

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Beriplex P/N 500, κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Το Beriplex P/N διατίθεται ως κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα που περιέχει σύμπλεγμα ανθρώπινης προθρομβίνης. Το προϊόν περιέχει ονομαστικά τις ακόλουθες διεθνείς μονάδες (IU) ανθρώπινων παραγόντων πήξης, που παρουσιάζονται υπό μορφή πίνακα παρακάτω:

Ονομασία συστατικών	Περιεχόμενο μετά την ανασύσταση (IU/ml)	Beriplex P/N περιεχόμενο ανά φιαλίδιο (IU)
Δραστικά συστατικά		
Ανθρώπινος παράγοντας πήξης II	20 – 48	400 – 960
Ανθρώπινος παράγοντας πήξης VII	10 – 25	200 – 500
Ανθρώπινος παράγοντας πήξης IX	20 – 31	400 – 620
Ανθρώπινος παράγοντας πήξης X	22 – 60	440 – 1200
Επιπλέον δραστικά συστατικά		
Πρωτεΐνη C	15 – 45	300 – 900
Πρωτεΐνη S	12 – 38	240 – 760

Η ολική περιεχόμενη πρωτεΐνη είναι 6 – 14 mg/ml ανασυσταμένου διαλύματος.

Η ειδική δραστηριότητα του παράγοντα IX είναι 2,5 IU ανά mg ολικής πρωτεΐνης.

Οι δραστηριότητες όλων των παραγόντων πήξης, καθώς επίσης και των Πρωτεϊνών C και S (αντιγόνο) έχουν ελεγχθεί σύμφωνα με τα ισχύοντα διεθνή πρότυπα κατά ΠΟΥ (WHO).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις και διαλύτης για ενέσιμο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία και περιεγχειρητική προφύλαξη από αιμορραγίες σε επίκτητη ανεπάρκεια παραγόντων πήξης του συμπλέγματος προθρομβίνης, όπως ανεπάρκεια που προκαλείται

από θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ ή σε περίπτωση υπερδοσολογίας με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, όταν απαιτείται ταχεία αποκατάσταση της ανεπάρκειας.

- Θεραπεία και περιεγχειρητική προφύλαξη από αιμορραγίες σε συγγενή ανεπάρκεια οποιονδήποτε από τους εξαρτώμενους από τη βιταμίνη Κ παράγοντες πήξης, όταν δεν διατίθενται εξειδικευμένα κεκαθαυμένα προϊόντα του παράγοντα πήξης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Παρακάτω δίνονται μόνο γενικές δοσολογικές οδηγίες. Η έναρξη της αγωγής πρέπει να πραγματοποιείται υπό την επίβλεψη ιατρού έμπειρου στη θεραπεία διαταραχών πήξης. Η δοσολογία και η διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της διαταραχής, το σημείο και την έκταση της αιμορραγίας και την κλινική κατάσταση του ασθενούς.

Η ποσότητα και η συχνότητα χορήγησης πρέπει να υπολογίζονται βάσει των εξατομικευμένων αναγκών του ασθενούς. Τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των δόσεων πρέπει να προσαρμόζονται στο διαφορετικό χρόνο ημίσειας ζωής των αντίστοιχων παραγόντων πήξης του συμπλέγματος προθρομβίνης στην κυκλοφορία (βλ. παράγραφο 5.2). Οι εξατομικευμένες δοσολογικές απαιτήσεις μπορούν να προσδιοριστούν μόνο βάσει τακτικών προσδιορισμών των επιπέδων παραγόντων πήξης που παρουσιάζουν ενδιαφέρον στο πλάσμα του ατόμου ή βάσει πλήρων ελέγχων των επιπέδων του συμπλέγματος προθρομβίνης (τιμή INR, χρόνος Quick) και συνεχούς παρακολούθησης της κλινικής κατάστασης του ασθενούς.

Σε περίπτωση μείζονων χειρουργικών επεμβάσεων, είναι απαραίτητη η ακριβής παρακολούθηση της θεραπείας υποκατάστασης με προσδιορισμούς πήξης (ειδικοί προσδιορισμοί των παραγόντων πήξης και/ή πλήρεις έλεγχοι των επιπέδων του συμπλέγματος προθρομβίνης).

Η δοσολογία και η μέθοδος χορήγησης σε ηλικιωμένα άτομα (> 65 ετών) είναι αντίστοιχη των γενικών συστάσεων.

Δεν υπάρχει εμπειρία σε παιδιά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

- Θεραπεία και περιεγχειρητική προφύλαξη από αιμορραγίες κατά τη διάρκεια θεραπείας με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ.
Η δόση θα εξαρτηθεί από την τιμή INR πριν από τη θεραπεία και τη στοχευόμενη τιμή INR. Στον ακόλουθο πίνακα δίνονται οι κατά προσέγγιση δόσεις (ml/kg βάρους σώματος του ανασυσταμένου προϊόντος και IU FIX/kg βάρους σώματος) που απαιτούνται για την ομαλοποίηση της τιμής INR (π.χ. $\leq 1,3$) για διαφορετικά αρχικά επίπεδα INR.

Αρχική τιμή INR	2,0 – 3,9	4,0 – 6,0	> 6,0
Κατά προσέγγιση δόση ml/kg βάρους σώματος	1	1,4	2
Κατά προσέγγιση δόση IU (Παράγοντα IX)/kg βάρους σώματος	25	35	50

Συνιστάται η μέγιστη εφάπαξ δόση να μην υπερβαίνει τις 5000 IU FIX.

Η αποκατάσταση της προκαλούμενης από ανταγωνιστές της βιταμίνης K διαταραχής της αιμόστασης, επιτυγχάνεται το αργότερο 30 λεπτά μετά την ένεση και θα διατηρηθεί για περίπου 6 – 8 ώρες. Ωστόσο, η δράση της βιταμίνης K, εάν χορηγείται συγχρόνως, επιτυγχάνεται συνήθως εντός 4 – 6 ωρών. Συνεπώς, δεν απαιτείται συνήθως επαναλαμβανόμενη θεραπεία με σύμπλεγμα ανθρώπινης προθρομβίνης, όταν έχει χορηγηθεί βιταμίνη K.

Οι συστάσεις αυτές βασίζονται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες σε περιορισμένο αριθμό ατόμων. Η ανάκτηση και η διάρκεια της δράσης μπορεί να ποικίλλουν, επομένως είναι υποχρεωτική η παρακολούθηση του INR κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- Αιμορραγίες και περιεχειρητική προφύλαξη σε συγγενή ανεπάρκεια οποιωνδήποτε από τους εξαρτώμενους από τη βιταμίνη K παράγοντες πήξης, όταν δεν διατίθενται εξειδικευμένα προϊόντα του παράγοντα πήξης.

Ο υπολογισμός της απαιτούμενης δοσολογίας συμπυκνώματος συμπλέγματος προθρομβίνης βασίζεται σε δεδομένα από κλινικές μελέτες:

$\frac{35}{17}$ 1 IU παράγοντα IX ανά kg βάρους σώματος μπορεί να αναμένεται ότι θα αυξήσει τη δραστηριότητα του παράγοντα IX στο πλάσμα κατά 1,3 % (0,013 IU/ml) του φυσιολογικού

$\frac{35}{17}$ 1 IU παράγοντα VII ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα VII στο πλάσμα κατά 1,7 % (0,017 IU/ml) του φυσιολογικού

$\frac{35}{17}$ 1 IU παράγοντα II ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα II στο πλάσμα κατά 1,9 % (0,019 IU/ml) του φυσιολογικού

$\frac{35}{17}$ 1 IU παράγοντα X ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα X στο πλάσμα κατά 1,8 % (0,018 IU/ml) του φυσιολογικού.

Η δόση ενός συγκεκριμένου χορηγούμενου παράγοντα εκφράζεται σε Διεθνείς Μονάδες (International Units – IU), που σχετίζονται με το ισχύον πρότυπο κατά ΠΟΥ (WHO) για κάθε παράγοντα. Η δραστηριότητα στο πλάσμα ενός συγκεκριμένου παράγοντα πήξης εκφράζεται είτε ως ποσοστό (ανάλογο προς το φυσιολογικό πλάσμα) είτε σε Διεθνείς Μονάδες (ανάλογες προς το διεθνές πρότυπο για το συγκεκριμένο παράγοντα πήξης).

Μία Διεθνής Μονάδα (IU) δραστηριότητας ενός παράγοντα πήξης ισοδυναμεί με την ποσότητα σε ένα ml του φυσιολογικού ανθρώπινου πλάσματος.

Για παράδειγμα, ο υπολογισμός της απαιτούμενης δόσης παράγοντα X βασίζεται στο εύρημα ότι 1 Διεθνής Μονάδα (IU) του παράγοντα X ανά kg βάρους σώματος αυξάνει τη δραστηριότητα του παράγοντα X στο πλάσμα κατά 0,018 IU/ml.

Η απαιτούμενη δοσολογία καθορίζεται χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:

Απαιτούμενες μονάδες = βάρος σώματος [kg] x επιθυμητή αύξηση παράγοντα X [IU/ml] x 56 όπου 56 (ml/kg) είναι το αντίστροφο της εκτιμώμενης τιμής ανάκτησης.

Εάν η ατομική τιμή ανάκτησης είναι γνωστή, για τον υπολογισμό πρέπει να χρησιμοποιηθεί

αυτή η τιμή.

Τρόπος χορήγησης

Το Beriplex P/N πρέπει να ανασυστάται σύμφωνα με την παράγραφο 6.6. Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως (όχι περισσότερο από 3 IU/kg/min, μέγιστο 210 IU/min, περίπου 8 ml/min).

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του προϊόντος.

Κίνδυνος θρόμβωσης, στηθάγχη, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου (εξαιρέση: αιμορραγίες απειλητικές για τη ζωή ύστερα από υπερδοσολογία με από του στόματος αντιπηκτικά και πριν την έναρξη ινωδολυτικής θεραπείας).

Στην περίπτωση διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, παρασκευάσματα συμπλέγματος προθρομβίνης μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο μετά το πέρας του σταδίου κατανάλωσης.

Γνωστό ιστορικό επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικού έμπειρου στην αντιμετώπιση διαταραχών της πήξης.

Σε ασθενείς με επίκτητη ανεπάρκεια σε εξαρτώμενους από τη βιταμίνη K παράγοντες πήξης (π.χ. προκαλούμενοι από θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης K), το Beriplex P/N πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν είναι αναγκαία η ταχεία αποκατάσταση των επιπέδων του συμπλέγματος προθρομβίνης, όπως σε μείζονες αιμορραγίες ή επείγουσες χειρουργικές επεμβάσεις. Σε άλλες περιπτώσεις είναι συνήθως επαρκής η μείωση της δόσης ανταγωνιστών βιταμίνης K και/ή η χορήγηση βιταμίνης K.

Ασθενείς που λαμβάνουν έναν ανταγωνιστή βιταμίνης K μπορεί να έχουν μία υποκείμενη υπερπηκτική κατάσταση, την οποία μπορεί να επιδεινώσει η έγχυση συμπλέγματος ανθρώπινης προθρομβίνης.

Σε περιπτώσεις συγγενούς ανεπάρκειας οποιουδήποτε εξαρτώμενου από τη βιταμίνη K παράγοντα, πρέπει να χρησιμοποιούνται εξειδικευμένα προϊόντα του παράγοντα πήξης, όταν αυτά είναι διαθέσιμα.

Εάν εμφανισθούν αλλεργικές ή αναφυλακτικού τύπου αντιδράσεις, η χορήγηση του Beriplex P/N πρέπει να σταματήσει άμεσα (π.χ. να διακοπεί η ένεση) και πρέπει να γίνει έναρξη κατάλληλης θεραπείας. Τα θεραπευτικά μέτρα εξαρτώνται από το είδος και τη σοβαρότητα της ανεπιθύμητης ενέργειας. Πρέπει να τηρούνται τα ισχύοντα ιατρικά πρότυπα για τη θεραπεία της καταπληξίας.

Όταν ασθενείς είτε με συγγενή είτε με επίκτητη ανεπάρκεια υποβάλλονται σε θεραπεία με σύμπλεγμα ανθρώπινης προθρομβίνης, ιδιαίτερα επανειλημμένων δόσεων, υπάρχει κίνδυνος θρόμβωσης ή διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Ο κίνδυνος μπορεί να είναι υψηλότερος στη

θεραπεία της μεμονωμένης ανεπάρκειας σε παράγοντα VII, καθώς οι άλλοι παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από τη βιταμίνη K παρουσιάζουν μεγαλύτερους χρόνους ημίσειας ζωής και μπορεί να συσσωρευτούν φτάνοντας σε επίπεδα σημαντικά υψηλότερα από τα φυσιολογικά. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγείται σύμπλεγμα ανθρώπινης προθρομβίνης πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα διάχυτης ενδαγγειακής πήξης ή θρόμβωσης.

Εξαιτίας του κινδύνου για θρομβοεμβολικές επιπλοκές, πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση κατά τη χορήγηση του Beriplex P/N σε ασθενείς με ιστορικό στεφανιαίας καρδιακής νόσου ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε ασθενείς με ηπατική νόσο, σε μετεγχειρητικούς ασθενείς, σε νεογνά ή σε ασθενείς υπό κίνδυνο θρομβοεμβολικών φαινομένων ή διάχυτης ενδαγγειακής πήξης ή σύγχρονη ανεπάρκεια ανασταλτών. Σε καθεμία από αυτές τις καταστάσεις, το ενδεχόμενο όφελος της θεραπείας με Beriplex P/N πρέπει να σταθμίζεται έναντι του ενδεχόμενου κινδύνου για τέτοιες επιπλοκές. Σε ασθενείς με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και σηψαιμία, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο υποκατάστασης της αντιθρομβίνης III πριν από τη θεραπεία με Beriplex P/N.

Σε ασθενείς με διάχυτη ενδαγγειακή πήξη μπορεί, υπό ορισμένες συνθήκες, να είναι αναγκαία η υποκατάσταση των παραγόντων πήξης του συμπλέγματος προθρομβίνης. Η υποκατάσταση αυτή μπορεί, εν τούτοις, να πραγματοποιηθεί μόνο μετά το πέρας του σταδίου κατανάλωσης (π.χ. με θεραπεία της υποκείμενης αιτίας, συνεχή ομαλοποίηση των επιπέδων αντιθρομβίνης III).

Όταν το Beriplex P/N χρησιμοποιείται για την ομαλοποίηση της διαταραγμένης πήξης, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προληπτικής χορήγησης ηπαρίνης.

Δεν είναι διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Beriplex P/N σε περίπτωση περιγεννητικής αιμορραγίας λόγω ανεπάρκειας βιταμίνης K σε νεογνά.

Το Beriplex P/N περιέχει έως 343 mg νάτριο (περίπου 15 mmol) ανά 100 ml. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς που βρίσκονται σε διατροφικό πρόγραμμα, ελεγχόμενο σε νάτριο.

Ιολογική ασφάλεια

Τα συνήθη μέτρα για πρόληψη λοιμώξεων που προκύπτουν από τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων παρασκευαζόμενων από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα περιλαμβάνουν επιλογή των δοτών, έλεγχο των μεμονωμένων δωρεών και δεξαμενών πλάσματος για ειδικούς δείκτες λοιμώξεων και ύπαρξη σταδίων παραγωγής αποτελεσματικών για την αδρανοποίηση/απομάκρυνση των ιών. Παρά ταύτα, όταν χορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα παρασκευασμένα από ανθρώπινο αίμα ή πλάσμα, η πιθανότητα μετάδοσης λοιμωδών παραγόντων δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Αυτό ισχύει επίσης για άγνωστους ή ανακλύπτοντες ιούς και άλλα παθογόνα.

Τα λαμβανόμενα μέτρα θεωρούνται αποτελεσματικά για ελутροφόρους ιούς όπως οι HIV, HBV, HCV, και για τον μη ελутροφόρο ιό HAV.

Τα λαμβανόμενα μέτρα μπορεί να είναι περιορισμένης αξίας κατά των μη ελутροφόρων ιών, όπως ο παρβοϊός B19.

Η λοίμωξη από παρβοϊό B19 μπορεί να είναι σοβαρή σε έγκυες γυναίκες (εμβρυϊκή λοίμωξη) και σε άτομα με ανοσοανεπάρκεια ή αυξημένη ερυθροποίηση (π.χ. αιμολυτική αναιμία).

Πρέπει γενικά να εξετάζεται το ενδεχόμενο κατάλληλου εμβολιασμού (ηπατίτιδας Α και Β) σε ασθενείς υπό τακτική/επαναλαμβανόμενη λήψη προϊόντων προερχόμενων από ανθρώπινο πλάσμα.

Συνιστάται έντονα κάθε φορά που το Beriplex P/N χορηγείται σε ασθενή, να καταγράφονται το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος, για να διατηρείται σύνδεσμος μεταξύ του ασθενούς και της παρτίδας του προϊόντος.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Τα προϊόντα συμπλέγματος ανθρώπινης προθρομβίνης εξουδετερώνουν τη δράση της θεραπείας με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, αλλά δεν είναι γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Όταν πραγματοποιούνται έλεγχοι πήξης που είναι ευαίσθητοι στην ηπαρίνη σε ασθενείς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις συμπλέγματος ανθρώπινης προθρομβίνης, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η ηπαρίνη ως συστατικό του χορηγούμενου προϊόντος.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η ασφάλεια του Beriplex P/N για χρήση στην κύηση και κατά τη διάρκεια της γαλουχίας στους ανθρώπους, δεν έχει τεκμηριωθεί. Οι μελέτες σε ζώα δεν είναι κατάλληλες για την αξιολόγηση της ασφάλειας στην κύηση, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό και στη μεταγεννητική ανάπτυξη.

Επομένως, το Beriplex P/N πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας, μόνο εάν ενδείκνυται σαφώς.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες αντιδράσεις βασίζονται τόσο στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος όσο και σε επιστημονική βιβλιογραφία. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες πρότυπες κατηγορίες για τη συχνότητα:

Πολύ συχνές: $\geq 1/10$
Συχνές: $\geq 1/100$ και $< 1/10$
Όχι συχνές: $\geq 1/1.000$ και $< 1/100$
Σπάνιες: $\geq 1/10.000$ και $< 1/1.000$
Πολύ σπάνιες: $< 1/10.000$ (περιλαμβανομένων αναφορών μεμονωμένων περιπτώσεων)

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:

Έχει αναφερθεί νεφρωσικό σύνδρομο σε μεμονωμένες περιπτώσεις, ύστερα από επιχειρηθείσα επαγωγή ανοσοανοχής σε ασθενείς που πάσχουν από αιμορροφιλία Β με ανασταλτές του παράγοντα ΙΧ και ιστορικό αλλεργικής αντίδρασης.

Αγγειακές διαταραχές:

Υπάρχει κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων ύστερα από τη χορήγηση συμπλέγματος ανθρώπινης προθρομβίνης (βλ. παράγραφο 4.4).

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις παρατηρείται αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Έχουν παρατηρηθεί πολύ σπάνια, υπερευαισθησία ή αλλεργικές αντιδράσεις (που μπορεί να περιλαμβάνουν αγγειοοίδημα, αίσθημα καύσου και νυγμού στο σημείο της ένεσης, ρίγη, έξαψη, γενικευμένη κνίδωση, κεφαλαλγία, κνίδωση, υπόταση, λήθαργο, ναυτία, ανησυχία, ταχυκαρδία, στηθάγχη, μυρμήγκιασμα, έμετο ή συριγμό), σε ασθενείς που λαμβάνουν προϊόντα που περιέχουν παράγοντα ΙΧ. Σε μερικές περιπτώσεις, οι αντιδράσεις αυτές εξελίχθηκαν σε σοβαρή αναφυλαξία και συνέβησαν σε στενό χρονικό συσχετισμό με την ανάπτυξη ανασταλτών έναντι του παράγοντα ΙΧ (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν εμφανιστούν αλλεργικές-αναφυλακτικές αντιδράσεις, η χορήγηση Beriplex P/N πρέπει να διακοπεί άμεσα (π.χ. διακοπή της ένεσης) και να γίνει έναρξη κατάλληλης θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να εμφανιστεί ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι ενός ή περισσοτέρων παραγόντων του συμπλέγματος προθρομβίνης. Εάν εμφανιστούν τέτοιοι ανασταλτές, η κατάσταση θα εκδηλωθεί ως πτωχή κλινική απόκριση. Σε τέτοιες περιπτώσεις, συνιστάται να επικοινωνήσετε με ένα εξειδικευμένο αιμορροφιλικό κέντρο.

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν την ανάπτυξη επαγόμενης από την ηπαρίνη θρομβοπενίας, τύπου ΙΙ (HIT, τύπου ΙΙ). Χαρακτηριστικά σημεία της HIT είναι η πτώση του αριθμού αιμοπεταλίων > 50 τοις εκατό και/ή η εμφάνιση νέων ή ανεξήγητων θρομβοεμβολικών επιπλοκών κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ηπαρίνη. Εμφανίζονται συνήθως 4 έως 14 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας με ηπαρίνη, αλλά μπορεί να εμφανιστούν εντός 10 ωρών σε ασθενείς που εκτέθηκαν πρόσφατα σε ηπαρίνη (εντός των προηγούμενων 100 ημερών).

Για την ασφάλεια αναφορικά με μεταδοτικούς παράγοντες, βλ. παράγραφο 4.4.

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ενδείκνυται τακτική παρακολούθηση της κατάστασης πήξης για την αποφυγή υπερδοσολογίας, καθώς η χρήση υψηλών δόσεων συμπυκνώματος συμπλέγματος προθρομβίνης (υπερδοσολογία) έχει σχετισθεί με περιστατικά εμφράγματος του μυοκαρδίου, διάχυτης ενδαγγειακής πήξης, φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επιπλοκών ή διάχυτης ενδαγγειακής πήξης είναι αυξημένος σε ασθενείς υπό κίνδυνο για τέτοιες επιπλοκές.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντιαιμορραγικά, παράγοντες της πήξης του αίματος II, VII, IX και X σε συνδυασμό.

Κωδικός ATC: B02B D01

Οι παράγοντες πήξης II, VII, IX και X, που συντίθενται στο ήπαρ με τη βοήθεια της βιταμίνης K, κοινώς αποκαλούνται σύμπλεγμα της προθρομβίνης. Επιπροσθέτως των παραγόντων πήξης, το Beriplex P/N περιέχει τους εξαρτώμενους από τη βιταμίνη K ανασταλτές πήξης, Πρωτεΐνη C και Πρωτεΐνη S.

Ο παράγοντας VII είναι το ζυμογόνο του ενεργού παράγοντα σερινοπρωτεάσης VIIa με τον οποίο ξεκινά η εξωγενής οδός πήξης του αίματος. Ο ιστός του συμπλέγματος παράγοντας θρομβοπλαστίνης-παράγοντας VIIa ενεργοποιεί τους παράγοντες πήξης IX και X, δια των οποίων σχηματίζονται οι παράγοντες IXa και Xa. Με περαιτέρω ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης, ενεργοποιείται η προθρομβίνη (παράγοντας II) και μετατρέπεται σε θρομβίνη. Με τη δράση της θρομβίνης, το ινωδογόνο μετατρέπεται σε ινώδες, προκαλώντας τη δημιουργία θρόμβου. Η φυσιολογική δημιουργία θρομβίνης, είναι επίσης ζωτικής σημασίας για τη λειτουργία των αιμοπεταλίων ως μέρος της πρωτογενούς αιμόστασης.

Μεμονωμένη σοβαρή ανεπάρκεια σε παράγοντα VII οδηγεί σε μείωση του σχηματισμού θρομβίνης και σε αιμορραγική τάση λόγω του διαταραγμένου σχηματισμού ινώδους και της διαταραγμένης πρωτογενούς αιμόστασης. Η μεμονωμένη ανεπάρκεια σε παράγοντα IX είναι μία από τις κλασικές αιμορροφιλίες (αιμορροφιλία B). Η μεμονωμένη ανεπάρκεια σε παράγοντα II ή παράγοντα X είναι πολύ σπάνια, αλλά σε σοβαρή μορφή προκαλεί αιμορραγική τάση παρόμοια με αυτή που εμφανίζεται στην κλασική αιμορροφιλία.

Τα υπόλοιπα συστατικά, οι ανασταλτές πήξης Πρωτεΐνη C και Πρωτεΐνη S, συντίθενται επίσης στο ήπαρ. Η βιολογική δραστηριότητα της Πρωτεΐνης C ενισχύεται από τον συμπαράγοντα Πρωτεΐνη S.

Η ενεργοποιημένη Πρωτεΐνη C αναστέλλει την πήξη απενεργοποιώντας τους παράγοντες πήξης Va και VIIIa. Η Πρωτεΐνη S ως συμπαράγοντας της Πρωτεΐνης C ενισχύει την απενεργοποίηση της πήξης. Η ανεπάρκεια σε Πρωτεΐνη C σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης.

Επίκτητη ανεπάρκεια σε εξαρτώμενους από τη βιταμίνη K παράγοντες πήξης εμφανίζεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με ανταγωνιστές της βιταμίνης K. Εάν η ανεπάρκεια γίνει σοβαρή, προκαλείται σοβαρή αιμορραγική τάση, που χαρακτηρίζεται περισσότερο από οπισθοπεριτοναϊκές ή εγκεφαλικές αιμορραγίες απ' ό,τι από αιμορραγίες των μυών και των αρθρώσεων. Η σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια προκαλεί, επίσης, σημαντική μείωση των επιπέδων των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης και κλινικώς σημαντική αιμορραγική τάση. Ωστόσο, συνήθως πρόκειται για μία σύνθετη διαδικασία, λόγω της σύγχρονης διαρκούς χαμηλής ενδαγγειακής πήξης, των χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων, της ανεπάρκειας ανασταλτών της πήξης και της διαταραγμένης ινωδόλυσης.

Η χορήγηση συμπλέγματος ανθρώπινης προθρομβίνης προκαλεί αύξηση των επιπέδων των εξαρτωμένων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης στο πλάσμα και μπορεί προσωρινά να

αποκαταστήσει την ανεπαρκή πήξη σε ασθενείς με έλλειμμα σε έναν ή αρκετούς από αυτούς τους παράγοντες.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα υποδεικνύεται παρακάτω (δεδομένα απορρέοντα από μία κλινική μελέτη που περιλαμβάνει 15 υγιείς εθελοντές· διάμεση τιμή, εύρος):

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

* τελικός χρόνος ημίσειας ζωής· μοντέλο δύο διαμερισμάτων

Το Beriplex P/N κατανέμεται και μεταβολίζεται στον οργανισμό κατά τον ίδιο τρόπο όπως οι ενδογενείς παράγοντες πήξης II, VII, IX και X.

Η ενδοφλέβια χορήγηση συνεπάγεται ότι το παρασκεύασμα είναι διαθέσιμο άμεσα· η βιοδιαθεσιμότητα είναι ανάλογη προς τη χορηγηθείσα δόση.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το Beriplex P/N περιέχει ως δραστικά συστατικά τους παράγοντες του συμπλέγματος προθρομβίνης (παράγοντες II, VII, IX και X). Αυτοί προέρχονται από το ανθρώπινο πλάσμα και δρουν όπως τα ενδογενή συστατικά του πλάσματος.

Μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης με το προηγούμενο παστεριωμένο προϊόν το οποίο όμως δεν είχε υποβληθεί σε νανοδιήθηση έδειξαν μέτρια τοξικότητα σε ποντίκια, ύστερα από χορήγηση 200 IU/kg, την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε. Προκλινικές μελέτες με επαναλαμβανόμενες δόσεις (χρόνια τοξικότητα, καρκινογένεση και τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα), δεν μπορούν να διεξαχθούν με εύλογο τρόπο σε συμβατικά μοντέλα ζώων, λόγω της ανάπτυξης αντισωμάτων ύστερα από τη χρήση ετερόλογων ανθρώπινων πρωτεϊνών.

Η τοπική ανοχή ύστερα από ενδοφλέβια χορήγηση του Beriplex P/N δείχθηκε σε κουνέλια. Μία μελέτη νεο-αντιγονικότητας με κουνέλια δεν έδειξε καμία ένδειξη παραγωγής νεο-επίτοπου οφειλόμενης στη διαδικασία παστερίωσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κόνις:

Ηπαρίνη

Ανθρώπινη λευκωματίνη

Ανθρώπινη αντιθρομβίνη III

Νάτριο χλωριούχο
Νάτριο κιτρικό
HCl ή NaOH (σε μικρές ποσότητες για τη ρύθμιση του pH)

Διαλύτης:
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Το Beriplex P/N δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, μέσα αραίωσης ή διαλύτες.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση, από μικροβιολογικής άποψης και καθώς το Beriplex P/N δεν περιέχει συντηρητικά, το ανασυσταμένο προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται άμεσα. Η φυσικο-χημική σταθερότητα έχει αποδειχθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος (έως 25°C). Ωστόσο, εάν δεν χορηγηθεί άμεσα, η φύλαξη δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 8 ώρες σε θερμοκρασία περιβάλλοντος.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί, για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Beriplex P/N :

Κόνις: Φιαλίδιο για ενέσιμα από άχρωμο γυαλί (Τύπου II), σφραγισμένο με ελαστικό πώμα εισχώρησης, επικάλυμμα αλουμινίου και πλαστικό αποσπώμενο πώμα flip-off.

Διαλύτης: 20 ml Ύδωρ για ενέσιμα σε φιαλίδιο για ενέσιμα από άχρωμο γυαλί (Τύπου I), σφραγισμένο με ελαστικό πώμα εισχώρησης, επικάλυμμα αλουμινίου και πλαστικό αποσπώμενο πώμα flip-off.

Συσκευή ένεσης: 1 συσκευή μεταφοράς με φίλτρο 20/20

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.



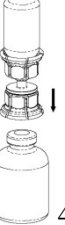
Τρόπος χορήγησης

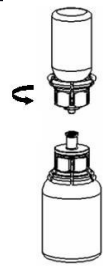

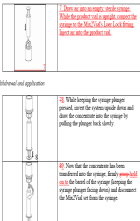
Γενικές οδηγίες

- Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές ή ελαφρά ιριδίζον. Μετά τη διήθηση/αναρρόφηση (δείτε παρακάτω) το ανασυσταμένο προϊόν πρέπει να ελέγχεται οπτικά για αιωρούμενα σωματίδια και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Να μη χρησιμοποιούνται διαλύματα που είναι θολά ή περιέχουν εναποθέσεις.
- Η ανασύσταση και η αναρρόφηση πρέπει να διενεργούνται υπό άσηπτες συνθήκες.



Ανασύσταση

Αφήστε το διαλύτη να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου. Βεβαιωθείτε ότι τα καπάκια των φιαλιδίων του προϊόντος και του διαλύτη έχουν αφαιρεθεί και τα στόμια έχουν καθαριστεί με άσηπτο διάλυμα και τους έχει επιτραπεί να στεγνώσουν πριν το άνοιγμα της συσκευασίας του Mix2Vial.

 1	1. Ανοίξτε τη συσκευασία του Mix2Vial βγάζοντας το κάλυμμα.
2	2. Βάλτε το φιαλίδιο του διαλύτη σε μια επίπεδη, καθαρή επιφάνεια και κρατήστε το σταθερά. Πάρτε το Mix2Vial μαζί με τη συσκευασία και πιέστε την μπλε άκρη ευθεία προς τα κάτω, μέσα στο πώμα του διαλύτη.
 3	3. Βγάλτε προσεκτικά τη συσκευασία από το σετ του Mix2Vial. Βεβαιωθείτε ότι έχετε τραβήξει μόνο τη συσκευασία και όχι το σετ του Mix2Vial.
 4	4. Τοποθετήστε το φιαλίδιο του προϊόντος επάνω σε μια επίπεδη και σταθερή επιφάνεια. Αντιστρέψτε το φιαλίδιο του διαλύτη, με το σετ του Mix2Vial προσαρτημένο, και πιέστε τον διάφανο προσαρμοστή ευθεία προς τα κάτω, μέσα στο πώμα του φιαλιδίου του προϊόντος. Ο διαλύτης θα εισρεύσει αυτόματα στο φιαλίδιο του προϊόντος.

	<p>5. Με το ένα χέρι κρατήστε την πλευρά του προϊόντος του Mix2Vial, κρατήστε την πλευρά του διαλύτη με το άλλο χέρι και ξεβιδώστε το σετ σε δυο κομμάτια. Απορρίψτε το φιαλίδιο του διαλύτη με το προσαρτημένο μπλε εξάρτημα.</p>
	<p>6. Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο του προϊόντος έως ότου η ουσία διαλυθεί πλήρως. Μην αναταράσσετε.</p>
	<p>7. Αντλήστε αέρα μέσα στην άδεια, αποστειρωμένη σύριγγα. Καθώς το φιαλίδιο του προϊόντος βρίσκεται σε όρθια θέση, συνδέστε τη σύριγγα στη σύνδεση Luer Lock του Mix2Vial. Ενέσατε αέρα μέσα στο φιαλίδιο του προϊόντος.</p>

Αναρρόφηση και εφαρμογή

	<p>8. Όσο θα κρατάτε το έμβολο της σύριγγας πιεσμένο, αναποδογυρίστε το σύστημα και βάλτε το συμπύκνωμα στη σύριγγα τραβώντας το έμβολο σιγά προς τα πίσω.</p>
	<p>9. Τώρα που το συμπύκνωμα έχει μεταφερθεί μέσα στη σύριγγα, κρατήστε σταθερό το σώμα της σύριγγας (κρατώντας το έμβολο της σύριγγας προς τα κάτω) και ξεβιδώστε το σετ Mix2Vial από την σύριγγα.</p>

Πρέπει να δίδεται προσοχή, ώστε να μην εισέλθει αίμα στη σύριγγα που είναι γεμισμένη με το προϊόν, καθώς υπάρχει κίνδυνος να πήξει το αίμα στη σύριγγα και κατά συνέπεια να χορηγηθούν στον ασθενή θρόμβοι ινώδους.

Το ανασυσταμένο διάλυμα πρέπει να χορηγείται μέσω ξεχωριστής γραμμής έγχυσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

CSL Behring ΜΕΠΕ
Χατζηγιάννη Μέξη 5

115 28 Αθήνα
Τηλ. 210 7255660

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

39439/14-6-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

22-01-2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ιούνιος 2011

Με περιορισμένη ιατρική συνταγή: Μόνο για Νοσοκομειακή χρήση.