 Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immundefizienz oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) haben.

Für Patienten, die regelmäßig Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten, wird grundsätzlich eine Impfung gegen Hepatitis A und B empfohlen.

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E. der Arzneimittelname und die Chargenbezeichnung protokolliert werden, um gegebenenfalls eine Verbindung zwischen Patient und Charge herstellen zu können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Produkte aus Prothrombinkomplex vom Menschen neutralisieren die Wirksamkeit einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind nicht bekannt.

Bei der Durchführung von Heparin-sensitiven Gerinnungstests bei Patienten, die hohe Dosen Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E. erhalten, ist die als sonstiger Bestandteil enthaltene Menge Heparin zu berücksichtigen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Sicherheit von Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E. in der Schwangerschaft und während der Stillzeit wurde bisher nicht geprüft. Untersuchungen am Tier sind unzureichend für die Beurteilung der Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die Entwicklung des Embryos oder Foetus, die Geburt oder nachgeburtliche Entwicklung.

Daher sollte Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E. in der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger Abwägung angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die im folgenden genannten Nebenwirkungen beruhen auf Analysen von postmarketing Daten sowie der wissenschaftlichen Literatur. Die folgenden Standard-Kategorien von Häufigkeiten werden verwendet:

Sehr häufig:	\geq	1/10
Häufig:	\geq	1/100 und $<1/10$
Gelegentlich:	\geq	1/1.000 und $<1/100$
Selten:	\geq	1/10.000 und $<1/1.000$
Sehr selten:	$<$	1/10.000 (einschließlich gemeldete Einzelfälle)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Es liegen Einzelberichte vor über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Induktion einer Immuntoleranz bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und bekannter allergischer Reaktion.

Gefäßerkrankungen:

Gefahr von thromboembolischen Ereignissen in Folge der Gabe von Prothrombinkomplex vom Menschen (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

In sehr seltenen Fällen wird ein Anstieg der Körpertemperatur beobachtet.

Erkrankungen des Immunsystems:

Überempfindlichkeitsreaktionen oder allergische Reaktionen (die auch Angioödem, Brennen und Stechen an der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Hautrötung mit Hitzegefühl, generalisierte Nesselsucht, Kopfschmerzen, quaddelartiger Hautausschlag, Hypotension, Lethargie, Übelkeit, Unruhe, Tachykardie, Angina pectoris, Kribbeln, Erbrechen oder Stridor mit einschließen können) wurden in sehr seltenen Fällen bei Patienten beobachtet, die mit Faktor-IX-haltigen Präparaten behandelt wurden. In manchen Fällen entwickelten sich diese Reaktionen zu schwerer Anaphylaxie, und diese sind in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Entwicklung von Faktor-IX-Hemmkörpern aufgetreten (s. auch Abschnitt 4.4).

Bei Auftreten von allergisch-anaphylaktischen Reaktionen ist Beriplex P/N 250 I.E/500 I.E sofort abzusetzen (z. B. durch Unterbrechen der Injektion) und eine situationsgerechte Behandlung einzuleiten (s. auch Abschnitt 4.4).

In sehr seltenen Fällen kann es zur Entwicklung von Inhibitoren gegen einen oder mehrere Faktoren des Prothrombinkomplexes kommen. Wenn solche Inhibitoren auftreten, manifestiert sich der Zustand als unzureichende klinische Antwort. In solchen Fällen wird empfohlen, ein spezialisiertes Hämophilie-Zentrum aufzusuchen.

Unerwünschte Nebenwirkungen können das Auftreten von heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT, Typ II) beinhalten. Besondere Merkmale für HIT sind ein Thrombozytenabfall auf weniger als 50 % und / oder das Auftreten von neuen oder unerklärlichen Thrombosen/Thromboembolien während der Therapie mit Heparin. Das Einsetzen dieser Symptomatik erfolgt charakteristischer Weise während eines Zeitraums von 4 bis 14 Tagen nach Beginn der Heparintherapie. Bei Patienten, die

kürzlich (innerhalb der letzten 100 Tage) mit Heparin behandelt worden sind, können diese Nebenwirkungen aber auch innerhalb von 10 Stunden auftreten.

Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt "4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung".

4.9 Überdosierung

Zur Vermeidung von Überdosierungen sind regelmäßige Kontrollen der Gerinnung während der Therapie angezeigt, da nach Anwendung hoher Dosen Prothrombinkomplex-Konzentrat (Überdosierung) Fälle von Myokardinfarkt, Verbrauchskoagulopathie, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet wurden. Im Falle einer Überdosierung besteht bei Risiko-Patienten ein erhöhtes Risiko thromboembolischer Komplikationen oder einer Verbrauchskoagulopathie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Blutgerinnungsfaktoren II, VII, IX und X in Kombination
ATC-Code: B02B D01

Die Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X, die Vitamin-K abhängig in der Leber synthetisiert werden, werden im allgemeinen als Prothrombinkomplex bezeichnet. Zusätzlich zu den Gerinnungsfaktoren sind in Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E die Vitamin-K abhängigen Gerinnungsinhibitoren Protein C und Protein S enthalten.

Faktor VII ist das Zymogen der aktiven Serinprotease Faktor VIIa, welche die extrinsischen Abläufe der Blutgerinnung initiiert. Der Komplex aus Gewebsthromboplastin und Faktor VIIa aktiviert die Gerinnungsfaktoren X und IX zu Xa und IXa. Im weiteren Verlauf der Gerinnungskaskade wird Prothrombin (Faktor II) zu Thrombin gespalten. Durch Thrombin wird aus Fibrinogen Fibrin gebildet, das zu einem Gerinnsel vernetzt wird. Die physiologische Bildung von Thrombin hat eine vitale Bedeutung für die Plättchenfunktion als Teil der primären Haemostase.

Der isolierte schwere Mangel an Faktor VII führt aufgrund einer gestörten primären Hämostase mit einer reduzierten Thrombin- und Fibrinbildung zu Blutungsneigungen. Der isolierte Mangel an Faktor IX ist eine der klassischen Hämophilien (Hämophilie B). Der isolierte Mangel an Faktor II oder Faktor X ist sehr selten, kann aber in schweren Fällen Blutungen wie bei klassischen Hämophilien verursachen.

Die weiteren Bestandteile, die Gerinnungsinhibitoren Protein C und Protein S, werden ebenfalls in der Leber synthetisiert. Die biologische Aktivität von Protein C wird durch den Cofaktor Protein S verstärkt.

Aktiviertes Protein C hemmt die Gerinnung durch Inaktivierung der Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa. Protein S ist als Cofaktor von Protein C an der Hemmung der Gerinnung beteiligt. Protein-C-Mangel kann mit einem Thromboserisiko einhergehen.

Der erworbene Mangel an Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren tritt im Rahmen der Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten auf. Bei einem schwerwiegenden Mangel kommt es zu einer starken Blutungstendenz, die eher durch retroperitoneale, zerebrale Blutungen als durch Muskel- und Gelenksblutungen charakterisiert ist. Eine schwere Leberinsuffizienz führt ebenfalls zu einer deutlichen Reduzierung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren und einer meist komplexen Blutungsneigung, aufgrund einer gleichzeitig reduzierten intravasalen Gerinnung, einer erniedrigten Thrombozytenzahl, einer Reduzierung der Gerinnungsinhibitoren sowie einer verminderten Fibrinolyse.

Die Verabreichung von Prothrombinkomplex-Konzentrat vom Menschen führt zu einem Anstieg der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren im Plasma und kann, bei Patienten die unter einem Mangel an einem oder mehreren Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren leiden, die Gerinnungsstörung vorübergehend korrigieren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Als Plasmahalbwertszeit wird angegeben (die Daten stammen aus einer klinischen Prüfung mit 15 gesunden Freiwilligen; Median, Bereich):

Faktor II:	60	(25 – 135)	Stunden
Faktor VII:	4	(2 – 9)	Stunden
Faktor IX:	17	(10 – 127)	Stunden*
Faktor X:	31	(17 – 44)	Stunden
Protein C:	47	(9 – 122)	Stunden*
Protein S:	49	(33 – 83)	Stunden*

* Terminale Halbwertszeit; Zwei-Kompartiment-Modell

Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E. verhält sich bei der Verteilung im Organismus wie die körpereigenen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X und wird wie diese abgebaut.

Das Präparat wird intravenös appliziert und ist sofort in der der Dosierung entsprechenden Plasmakonzentration verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Beriplex P/N enthaltenen Wirkstoffe sind die Faktoren des Prothrombinkomplexes (Faktoren II, VII, IX und X). Sie werden aus humanem Plasma gewonnen und verhalten sich wie die körpereigenen Plasmabestandteile.

Toxizitätsstudien mit dem pasteurisierten aber nicht nanofiltrierten Vorgängerprodukt an Mäusen mit einer Einzeldosis von 200 I.E./kg (die höchste getestete Dosis) zeigten moderate Toxizität. Präklinische Studien mit wiederholten Dosisgaben (chronische Toxizität, Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität) können in herkömmlichen Tiermodellen nicht sinnvoll durchgeführt werden, da aufgrund der Verabreichung heterologer humaner Proteine Antikörper gebildet werden.

Die lokale Verträglichkeit nach intravenöser Gabe von Beriplex P/N wurde an Kaninchen gezeigt. Eine Neoantigenitätsstudie an Kaninchen ergab keinen Hinweis auf die Bildung eines Neoepitops durch den Pasteurierungsprozess.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Heparin

Humanalbumin

Antithrombin III vom Menschen

Natriumchlorid

Natriumcitrat

HCl bzw. NaOH (in geringen Mengen zur Einstellung des pH-Wertes)

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E darf nicht mit anderen Arzneimitteln, Lösungs- oder Verdünnungsmitteln vermischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Aus mikrobiologischer Sicht und da Beriplex P/N 250 I.E./500 I.E kein Konservierungsmittel enthält, sollte das gelöste Produkt sofort verbraucht werden. Nach Rekonstitution ist die physiko-chemische Stabilität für 24 Stunden bei Raumtemperatur (max. +25°C) belegt. Falls es nicht sofort angewendet wird, soll eine Aufbewahrung 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25°C lagern.

Nicht einfrieren! Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beriplex P/N 250 I.E:

Pulver: Injektionsdurchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem Injektionsstopfen und versiegelt mit einem Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel.

Lösungsmittel: 10 ml Wasser für Injektionszwecke in einer

Injektionsdurchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem Injektionsstopfen und versiegelt mit einem Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel.

Set zur Anwendung: 1 Filter Transfer Set 20/20

Beriplex P/N 500 I.E:

Pulver: Injektionsdurchstechflasche aus farblosem Glas (Typ II), verschlossen mit einem Injektionsstopfen und versiegelt mit einem Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel.

Lösungsmittel: 20 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Injektionsdurchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem Injektionsstopfen und versiegelt mit einem Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel.

Set zur Anwendung: 1 Filter Transfer Set 20/20

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

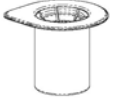
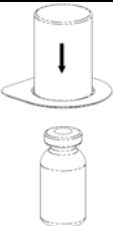
Art und Dauer der Anwendung







Allgemeine Hinweise

- Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Rekonstituiertes Produkt sollte nach der Filtration/dem Aufziehen der Lösung in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden. Trübe Lösungen oder Lösungen mit Rückständen (Niederschlägen/Partikeln) sind nicht zu verwenden.
- Zubereitung und Entnahme müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.



Zubereitung

Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Schnappdeckel der Lösungsmittel- und Produktdurchstechflaschen entfernen und die Stopfen mit einer aseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.

 <p>1</p>	1. Entfernen Sie das Deckpapier von der Mix2Vial Packung.
 <p>2</p>	2. Die Lösungsmitteldurchstechflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit dem Blister greifen und die blaue Seite des Adapters voran senkrecht in den Stopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche einstecken.

 <p>3</p>	<p>3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix2Vial entfernt wird.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Die Produktdurchstechflasche auf eine feste Unterlage stellen. Die Lösungsmitteldurchstechflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vials Set herumdrehen und den Dorn der transparenten Seite senkrecht in den Stopfen der Produktdurchstechflasche einstechen. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktdurchstechflasche über.</p>
	
 <p>5</p>	<p>5. Mit der einen Hand die Produktseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmitteldurchstechflasche mit dem blauen Mix2Vials Adapter</p>
 <p>6</p>	<p>6. Die Produktdurchstechflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktdurchstechflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vials verbinden und die Luft in die Produktdurchstechflasche injizieren.</p>

Aufziehen der Lösung in die Spritze und Anwendung

	<p>8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.</p>
	<p>9. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange nach unten gerichtet lassen) und die Spritze vom transparenten Mix2Vial Adapter abdrehen.</p>

Es ist darauf zu achten, dass kein Blut in die gefüllte Spritze gelangt, da die Gefahr besteht, dass es dort gerinnt und dadurch dem Patienten Fibringerinnsel verabreicht werden.

Die Lösung soll über einen separaten Zugang verabreicht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Beriplex[®] P/N 250 I.E 2-00337
Beriplex[®] P/N 500 I.E 2-00338

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.02.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2008

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten