

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?”

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BERIPLEX P/N 250 IU Enjeksiyonluk Çözelti Hazırlamak İçin Toz ve Çözücü
Steril, Apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnsan protrombin kompleksi, 250 IU

İnsan protrombin kompleksi, insan plazma koagülasyon faktörleri II, VII, IX ve X ile Protein C ve Protein S’den oluşur. İnsan protrombin kompleksini oluşturan bu bileşenlerinin formülasyon miktarları aşağıdadır.

İçerik	Çözündürmeden sonra içerik (IU/ml)	Toz içerik/Flakon (IU)
İnsan koagülasyon faktörü II	20-48	200-480
İnsan koagülasyon faktörü VII	10-25	100-250
İnsan koagülasyon faktörü IX	20-31	200-310
İnsan koagülasyon faktörü X	22-60	220-600
Protein C	15-45	150-450
Protein S	12-38	120-380

Hazırlanan çözeltinin toplam protein içeriği 6-14 mg/ml’dir.
Faktör IX’un spesifik aktivitesi 2.5 IU/mg toplam protein’dir.

Yardımcı maddeler:

Heparin (domuz mukozasından elde edilir)
İnsan Albümini
İnsan antitrombin III
Sodyum klorür (30-60 mg/flakon),
Sodyum sitrat (20-40 mg/flakon),
Hidroklorik asit ya da sodyum hidroksit (pH ayarı için yeterli miktar)

Yardımcı maddeler için bkz.6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk Çözelti Tozu ve Çözücüsü
Beyaz toz ve berrak renksiz çözücü.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- K vitamini antagonistleri ile tedavinin neden olduğu yetmezlik gibi protrombin kompleksi koagülasyon faktörlerinin kazanılmış yetmezliğinde meydana gelen kanamaların tedavisi ve perioperatif profilaksisinde; veya K vitamini antagonistlerinin doz aşımında, yetmezliğin hızla düzeltilmesi gerekiyorsa.
- Safaştırılmış spesifik koagülasyon faktör ürünlerinin mevcut olmadığı durumlarda, K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden herhangi birinin konjenital yetmezliğinde meydana gelen kanamaların tedavisi ve perioperatif profilaksisinde.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Aşağıda sadece genel dozaj kılavuzu verilmiştir. Tedavi, koagülasyon hastalıkları tedavisinde deneyimli bir doktorun denetiminde başlatılmalıdır. Dozaj ve replasman tedavisinin süresi hastalığın şiddetine, kanamanın yeri ve büyüklüğüne ve hastanın klinik şartlarına bağlıdır.

Miktar ve uygulama sıklığı bireysel olarak her hastaya göre hesaplanmalıdır. Dozaj aralıkları protrombin kompleksindeki her koagülasyon faktörünün dolaşımdaki farklı yarılanma-ömürlerine uyarlanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Bireysel dozaj gereksinimleri, bu koagülasyon faktörlerinin her biri için düzenli olarak gerçekleştirilen plazma seviyesi tayinleri veya protrombin kompleks düzeylerinin global testleri [INR (Uluslararası Normalleşme Oranı, Quick testi)] esas alınarak ve hastanın klinik şartları sürekli izlenerek belirlenebilir.

Büyük cerrahi müdahalelerde, koagülasyon tayinleriyle (spesifik koagülasyon faktör tayinleri ve/veya protrombin kompleks düzeylerinin global testleri), replasman tedavisinin kesin olarak izlenmesi şarttır

- K vitamini antagonistleri ile tedavi sırasında meydana gelen kanamaların tedavisi ve perioperatif profilaksisi:

Doz, tedavi öncesi ve hedeflenen INR'a bağlı olacaktır. Aşağıdaki tabloda farklı başlangıç INR düzeylerinde, INR normalizasyonu için (örn. $\leq 1,3$) gerekli olan yaklaşık dozlar, çözünmüş ürün için ml/kg vücut ağırlığı ve IU FIX/kg vücut ağırlığı olarak, verilmiştir.

Başlangıç INR	2.0-3.9	4.0-6.0	> 6.0
Yaklaşık doz ml/kg vücut ağırlığı	1	1.4	2
Yaklaşık doz IU (faktör IX/kg vücut ağırlığı)	25	35	50

Maksimum tek dozun 5000 IU FIX'u geçmemesi önerilmiştir.

K-vitamini antagonistlerinin indüklediği hemostaz bozukluğunun düzeltilmesi, enjeksiyondan sonra en geç 30 dakika içinde gerçekleşir ve yaklaşık 6-8 saat sürer. Ancak, aynı zamanda K vitamini veriliyorsa, K-vitamini etkisi genellikle 4-6 saatte ortaya çıkar. Yani K vitamini verildiğinde, insan protrombin kompleksi ile tekrar tedavi genellikle gerekli değildir.

Bu öneriler sınırlı sayıda denekle gerçekleştirilen klinik çalışmalardan elde edilen verilere dayanmaktadır. Geri dönüşüm ve etki süresi değişebilir, bu nedenle tedavi sırasında INR izlenmesi şarttır.

- K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinden herhangi birinin konjenital yetmezliğinde meydana gelen kanamaların tedavisi ve perioperatif profilaksisinde, spesifik koagülasyon faktör ürünlerinin mevcut olmadığı durumlarda:

Gerekli protrombin kompleks konsantresi dozajı, klinik çalışmalardan elde edilen veriler esas alınarak hesaplanır:

- Her kg vücut ağırlığı için 1 IU Faktör IX'un, plazma Faktör IX aktivitesini normalin % 1.3'ü (0,013 IU/ml) kadar artırması beklenebilir.
- Her kg vücut ağırlığı için 1 IU Faktör VII'nin, plazma Faktör VII aktivitesini normalin % 1.7'si (0,017 IU/ml) kadar artırması beklenebilir.
- Her kg vücut ağırlığı için 1 IU Faktör II'nin, plazma Faktör II aktivitesini normalin % 1.9'u (0,019 IU/ml) kadar artırması beklenebilir.
- Her kg vücut ağırlığı için 1 IU Faktör X'un, plazma Faktör X aktivitesini normalin % 1.9'i (0,019 IU/ml) kadar artırması beklenebilir.

Uygulanan spesifik faktör dozu, her faktör için güncel WHO standardı olan Uluslararası birim (IU) (International Unit) ile ifade edilir. Plazmada spesifik bir koagülasyon faktörünün aktivitesi ya yüzde oran (normal plazmaya göre) ya da Uluslararası Birim (plazmadaki spesifik koagülasyon faktörü için uluslar arası standart) olarak ifade edilir.

Bir Uluslararası birim (IU)'lık bir koagülasyon faktörünün aktivitesi, 1 ml normal insan plazmasında bulunan o koagülasyon faktörü miktarına eşittir.

Örneğin gerekli faktör X dozajının hesaplanmasında, 1 IU Faktör X/kg vücut ağırlığı'nın plazma Faktör X aktivitesini 0,019 IU/ml yükselttiği bulgusu esas alınır.

Gerekli dozaj aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir:

Gerekli ünite = vücut ağırlığı [kg] x istenen faktör X artışı [IU/ml] x 53

53 (ml/kg) karşı gelen tahmini geri kazanım.

Eğer bireysel geri kazanım biliniyorsa, hesaplamada bu değer kullanılmalıdır.

Uygulama şekli:

BERİPLEX ambalaj içerisindeki çözücü ile çözündürüldükten sonra intravenöz enjeksiyon ile uygulanır (dakikada 3 IU/kg'dan fazla değil, maksimum 210 IU/dk, yaklaşık 8 ml/dk).

Çözündürme ve uygulama şekliyle ilgili ayrıntılı bilgiler için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ait ek bilgiler:

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Doz ayarlaması gerekli değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda kullanımı ile ilgili yapılan bir klinik çalışma yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Doz ayarlaması gerekli değildir, pozoloji ve uygulama genel önerilere uyar.

4.3 Kontrendikasyonlar

BERİPLEX aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır:

- Etkin maddeye ya da yardımcı maddelere aşırı duyarlılık

- Tromboz, anjina pectoris riski, yeni geçirilmiş myokard enfarktüsü (istisna: oral antikoagülanların aşırı dozu sonrası yaşamı-tehdit eden kanamada ve fibrinolitik terapi indüksiyonundan önce kullanılabilir.)
- Dissemine intravasküler koagülasyon olgusunda, protrombin kompleks-preparatları ancak tüketim aşaması sonlandıktan sonra kullanılabilir.
- Heparine bağlı trombositopeni hikayesi

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Koagülasyon hastalıklarının tedavisinde deneyimli bir uzmanın önerisi aranmalıdır.

K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinin kazanılmış yetmezliği olan hastalarda (örn. K vitamini antagonistleri ile tedavinin neden olduğu yetmezlik), BERİPLEX sadece protrombin kompleks düzeylerinin hızla düzeltilmesi gereken durumlarda (büyük kanamalar ya da acil cerrahi müdahaleler gibi) kullanılmalıdır. Diğer durumlarda K vitamini antagonistlerinin dozunun azaltılması ve/veya K vitamini verilmesi genellikle yeterlidir.

K vitamini antagonisti kullanan hastalarda, hastalığın altında yatan neden hiper-koagülasyon olabilir ve insan protrombin kompleksinin kullanımı bunu alevlendirebilir.

Herhangi bir K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörünün konjenital yetmezliğinde, eğer mevcutsa, spesifik koagülasyon faktör ürünleri kullanılmalıdır.

Eğer alerjik ya da anafilaktik-tipte reaksiyonlar meydana gelirse, BERİPLEX uygulaması derhal durdurulmalı (örn. enjeksiyon kesilir) ve uygun tedavi başlatılmalıdır. Terapötik önlemler istenmeyen etkinin türüne ve şiddetine bağlıdır. Şok tedavisi için standart tıbbi önlemler uygulanmalıdır.

Konjenital veya kazanılmış yetmezliği olan hastalar protrombin kompleksiyle tedavi edildiğinde, özellikle tekrarlanan dozlarda, tromboz veya dissemine intravasküler koagülasyon riski vardır. Risk, izole Faktör VII yetmezliğinin tedavisinde daha yüksek olabilir; çünkü daha uzun yarılanma ömrüne sahip diğer K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri normalden oldukça yüksek düzeylere kadar birikebilir. İnsan protrombin kompleksi verilen hastalar dissemine intravasküler koagülasyon veya tromboz bulgu ve semptomları için yakından izlenmelidir.

Tromboembolik komplikasyon riski nedeniyle, BERİPLEX koroner kalp rahatsızlığı ya da miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalara, karaciğer rahatsızlığı olan hastalara, ameliyat dönemindeki ve sonrası dönemdeki hastalara, yeni doğanlara veya tromboembolik fenomen veya dissemine intravasküler koagülasyon (DIC) veya eşzamanlı inhibitör yetmezlik riski bulunan hastalara yakın gözlem altında verilmelidir. Bu durumlarda BERİPLEX'in potansiyel yararları, bu komplikasyonların potansiyel risklerine karşı tartılmalıdır. DIC veya sepsis görülen hastalarda, BERİPLEX tedavisinden önce, antitrombin III replasman tedavisi düşünülmelidir.

Dissemine intravasküler koagülasyonlu hastalarda, özel şartlar altında, protrombin kompleks koagülasyon faktörleriyle replasman tedavisi gerekli olabilir. Bu replasman tedavisi, sadece tüketim aşaması sonlandıktan sonra yapılır (örn. hastalığın altında yatan nedenin tedavisi, antitrombin III düzeyinin kalıcı normalizasyonu).

İstenmeyen reaksiyonlar arasında heparinle indüklenen trombositopeni, Tip II (HIT, tip II) olabilir. HIT'nin belirgin özellikleri, platelet sayımının %50 altına düşmesi ve/veya heparin tedavisi sırasında yeni veya açıklanamayan tromboembolik komplikasyonların oluşmasıdır.

Başlangıcı, genellikle heparin tedavisinin başlamasından 4 ila 14 günleri arasında olur ancak, heparine yakın zamanda maruz kalmış hastalarda (geçmiş 100 gün içinde) 10 saat içinde de oluşabilir.

Faktör IV inhibitörleri ile immüntolerans indüksiyonu yapılan Hemofili B hastaları ve alerjik geçmişi olan hastalarda, tekil vakalarda nefrotik sendrom rapor edilmiştir. BERİPLEX'in yeni doğanlarda K vitamini yetmezliğine bağlı perinatal kanamalarda kullanımına ilişkin veri mevcut değildir.

BERİPLEX her 10 ml'de 34.3 mg kadar sodyum içerir (yaklaşık 1.5 mmol). Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Virüslere ilişkin güvenlik bilgileri

BERİPLEX P/N, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. BERİPLEX P/N' de Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüslerin etkisi için önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirus B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirus B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

İnsan kaynaklı protrombin kompleks ürünleri ile düzenli/tekrarlı tedavi gören hastalarda uygun aşılama (hepatit A ve hepatit B) düşünülmelidir.

Hasta ile ürün serisi arasındaki bağıntıyı koruyabilmek amacı ile, hastaya her BERİPLEX P/N uygulandığında ürünün ismi ve seri numarasının kayıt edilmesi önemle tavsiye edilmektedir.

Hastada daha önce Heparine bağlı olarak trombositopeni gelişmiş ise BERİPLEX kullanılmamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İnsan protrombin kompleksi ürünleri K vitamini antagonistleriyle tedavinin etkisini nötralize eder, ancak diğer tıbbi ürünlerle etkileşimi bilinmemektedir.

Yüksek dozda insan protrombin kompleksi alan hastalarda heparine duyarlı pıhtılaşma testleri yapılırken, heparinin alınan ürünün bir bileşeni olduğu dikkate alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon :

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Yeterli veri yoktur.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. BERİPLEX gebelik döneminde kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

BERİPLEX'in insanlarda emzirme sırasında kullanımının güvenliliğine dair kontrollü klinik çalışma mevcut değildir. Bu nedenle laktasyon sırasında uygulanması ile ilgili olarak dikkatli olunmalıdır. BERİPLEX, tedavinin emziren anne açısından faydası, ilaçtan beklenen yarar/zarar oranı değerlendirildikten sonra kullanılabilir.

Üreme yeteneği/fertilite

BERİPLEX'nin fertilite üzerine doğrudan veya dolaylı olarak zararlı etkilerinin olduğu bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerinde etkiler

BERİPLEX'in araç ve makine kullanım kabiliyetini bozacağına dair herhangi bir çalışma gerçekleştirilmemiştir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik Profilinin Özeti

Şiddetli anafilaktik reaksiyonlar dahil alerjik veya anafilaksi benzeri reaksiyonlar yaygın olmayan şekilde gözlenmiştir (bkz bölüm 4.4).

Replasman tedavisi, dolaşımda insan protrombin kompleks faktörlerinden birinin veya daha fazlasının inhibe olmasına neden olan antikorlar oluşmasına neden olabilir. Böyle bir inhibisyon oluşursa, durum kendisini zayıf klinik yanıt olarak gösterecektir. Böyle durumlarda, rehberlik almak amacıyla özel bir hemofili merkezine başvurulması tavsiye

edilir. BERİPLEX içinde bulunan faktörlere karşı antikorları olan hastalarda anafilaktik reaksiyonlar gözlemlenmiştir.

Vücut sıcaklığında artış yaygın olarak gözlemlenmiştir.

İnsan protrombin kompleks uygulamasını müteakip tromboembolik episod riski vardır (bkz bölüm 4.4).

BERİPLEX'in tablo halinde istenmeyen etkilerinin listesi

Klinik çalışmalarda BERİPLEX tedavisinde gözlenen advers ilaç reaksiyonları MedDRA'daki sistem organ sınıfına göre listelenmektedir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemeyen)

MedDRA Sistem Organ Sınıf	MeDRA tercih takımı	Advers Sıklık Kategorisi
Kan ve Lenf Sistemi Hastalıkları	Dissemine intravasküler koagülasyon	Bilinmiyor
Bağışıklık Sistemi Hastalıkları	Aşırı duyarlılık veya allerjik reaksiyonlar	Bilinmiyor
	Anafilaktik şok dahil anafilaktik reaksiyonlar	Bilinmiyor
	Antikor gelişimi	Bilinmiyor
Sinir Sistemi Hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın
Vasküler Hastalıklar ve diğer Sistem Organ Sınıfı	Tromboembolik olaylar*	Yaygın
Genel Bozukluklar ve uygulama yeri durumları	Yüksek ateş	Yaygın

* ölümcül sonuçlar içeren vakalar dahil

Viral güvenilirlilik ile ilgili bilgiler: Uyarılar ve önlemler bölümüne bakın (bölüm 4.4)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks : 0 312 218 35 99)

4.9 Dozaşımı ve tedavisi

Yüksek dozlarda protrombin kompleks konsantresi kullanılmasına bağlı olarak miyokard enfarktüsü, dissemine intravasküler koagülasyon, venöz tromboz ve pulmoner emboli oluşabileceğinden, doz aşımından kaçınılması için koagülasyon durumunun tedavi süresince izlenmesi şarttır. Doz aşımı durumunda tromboembolik komplikasyonlar ya da dissemine intravasküler koagülasyon, bu komplikasyonlarla ilgili olarak risk grubunda bulunan hastalarda artmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorojikler, kombine kan koagülasyon faktörleri II,VII, IX ve X

ATC Kodu : B02BD01

Karaciğerde K vitamini yardımı ile sentezlenen koagülasyon faktörleri II, VII, IX ve X yaygın olarak protrombin kompleksi olarak isimlendirilir. BERİPLEX koagülasyon faktörlerine ek olarak K vitaminine bağımlı koagülasyon inhibitörleri Protein C ve Protein S de içermektedir.

Faktör VII, ekstrinsik kan koagülasyon yolağını başlatan aktif serin proteaz faktör VIIa'nın zimojenidir. Doku tromboplastin faktörü-faktör VIIa kompleksi koagülasyon faktörleri IX ve X'u aktive eder ve böylece faktör IXa ve Xa oluşur. Koagülasyon kaskadının daha ileri aktivasyonu, protrombin (Faktör II) aktive edilir ve trombine dönüşür. Trombinin aktivasyonu fibrinojen fibrine çevrilir ve sonuç olarak pıhtı oluşur. Normal trombin oluşumu platelet fonksiyonu için primer hemostazın bir parçası olarak hayati öneme sahiptir.

İzole şiddetli faktör VII yetmezliği, trombin oluşumu azalmasına ve bozulmuş fibrin oluşumu ve bozulmuş primer hemostaza bağlı olarak kanama eğilimine neden olur. İzole faktör IX yetmezliği klasik hemofililerden bir tanesidir (Hemofili B). İzole faktör II ya da faktör X yetmezliği ise çok nadirdir, ancak ağır formda klasik hemofilide görülenle benzer bir kanama eğilimine neden olur.

Diğer bileşenler koagülasyon inhibitörleri Protein C ve Protein S de karaciğerde sentezlenir. Protein C'nin biyolojik aktivitesi ko-faktör Protein S tarafından artırılır.

Aktive edilmiş Protein C, koagülasyon faktörleri Va ve VIIa'yı inaktive ederek koagülasyonu inhibe eder. Protein S ise Protein C'nin ko-faktörü olarak koagülasyon inaktivasyonunu destekler. Protein C yetmezliği, tromboz riski artışı ile ilişkilidir.

K vitamini antagonistleri ile tedavi sırasında K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinin kazanılmış yetmezliği meydana gelir. Eğer yetmezlik ağırsa şiddetli kanama eğilimi ile sonuçlanır; bu, kas ve eklem kanamasından çok retroperitoneal ya da serebral kanama ile karakterizedir. Ağır hepatik yetmezlik de K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri düzeyinde önemli ölçüde azalma ve ilgili klinik cevap kanama eğilimi ile sonuçlanabilir. Ancak bu, eş zamanlı olarak devam eden düşük-derecede intravasküler koagülasyon, düşük trombosit düzeyleri, koagülasyon inhibitörlerinin yetmezliği ve bozulmuş fibrinoliz yüzünden genellikle çok komplekstir.

İnsan protrombin kompleksi uygulaması, K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörlerinin plazma düzeylerinde artış sağlar ve bu faktörlerden biri ya da birkaçında yetmezlik olan hastalardaki koagülasyon defektini geçici olarak düzeltebilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Farmakokinetik ve *in vivo geri* kazanım verisi bir sağlıklı gönüllü çalışması (N= 15) ve akut majör kanama veya kanamaların perioperatif profilaksinde vitamin K antagonist etkilerinin geri dönüştürülmesi tedavisini içeren iki çalışmadan (N=98, N=43) elde edilmiştir.

Emilim:

İntravenöz uygulama, ürünün etki yerinde derhal mevcut olması demektir; biyoyararlanım uygulanan dozla orantılıdır.

Dağılım:

BERİPLEX, organizmada endojen K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri ile aynı şekilde dağılır.

Biyotransformasyon:

BERİPLEX, organizmada endojen K vitaminine bağımlı koagülasyon faktörleri ile aynı şekilde metabolize olur.

Eliminasyon:

Medyan plazma yarı ömrü ile ilgili bilgiler sağlıklı gönüllü çalışmasındaki tabloda sunulmuştur.

Sağlıklı Gönüllü Çalışması:

15 sağlıklı gönüllüye 50IU/kg BERİPLEX uygulanmıştır. BERİPLEX dozu olarak uygulanan faktör infüzyonunu (IU/kg) müteakip beklenen plazmadaki ölçülebilir faktör seviyelerindeki (IU/ml) artış IVR olarak tanımlanmıştır. Faktör II, VII, IX, X and Protein C ve S için marjinal IVR'ler değerlendirilmiştir. Tüm maksimum bileşen düzeylerine 3 saatlik sürede ulaşılmıştır. Ortalama marjinal IVR, Faktör IX için 0.016IU/ml ve Protein C için 0.028'dir. Medyan plazma yarılanma ömürleri ve marjinal IVR aşağıdaki tabloda gösterilmiştir :

Parametre	Medyan plazma yarı ömrü (aralık)/saat	Marjinal IVR (IU/kg vücut ağırlığı başına IU/ml)	
		Geometrik ortalama	%90 CI [¶]
Faktör II	60 (25-135)	0.022	(0.020-0.023)
Faktör VII	4 (2-9)	0.024	(0.023-0.026)
Faktör IX	17 (10-127)*	0.016	(0.014-0.018)
Faktör 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)

¶ Güven aralığı

* Terminal yarılanma ömrü, iki-kompartımanlı model

Akut majör kanama durumunda vitamin K antagonist tedavisinin etkilerinin geri dönüştürülmesi çalışması

K vitamini antagonisti ile tedavi sırasında, kanama tedavisi amacıyla BERİPLEX alan 98 hastada ortalama *in-vivo* kazanım (IVR) hesaplanmıştır. Marjinal IVR yanıtları, Faktör VII için 0.016 IU/ml ve Protein C için 0.019 IU/ml aralığındadır.

Akut majör kanama durumunda vitamin K antagonist tedavisinin etkilerinin geri döndürülmesi ve perioperatif kanama profilaksisi çalışması

K vitamini antagonisti ile tedavi sırasında, kanama tedavisi veya kanamanın perioperatif profilaksisi için BERİPLEX alan 43 hastada, ortalama *in-vivo* kazanım (IVR) hesaplanmıştır. 1 IU/g BERİPLEX intravenöz uygulaması, vitamin K bağlı koagülasyon faktörlerinin plazma seviyelerini 0.013 – 0.023 IU/ml aralığında arttırmıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

BERİPLEX etkin madde olarak protrombin kompleks faktörleri (Faktör II, VII, IX ve X) içerir. Bunlar insan plazmasından türetilmiştir ve endojen plazma bileşenleri gibi hareket eder.

BERİPLEX'in önceki pastörize edilmiş, ama nanofiltre edilmemiş diğer bir ürün ile farelerde yapılan tek doz toksisite çalışmaları, test edilen en yüksek doz olan 200 IU/kg uygulamasından sonra orta dereceli bir toksisiteyi göstermiştir. Tekrarlanan doz uygulamalarıyla yapılan pre-klinik çalışmalar (kronik toksisite, kanserojenisite, ve üreme toksisitesi), konvansiyonel hayvan modellerinde heterolog insan proteinleri uygulaması sonrası antikor gelişmesi nedeniyle uygun şekilde gerçekleştirilemez.

Lokal tolerans tavşanlarda intravenöz BERİPLEX uygulaması sonrasında gösterilmiştir. Tavşanlarla yapılan bir neo-antijenisite çalışması pastörizasyon prosesine bağlı olarak neoepitop oluşumuna dair bir bulgu göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz :

Heparin (domuz mukozasından elde edilir.)

İnsan albümini

İnsan antitrombin III

Sodyum klorür

Sodyum sitrat

Hidroklorik asit veya sodyum hidroksit (pH ayarı için az miktarda)

Çözücü :

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

BERİPLEX diğer tıbbi ürünler, çözücüler veya solvanlarla karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay (Açılmadan)

Hazırlandıktan sonra, mikrobiyolojik açıdan ve BERİPLEX'in koruyucu içermemesi nedeniyle çözelti hemen kullanılmalıdır. Bu çözeltinin oda sıcaklığında (maksimum 25°C) 24 saate kadar fiziko-kimyasal açıdan dayanıklı olduğu gösterilmiştir. Ancak hemen kullanılmayacaksa, çözelti oda sıcaklığında en fazla 8 saat bekletilebilir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız.

Flakonu ışıktan korumak için dış karton kutusunun içinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, gri bromobütil lastik tıpalı, alüminyum/polipropilen flip-off kapaklı 17 ml'lik renksiz Tip II cam flakon, enjeksiyonluk su içeren klorobütil lastik tıpalı, alüminyum/polipropilen flip-off kapaklı 10 ml'lik renksiz Tip I cam flakon ve 1 adet filtre transfer cihazı ile birlikte, 1 adet flakon + 1 adet çözücü flakon

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

İmha

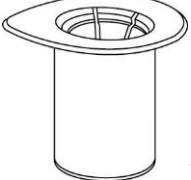
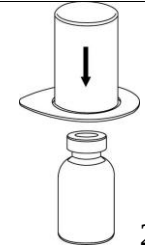
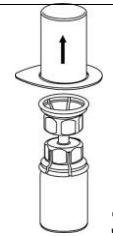
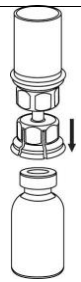
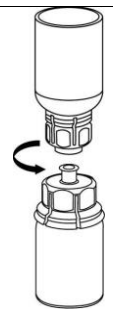
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

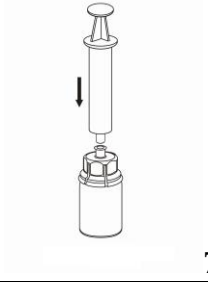
Hazırlama talimatları

- Hazırlanan çözelti berrak ve hafif opak olmalıdır. Enjektöre çekilmiş ürün kullanılmadan önce partikül ve renk değişikliği için gözle kontrol edilmeli, bulanık veya tortu görülen çözeltiler kullanılmamalıdır.
- Çözündürme ve enjektöre çekme aseptik şartlarda yapılmalıdır.

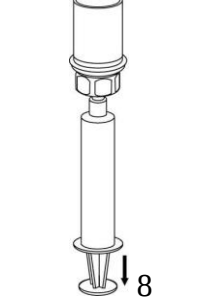
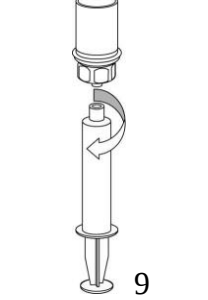
Çözündürme

Çözücüyü oda sıcaklığına getirin. Mix2vial paketini açmadan önce ürün ve çözücü flakonunun koruma kapağını çıkartın ve tıpaları aseptik bir çözelti ile yıkayın, kurutun.

	1. Mix2vial paketini, kapak kısmını soyarak açın.
	2. Çözücü flakonunu düz, temiz bir yüzeye yerleştirin ve flaconu sıkıca tutun. Mix2Vial'i paketiyle alın ve mavi ucunu çözücü tıpasından geçecek şekilde, aşağıya doğru itin.
	3. Paketi Mix2Vial setinden dikkatle çıkartın. Sadece paketi, Mix2 Vial setini değil, yukarıya doğru çekin.
	4. Ürün flakonunu düz ve sağlam bir yüzeye yerleştirin. Mix2Vial seti takılmış çözücü flakonunu ters çevirin ve şeffaf adaptörü ürün flakon tıpasından geçecek şekilde, aşağıya doğru itin. Çözücü otomatik olarak ürün flaconu içine girecektir.
	5. Bir elinizle Mix2Vial setinin ürün-tarafını, diğer elinizle çözücü tarafını tutun ve seti çevirerek iki parçaya ayırın. Mavi parçalı çözücü flakonunu atın.
	6. Ürün flakonunu içindeki madde tamamen çözününceye kadar hafifçe döndürerek çevirin. Çalkalamayın.

	7. Boş, steril bir şırıngaya hava çekin. Ürün flakonu dik pozisyondayken şırıngayı Mix2Vial'in Luer kilit somununa takın. Havayı ürün flakonuna enjekte edin.
---	--

Enjektöre çekme ve uygulama

	8. Şırınga pistonunu basılı tutarken, sistemi ters çevirin ve pistonu yavaşça geri çekerek konsantre ürünü şırıngaya çekin.
	9. Şimdi konsantre ürün şırıngaya aktarılmıştır, şırınga haznesini sıkıca tutun (şırınga pistonunu aşağıya doğru tutarak) ve Mix2Vial setini şırıngadan çıkartın.

Ürün doldurulmuş şırıngaya kan girmemesine dikkat edilmelidir, çünkü kanın şırınga içinde pıhtılaşma riski vardır ve bu şekilde hastaya fibrin pıhtıları enjekte edilebilir.

Hazırlanan çözelti ayrı bir infüzyon hızı ile uygulanmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

CSL Behring Biyoterapi İlaç
Dış Ticaret Anonim Şirketi
Levent Esentepe mah., Büyükdere Cad.
Apa Giz Plaza, No:191 K:14
Levent 34394, Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/261

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 15.05.2019

Ruhsat yenileme tarihi

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ