Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

(Fachinformation)

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.
Beriplex® P/N*) 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

*) Pasteurisiert/Neuverfahren (Nanometerfiltration)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Beriplex 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 gebrauchs-fertiger 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.)**	**Beriplex P/N 1000 I.E Inhalt pro Flasche (I.E.)**
Wirkstoffe				
Blutgerinnungs-faktor II vom Menschen	20 – 48	200 – 480	400 – 960	800 – 1920
Blutgerinnungs-faktor VII vom Menschen	10 – 25	100 – 250	200 – 500	400 – 1000
Blutgerinnungs-faktor IX vom Menschen	20 – 31	200 – 310	400 – 620	800 – 1240
Blutgerinnungs-faktor X vom Menschen	22 – 60	220 – 600	440 – 1200	880 – 2400
Weitere Wirkstoffe				
Protein C	15 – 45	150 – 450	300 – 900	600 – 1800
Protein S	12 - 38	120 - 380	240 - 760	480 - 1520

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Natrium bis zu 343 mg (etwa 15 mmol) pro 100 ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung
Pulver, weiß bis schwach gelblich gefärbt, sehr hygroskopisch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei einem erworbenen Mangel an Prothrombinkomplex-Gerinnungsfaktoren, 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 und Art 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 der Indikation, 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 Prothrombinkomplexes 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.

- **Blutungen 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. Um die benötigte Beriplex Dosis möglichst genau berechnen zu können, sollte der INR vor der Behandlung möglichst kurz vor Verabreichung gemessen werden. In der folgenden Tabelle sind die zu verabreichenden Mengen (ml/kg Körpergewicht (KG) des rekonstituierten Produktes bzw. I.E. Faktor IX/kg KG) aufgeführt, die zur Normalisierung des INR (z.B. ≤ 1,3) bei unterschiedlichen Ausgangswerten des INR benötigt werden:

INR vor 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

  Die Dosis basiert auf einem Körpergewicht von bis zu aber nicht mehr als 100 kg. Für Patienten, die mehr als 100 kg wiegen, sollte die maximale Einzeldosis (I.E. Faktor IX) 2500 I.E. für einen INR von 2,0 – 3,9, 3500 I.E. für einen INR von 4,0 – 6,0 und 5000 I.E. für einen INR > 6,0 nicht überschreiten.

  Etwa 30 Minuten nach der Injektion ist die Korrektur der durch die Vitamin-K-Antagonisten induzierten Störung der Haemostase erzielt. Bei der gleichzeitigen Gabe von Vitamin K sollte bei Patienten, die Beriplex aufgrund einer dringend notwendigen Umkehr des gerinnungshemmenden Effektes von Vitamin-K-Antagonisten erhalten, berücksichtigt werden, dass die Wirkung von Vitamin K normalerweise innerhalb von 4 – 6 Stunden einsetzt. Eine wiederholte Gabe von Beriplex bei Patienten, die eine dringend notwendige Umkehr des gerinnungshemmenden Effektes von Vitamin-K-Antagonisten benötigen, wird nicht durch klinische Daten gestützt und wird daher nicht empfohlen.

  Diese Empfehlungen beruhen auf Daten aus klinischen Prüfungen mit einer begrenzten Anzahl an Probanden. Die Recovery und Dauer der Wirksamkeit können variieren, daher ist eine Überwachung des INR während der Behandlung verpflichtend.

- **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 1,9 % (0,019 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. 0,019 I.E./ml anhebt.

Die benötigte Dosis wird nach folgender Formel berechnet:
Erforderliche Einheiten = Körpergewicht [kg] × gewünschter Faktor-X-Anstieg [I.E./ml] × 53 wobei 53 (ml/kg) der reziproke Wert der geschätzten Recovery ist.

Diese Berechnung basiert auf Daten von Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten erhalten. Eine Berechung, die auf Daten von gesunden Probanden basiert, würde eine niedrigere benötigte Dosis ergeben.

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

Es stehen produktspezifische Informationen zur Verfügung, die aus klinischen Studien mit gesunden Freiwilligen (N = 15), zur Umkehrung des gerinnungshemmenden Effektes von Vitamin-K-Antagonisten im Falle von starken Blutungen oder zur perioperativen Prophylaxe von Blutungen (N = 98, N = 43) (siehe Kapitel 5.2) gewonnen wurden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Beriplex bei Kindern und Jugendlichen konnte bisher noch nicht in kontrollierten klinischen Studien erfaßt werden (siehe Kapitel 4.4).

Ältere Menschen

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

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.
Das fertig zubereitete Präparat wird intravenös verabreicht (nicht mehr als 8 ml/Minute*).
Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein.

---

* In klinsichen Studien wurde Beriplex Patienten mit einem Körpergewicht <70 kg mit einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 0,12 ml/kg/Min (weniger als 8 ml/Min) verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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 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 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 eine enge Überwachung geboten bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder Myokardinfarkt, Lebererkrankungen, während oder nach Operationen, bei Neugeborenen oder bei Patienten mit Risiko einer Thromboembolie oder Verbrauchskoagulopathie oder bei einem gleichzeitig bestehenden Mangel an

Gerinnungsinhibitoren. In jedem dieser Fälle soll der mögliche Nutzen einer Therapie mit Beriplex gegen das mögliche Risiko solcher Komplikationen abgewogen 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.

Die Umkehr des gerinnungshemmenden Effektes der Vitamin-K-Antagonisten bedeutet für die Patienten, dass sie wieder dem thromboembolischen Risiko der zugrundeliegenden Krankheit ausgesetzt sind. Die Wiederaufnahme der Antikoagulation sollte daher so schnell wie möglich in Erwägung gezogen werden.

Unerwünschte Wirkungen können das Auftreten von Heparin-induzierter Thrombozytopenie Typ II (HIT, Typ II) beinhalten. Besondere Merkmale der HIT sind ein Thrombozytenabfall um mehr als als 50 % und / oder das Auftreten von neuen oder unerklärlichen thromboembolischen Komplikationen während der Therapie mit Heparin. Diese Symptome treten charakteristischer Weise während eines Zeitraums von 4 bis 14 Tagen nach Beginn der Heparintherapie auf. Bei Patienten, die innerhalb der letzten 100 Tage mit Heparin behandelt worden sind, können diese Nebenwirkungen aber auch innerhalb von 10 Stunden auftreten.

In Einzelfällen wurde das Auftreten eines nephrotischen Syndroms nach versuchter Induktion einer Immuntoleranz bei Hämophilie-B-Patienten mit Faktor-IX-Hemmkörpern und bekannter allergischer Reaktion beobachtet.

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Beriplex zur Behandlung von perinatalen Blutungen aufgrund von Vitamin-K Mangel bei Neugeborenen vor.

Beriplex 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. das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV) sowie für das nicht-umhüllte Hepatitis A-Virus und Parvovirus B19.

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

Es wird dringend empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von Beriplex. 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 von Prothrombinkomplex vom Menschen erhalten, ist die als sonstiger Bestandteil enthaltene Menge Heparin zu berücksichtigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Stillzeit
Die Sicherheit der Anwendung von Produkten aus humanem Prothrombinkomplex in der Schwangerschaft und während der Stillzeit wurde bisher nicht geprüft. Tierexperimentelle Studien sind unzureichend für die Beurteilung der Auswirkungen auf die Schwangerschaft, die Entwicklung des Embryos oder Foetus, die Geburt oder nachgeburtliche Entwicklung.

Produkte aus humanem Prothrombinkomplex sollten in der Schwangerschaft und Stillzeit nur nach sorgfältiger Indikationsstellung angewendet werden.

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

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

Zusammenfassung des Sicherheitsprofiles
Allergisch-anaphylaktische Reaktionen, einschließlich schwerer anaphylaktischer Reaktionen, wurden gelegentlich beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Im Rahmen der Substitutionstherapie kann es zur Bildung von neutralisierenden Antikörpern (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 zur Anleitung aufzusuchen. Bei Patienten mit Antikörpern gegen Faktoren, die in Beriplex enthalten sind, wurden anaphylaktische Reaktionen beobachtet.

Ein Anstieg der Körpertemperatur wurde häufig beobachtet.Es besteht die Gefahr von thromboembolischen Ereignissen in Folge der Gabe von humanem Prothrombinkomplex (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen von Beriplex
Die im Folgenden genannten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien, Analysen von Postmarketing Daten sowie wissenschaftlicher Literatur.

Die unten aufgeführte Tabelle entspricht der MedDRA Systemorganklassifikation (Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term Level (PT)). Die Häufigkeiten basieren auf Daten aus klinischen Studien und wurden entsprechend der nachfolgenden Konventionen berechnet: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥ 1/100 und < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1000 und < 1/100); selten (≥ 1/10.000 und <1/1000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA Systemorganklasse	**Nebenwirkung gemäß PT**	**Häufigkeit**
Gefässerkrankungen und andere SOCs	Thromboembolische Ereignisse*	häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Verbrauchskoagulopathie	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen	gelegentlich
	Anaphylaktische Reaktionen einschließlich anayphalyktischem Schock	nicht bekannt
	Bildung von Inhibitoren	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Anstieg der Körpertemperatur	häufig

*einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine Daten zu der Anwendung von Beriplex bei Kindern und Jugendlichen vor.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das folgende aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5
A-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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 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 Fibrinbildung sowie einer gestörten primären Hämostase zu einer reduzierten Thrombinbildung und 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

Pharmakokinetische und *in-vivo* Recovery Daten wurden in einer Studie mit gesunden Freiwilligen (N = 15) und in zwei Studien zur Umkehr des gerinnungshemmenden Effektes von Vitamin-K-Antagnonisten bei starken Blutungen oder zur perioperativen Prophylaxe von Blutungen (N = 98, N = 43) erhoben.

Studie mit gesunden Freiwilligen:
15 gesunden Freiwilligen wurden 50 I.E./kg Beriplex verabreicht. Die IVR ist der Anstieg der messbaren Plasmakonzentration an Gerinnungsfaktoren (I.E./ml), der nach einer Infusion dieser Gerinnungsfaktoren (I.E./kg) in Form einer Dosis Beriplex erwartet wird. Die inkrementellen IVRs der Faktoren II, VII, IX, X sowie der Proteine C und S wurden gemessen. Alle Maximalspiegel der Komponenten traten innerhalb eines 3-Stunden Intervals auf. Die Mittelwerte der inkrementellen IVRs lagen zwischen 0,016 I.E./ml für Faktor IX und 0,028 I.E./ml für Protein C. Die folgende Tabelle zeigt den Median der Plasmahalbwertszeiten und die inkrementellen IVRs:

Parameter	Median Plasmahalbwertszeit (Bereich)/Stunden	Inkrementelle IVR (I.E./ml pro I.E./kg Körpergewicht	
		Geometrischer Mittelwert	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)

†Konfidenzintervall
*Terminale Halbwertszeit; Zwei-Kompartiment-Modell

Beriplex 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.

Studie zur Umkehr des gerinnungshemmenden Effektes von Vitamin-K-Antagonisten bei akuten starken Blutungen:
Der Mittelwert der in-vivo Recovery (IVR) wurde in 98 Probanden, die Beriplex zur Behandlung von Blutungen während einer Vitamin-K-Antagonist Behandlung erhalten haben, berechnet. Die inkrementelle IVR betrug zwischen 0,016 I.E./ml für Faktor VII und 0,019 I.E./ml für Protein C.

Studie zur Umkehr des gerinnungshemmenden Effektes von Vitamin-K-Antagonisten bei akuten starken Blutungen oder zur perioperativen Prophylaxe von Blutungen:
Der Mittelwert der in-vivo Recovery (IVR) wurde in 43 Probanden, die Beriplex zur Behandlung von Blutungen oder zur perioperativen Prophylaxe von Blutungen im Zuge einer Vitamin-K-Antagonist Behandlung erhalten haben, berechnet. Die intravenöse Gabe von 1 I.E./kg Beriplex erhöhte die Plamaspiegel der Vitamin-K abhängigen Gerinnungsfaktoren von 0,013 bis 0,023 I.E./ml.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Beriplex 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 Einmaldosis 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 wurde an Kaninchen gezeigt. Eine Neoantigenitätsstudie an Kaninchen ergab keinen Hinweis auf die Bildung eines Neoepitops durch den Pasteurisierungsprozess.

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

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die physiko-chemische Stabilität ist für 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis max. +25 °C) belegt. Allerdings sollte das Präparat aus mikrobiologischer Sicht sofort verwendet werden.

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.
Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beriplex P/N 250 I.E:
Pulver: Injektionsdurchstechflascheflasche aus farblosem Glas (Typ II), verschlossen mit einem latex-freien Gummistopfen (Bromobutyl) und versiegelt mit einem Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel.
Lösungsmittel: 10 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Injektionsdurchstechflascheflasche aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem latex-freien Gummistopfen (Chlorobutyl oder Bromobutyl) 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 latex-freien Gummistopfen (Bromobutyl) und versiegelt mit einem Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel.
Lösungsmittel:20 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Injektionsdurchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem latex-freien Gummistopfen (Chlorobutyl oder Bromobutyl) und versiegelt mit einem Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel.
Set zur Anwendung: 1 Filter Transfer Set 20/20

Beriplex P/N 1000 I.E:
Pulver: Injektionsdurchstechflasche aus farblosem Glas (Typ II), verschlossen mit einem latex-freien Gummistopfen (Bromobutyl) und versiegelt mit einem Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel.
Lösungsmittel:40 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Injektionsdurchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem latex-freien Gummistopfen (Chlorobutyl oder Bromobutyl) und versiegelt mit einem Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel.
Set zur Anwendung: 1 Filter Transfer Set 20/20

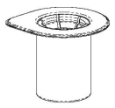
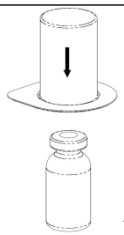
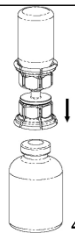
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

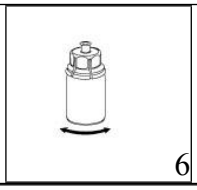
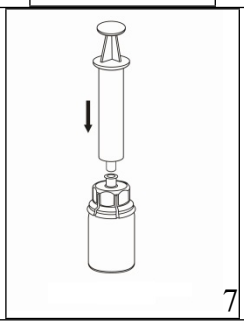
6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Art der Anwendung

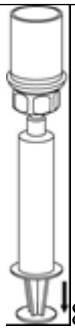
Allgemeine Hinweise
- Die Lösung sollte klar oder leicht opaleszent sein. Rekonstituiertes Produkt sollte nach der Filtration/dem Aufziehen der Lösung in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden. Trübe Lösungen oder Lösungen mit Rückständen (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.

 1	1. Entfernen Sie das Deckpapier von der Mix2Vial Packung. Das Mix2Vial **nicht** aus der Blisterpackung entnehmen!
 2	2. Die **Lösungsmitteldurchstechflasche** auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit der Blisterpackung greifen und den Dorn des **blauen** Adapters **senkrecht** in den Stopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche einstechen.
3	3. Vorsichtig die Blisterverpackung am Rand halten und **senkrecht** nach oben abziehen und vom Mix2Vial Set entfernen. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Blisterpackung und nicht das Mix2Vial entfernt wird.
 4	4. Die **Produktdurchstechflasche** auf eine ebene und feste Unterlage stellen. Die Lösungsmitteldurchstechflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vials Set umdrehen und den Dorn des **transparenten** Adapters **senkrecht** in den Stopfen der Produktdurchstechflasche einstechen. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktdurchstechflasche über.

	5. Mit der einen Hand die Produktseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmiteldurchstechflasche mit dem aufgesetzten blauen Mix2Vials Adapter
	6. Die Produktdurchstechflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.
	7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktdurchstechflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vials verbinden, indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt und die Luft in die Produktdurchstechflasche injiziert.

Aufziehen der Lösung in die Spritze und Anwendung

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

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.

Wenn mehr als eine Durchstechflasche Beriplex für eine einmalige Infusionsapplikation benötigt wird, kann man die Inhalte mehrerer Durchstechflaschen in einem handelsüblichen Infusionszubehör zusammenführen.

Die Beriplex Lösung darf grundsätzlich nicht verdünnt werden.

Die Lösung soll intravenös verabreicht werden (nicht mehr als 8 ml/Minute†)

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Beriplex® P/N 250 I.E. 2-00337
Beriplex® P/N 500 I.E. 2-00338
Beriplex® P/N 1000 I.E. 2-00404

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Beriplex® P/N 250 I.E. 27.02.2008
Beriplex® P/N 500 I.E. 27.02.2008
Beriplex® P/N 1000 I.E. 16.04.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
Beriplex® P/N 250 I.E. 11.01.2013
Beriplex® P/N 500 I.E. 11.01.2013
Beriplex® P/N 1000 I.E. 27.12.2017

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

† In klinsichen Studien wurde Beriplex Patienten mit einem Körpergewicht <70 kg mit einer maximalen Infusionsgeschwindigkeit von 0,12 ml/kg/Min (weniger als 8 ml/Min) verabreicht.