

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Beriplast® P Combi-Set 0,5 ml

Beriplast® P Combi-Set 1 ml

Beriplast® P Combi-Set 3 ml

Prášok a disperzné prostredie na tkanivové lepidlo.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Kvalitatívne zloženie

Combi-Set I:

Liečivá:

Ľudský fibrinogén, koagulačný faktor XIII (ľudský), aprotinín (hovädzí)

Combi-Set II:

Liečivá:

Ľudský trombín, chlorid vápenatý

Kvantitatívne zloženie

Combi-Set I	1 ml
<u>Injekčná liekovka 1 – Koncentrát fibrinogénu:</u>	
množstvo suchej substancie	174 mg
<i>fibrinogén</i> (frakcia ľudského plazmatického proteínu)	90 mg
<i>koagulačný faktor XIII</i> (frakcia ľudského plazmatického proteínu)	60 U*

<u>Injekčná liekovka 2 - Roztok aprotinínu</u>	
Objem	1,0 ml
<i>aprotinín</i> z hovädzích pľúc	1000 KIU**
Zodpovedajúci	0,56 PEU***

* 1 jednotka (U) zodpovedá aktivite faktora XIII v 1 ml čerstvej citrátovej plazmy (zásobná plazma zdravých darcov).

** KIU = Jednotka kallikreínového inaktivačného faktora

*** PEU = jednotka podľa Ph.Eur. (1 PEU $\cong$ 1800 KIU)

Combi-Set II	1 ml
<u>Injekčná liekovka 3 – Trombín</u>	
množstvo suchej substancie	7,6 mg
s ľudskou plazmatickou proteínovou frakciou s <i>trombínovou</i> aktivitou	500 IU
<u>Injekčná liekovka 4 – Roztok chloridu vápenatého</u>	
Objem	1,0 ml
<i>dihydrát chloridu vápenatého</i>	5,9 mg

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok a disperzné prostredie na tkanivové lepidlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikácie

Beriplast P sa môže použiť lokálne ako podporná liečba, keď štandardné chirurgické disciplíny nie sú dostatočné:

- pre zlepšenie hemostázy (vrátane endoskopickej liečby krvácania gastroduodenálneho vredu),

- ako tkanivové lepidlo na podporu spájania/lepenia tkanív alebo na istenie stehov.

4.2. Dávkovanie a spôsob podávania

Beriplast P môže byť aplikovaný len skúsenými lekármi.

Dávkovanie

Objem Beriplastu P, ktorý sa má aplikovať a frekvencia aplikácie musia vždy vychádzať z klinických potrieb pacienta.

Veľkosť dávky Beriplastu P, ktorá sa má aplikovať sa riadi rôznymi faktormi, medzi ktoré patrí typ chirurgického výkonu, veľkosť plochy a spôsob zamýšľanej aplikácie a počet aplikácií.

Ošetrojúci lekár musí aplikáciu Beriplastu P individualizovať. V klinických pokusoch boli individuálne dávky Beriplastu P v rozsahu 0,5 - 4 ml. Niektoré procedúry (napr. úraz pečene, alebo tmelenie veľkých popálených plôch) môžu vyžadovať väčšie objemy (10 ml a viac).

Počiatková dávka Beriplastu P, ktorá sa má aplikovať na vybrané anatomicke miesto alebo cieľový povrch, má byť dostatočná na pokrytie celej požadovanej plochy. V prípade potreby sa aplikácia môže opakovať.

Spôsob a cesta podania

Na epiléziové použitie.

Príprava roztokov je popísaná v časti 6.6 Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom a likvidáciu.

Rekonštituované roztoky (z liekovky 1 a 3) sa aplikujú lokálne do tkaniva (postupne alebo kombinovane). Na rozdiel od iných hemostatických látok, ktoré sa musia odstrániť po dosiahnutí hemostázy, Beriplast P zostáva po aplikácii na mieste a degraduje sa normálnymi fyziologickými procesmi lýzy koagula.

Pred aplikáciou Beriplastu P má byť povrch rany čo možno najsuchší. Podrobnosti sú uvedené v časti 6.6.

4.3. Kontraindikácie

Beriplast P sa nesmie aplikovať intravaskulárne.

Arteriálne a silné venózne krvácanie.

Známa precitlivosť na hovädzie bielkoviny alebo ostatné zložky prípravku.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Beriplast P je určený len na epiléziové použitie. Beriplast P sa nesmie podať intravaskulárne!

Ak sa prípravok nechtiac podá intravaskulárne, môžu vzniknúť život ohrozujúce tromboembolické komplikácie.

Ako u iných liekov obsahujúcich proteíny sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivivosti. Príznaky reakcií z precitlivivosti sú žihľavka, generalizovaná urtikária, pocit tiesne na hrudníku, sipot, hypotenzia a anafylaxia.

Pri vzniku alergickej alebo anafylaktickej reakcie sa podávanie Beriplastu P má ihneď prerušiť a má sa zahájiť vhodná liečba. Liečebný postup závisí od povahy a intenzity nežiaduceho účinku. Majú sa použiť bežné lekárske postupy pre liečbu šoku.

Beriplast P obsahuje hovädzí proteín (aprotinín). Riziko alergických reakcií, viazané na jeho prítomnosť, existuje dokonca v prípade prísne lokálnej aplikácie. Toto riziko sa zdá byť vyššie v prípadoch predchádzajúcej expozície, aj keď bol liek dobre znášaný. Napriek tomu sa každé použitie aprotinínu a liekov obsahujúcich aprotinín musí zapisovať do zdravotnej dokumentácie pacienta.

Dôraz sa musí klásť na to, aby časti tela, ktoré sú mimo miesta aplikácie boli dostatočne chránené (prikryté), aby sa zabránilo priľpeniu tkaniva na nevhodné miesta.

Osobitná poznámka o lokálnej injekcii:

Podanie Beriplastu P pri endoskopickej liečbe gastrointestinálneho krvácania môže spôsobiť poškodenie tkaniva, ktoré môže viesť k vzniku intramurálneho hematómu. Bolesť brucha, nauzea alebo vracanie počas 1 - 3 dní po takejto endoskopickej liečbe môže predstavovať príznaky intramurálneho hematómu. U pacientov s intramurálnym hematómom duodenálnej steny boli v literatúre popísané ojedinelé prípady pankreatitídy. Napriek tomu je potrebná dôkladná diferenciálna diagnóza pankreatitíd.

Vírusová bezpečnosť:

Medzi štandardné opatrenia na prevenciu infekcií vyplývajúcich z použitia liekov vyrobených z ľudskej krvi alebo plazmy patrí výber darcov, vyšetrenie jednotlivých odberov a zásobnej plazmy na infekčné markery a zaradenie účinných výrobných postupov inaktivácie/odstránenia vírusov. Napriek tomu nie je možné úplne vylúčiť prenos

infekčných agensov pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy. To platí aj na patogény neznámeho pôvodu a objavené vírusy.

Prijaté opatrenia sú považované za účinné pre obalené vírusy ako HIV, HBV a HCV. Proti neobaleným vírusom, ako parvovírus B 19 alebo vírus hepatitídy A, môžu mať zníženú účinnosť.

Infekcia parvovírusom B 19 môže byť závažná pre gravidné ženy (infekcia plodu) a pre jedincov s oslabenou imunitou alebo so zvýšenou tvorbou červených krviniek (napr. hemolytická anémia).

Odporúča sa vždy, keď je podaný Beriplast P pacientovi, zapísať názov lieku a číslo šarže, aby sa zachovala väzba medzi pacientom a šaržou podaného lieku.

4.5. Liekové a iné interakcie

Nevykonalí sa žiadne formálne štúdie interakcií. V analógii s porovnateľnými prípravkami alebo roztokmi trombínu, Beriplast P sa môže denaturovať po expozícii s roztokmi, ktoré obsahujú alkohol, jód alebo ťažké kovy (napr. roztoky antiseptík). Takéto látky sa pred aplikáciou Beriplastu P majú čo najdôkladnejšie odstrániť.

4.6. Gravidita a laktácia

Bezpečnosť používania Beriplastu P počas gravidity a dojčenia u ľudí nebola v kontrolovaných klinických štúdiách stanovená. Experimentálne štúdie na zvieratách nie sú dostatočné na stanovenie bezpečnosti s ohľadom na reprodukciu, vývoj embrya a plodu, priebeh gravidity, peri- a postnatálny vývoj.

Dostupné sú iba obmedzené skúsenosti týkajúce sa podávania Beriplastu P gravidným ženám. Napriek tomu liek by mal byť podávaný gravidným a dojčiacim ženám len pokiaľ je to jasne indikované.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Neaplikovateľné (nie je systémové použitie).

4.8. Nežiaduce účinky

Nasledujúce štandardné kategórie frekvencie sú definované:

Veľmi časté: $\geq 1/10$

Časté: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Menej časté: $\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$

Zriedkavé: $\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$

Veľmi zriedkavé: $< 1/10\,000$ (vrátane jednotlivých hlásených prípadov)

Poruchy imunitného systému

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môže objaviť precitlivenosť alebo alergické reakcie (napr. dyspnoe, sčervenenie/vyrážka, urtikária, hypotenzia, bronchospazmus), pričom v jednotlivých prípadoch môžu viesť k anafylaktickému šoku. Takéto reakcie sa môžu pozorovať predovšetkým vtedy, ak sa prípravok aplikuje opakovane alebo pacientom so známou precitlivenosťou na hovädzie proteíny alebo iné zložky prípravku.

Informácie týkajúce sa bezpečnosti s ohľadom na prenosné agens sú uvedené v časti 4.4, *Vírusová bezpečnosť*.

4.9. Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Lokálne hemostatiká

ATC kód: B02BC

Fibrínový lepiaci systém iniciuje poslednú fázu fyziologickej koagulácie krvi. Fibrinogén sa konvertuje na monoméry fibrínu a fibrinopeptidy. Monoméry fibrínu agregujú a vytvárajú fibrinovú zrazeninu. Faktor XIIIa, ktorý je aktivovaný z faktora XIII pôsobením trombínu, stabilizuje fibrinovú sieť. Pre obidva procesy, konverziu fibrinogénu a sieťovanie fibrínu, sú dôležité ióny vápnika. Počas hojenia rany, plazmín indukuje zvýšenú fibrinolytickú aktivitu a zahajuje sa rozklad fibrínu na degradačné produkty fibrínu.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Beriplast P je určený len na epileziózne použitie. Intravaskulárne podanie je kontraindikované. Z týchto dôvodov neboli uskutočnené farmakokinetické štúdie u ľudí.

Beriplast P sa metabolizuje takým istým spôsobom ako endogénny fibrín, fibrinolýzou a fagocytózou.

Beriplast P sa aplikuje len lokálne a preto je okamžite dostupný.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity jednorazovej dávky nepreukázali žiadne osobitné riziko pre ľudí okrem informácií uvedených v iných častiach tohto súhrnu. Vzhľadom na charakter lieku a jeho osobitný spôsob použitia neboli uskutočnené žiadne štúdie genotoxicity a kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Combi-Set I

Injekčná liekovka 1: prášok

ľudský albumín, L-arginíniumchlorid, L-izoleucín, chlorid sodný, dihydrát natriumcitrátu, monohydrát natrium L-glutamátu.

Injekčná liekovka 2: rozpúšťadlo

chlorid sodný, voda na injekciu

Combi-Set II

Injekčná liekovka 3: prášok

chlorid sodný, dihydrát natriumcitrátu

Injekčná liekovka 4: rozpúšťadlo

voda na injekciu

6.2. Inkompatibilita

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi ako sú určené rozpúšťadlá popísané v časti 6.5 "Balenie".

6.3. Čas použiteľnosti

2 roky

Rekonstituované roztoky trombínu a fibrinogénu zostávajú stabilné z fyzikálno-chemického hľadiska pri teplotách neprevyšujúcich + 25 °C počas 24 hodín, ak sa uchovávajú v neotvorenom sterilnom blistrovom balení. Ak sa uchovávajú mimo sterilné blistrové balenie, potom sa z mikrobiologického hľadiska a napriek tomu, že Beriplast P neobsahuje žiadne konzervačné látky, musia spotrebovať okamžite po rekonštitúcii. Ak nie sú podané okamžite, ich uchovávanie nesmie presahovať 8 hodín pri teplote miestnosti.

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C. Chránia sa pred mrazom. Uchovávajú sa vnútorný obal v škatuli, aby bol liek chránený pred svetlom.

Podmienky uchovávania po rekonštitúcii lieku sú popísané v časti 6.3 "Čas použiteľnosti".

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Vnútorný obal

Injekčné liekovky :

Bezfarebné sklo,

- Typ I podľa Ph. Eur. pre fibrínový koncentrát 0,5 a 1 ml, roztok aprotinínu, trombínu a roztok chloridu vápenatého.
- Typ II podľa Ph. Eur. pre fibrínový koncentrát 3 ml, utesnené gumovou zátkou a hliníkovým viečkom

Balenie

Balenie Beriplastu P 0,5 ml

Combi-Set I na prípravu roztoku fibrinogénu sa skladá z injekčných liekoviek 1 a 2, ktoré sú spojené pomocou prenosového zariadenia:

- Injekčná liekovka 1 obsahuje suchú substanciu fibrinogénu a koagulačného faktora XIII.
- Injekčná liekovka 2 obsahuje roztok aprotinínu.

Combi-Set II na prípravu roztoku trombínu sa skladá z injekčných liekoviek 3 a 4, ktoré sú spojené pomocou prenosového zariadenia:

- Injekčná liekovka 3 obsahuje suchú substanciu trombínu.
- Injekčná liekovka 4 obsahuje roztok chloridu vápenatého.

Aplikačná súprava obsahuje:

- 2 sterilné jednorazové tuberkulínové striekačky,
- Y-kus,

- držadlo na striekačky,
- držadlo piestov,
- 2 sterilné jednorazové hroty na aerodisperziu (sprej),
- 4 sterilné jednorazové aplikačné kanyly.

Balenie Beriplastu P 1 ml

Combi-Set I na prípravu roztoku fibrinogénu sa skladá z injekčných liekoviek 1 a 2, ktoré sú spojené pomocou prenosového zariadenia:

- Injekčná liekovka 1 obsahuje suchú substanciu fibrinogénu a koagulačného faktora XIII.
- Injekčná liekovka 2 obsahuje roztok aprotinínu.

Combi-Set II na prípravu roztoku trombínu sa skladá z injekčných liekoviek 3 a 4, ktoré sú spojené pomocou prenosového zariadenia:

- Injekčná liekovka 3 obsahuje suchú substanciu trombínu.
- Injekčná liekovka 4 obsahuje roztok chloridu vápenatého.

Aplikačná súprava obsahuje:

- 2 sterilné jednorazové tuberkulínové striekačky,
- Y-kus,
- držadlo na striekačky,
- držadlo piestov,
- 2 sterilné jednorazové hroty na aerodisperziu (sprej),
- 4 sterilné jednorazové aplikačné kanyly.

Balenie Beriplastu P 3 ml

Combi-Set I na prípravu roztoku fibrinogénu sa skladá z injekčných liekoviek 1 a 2, ktoré sú spojené pomocou prenosového zariadenia:

- Injekčná liekovka 1 obsahuje suchú substanciu fibrinogénu a koagulačného faktora XIII.
- Injekčná liekovka 2 obsahuje roztok aprotinínu.

Combi-Set II na prípravu roztoku trombínu sa skladá z injekčných liekoviek 3 a 4, ktoré sú spojené pomocou prenosového zariadenia:

- Injekčná liekovka 3 obsahuje suchú substanciu trombínu.
- Injekčná liekovka 4 obsahuje roztok chloridu vápenatého.

Aplikačná súprava obsahuje:

- 2 sterilné jednorazové striekačky 3 ml,
- Y-kus,
- držadlo na striekačky,
- držadlo piestov,
- 3 sterilné jednorazové hroty na aerodisperziu (sprej),
- 4 sterilné jednorazové aplikačné kanyly.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6. Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Beriplast P sa nesmie použiť po dátume expirácie uvedenom na škatuli a na obale.

Roztok by mal byť číry alebo slabo opalizujúci. Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú usadeninu.

Pred podaním si prehládajte, či roztoky po rekonštitúcii neobsahujú častice a nie sú zakalené.

Príprava a nabratie roztokov

(Pozri obrázok 1 až 4 na viečku vonkajšieho obalu):

- Pred použitím má mať Beriplast P teplotu miestnosti (neprevyšujúcu + 25 °C).
- Vyberte kartónový stojan z vonkajšieho obalu (obsahujúci Combi-Set I a II) a dajte ho do vertikálnej polohy.
- Neotvárajte sterilné blistrové balenie a nechajte Combi-Set I a II v kartónovom stojane.
- Rekonštitujte každú súpravu samostatne.
- Vyvíňte silný tlak na vrch Combi-Setov tak, aby sa rozpúšťadlo prenieslo z injekčných liekoviek (2 alebo 4) do injekčných liekoviek s práškom (1 alebo 3).
- Rozpúšťadlo sa natiahne do vaku cez prenosové zariadenie (pozri obrázok 1).
- Potom nechajte stojan pri teplote miestnosti. Proces rekonštitúcie sa ukončí najneskoršie za 5 až 10 minút. Získa sa číry až slabo opalizujúci roztok. Vzduchové bublinky môžu spôsobiť, že viskózný roztok sa stane zakalený. Tento zákal však nie je na závalu účinnosti alebo použiteľnosti prípravku.
- Zaznamenajte dátum a čas rekonštitúcie do prázdneho priestoru na kartónovom stojane (na pravej strane).

- Zabezpečte, aby sa rekonštituované Combi-Sety I a II uchovávali vo zvislej polohe.
- Pred použitím odtrhnutím otvorte sterilné blistrové balenie (pozri obrázok 2) a odpojte prázdne injekčné liekovky (2 a 4) spolu s prenosovým zariadením (pozri obrázok 3).
- Nakloňte injekčnú liekovku 1 (roztok fibrinogénu/modré značenie) a naberte obsah do modro označenej striekačky. Naberte celý obsah injekčnej liekovky 3 (roztok trombínu/červené značenie) do červeno označenej striekačky (pozri obrázok 4).

Roztoky po rekonštitúcii použite okamžite po ich nabratí do striekačiek.
Nepoužitý roztok alebo odpad musí byť náležite zlikvidovaný.

Podanie

Povrch rany má byť pred aplikáciou Beriplastu P čo možno najsuchší.

Oddelené podanie roztokov fibrinogénu a trombínu.

- Aplikujte roztok fibrinogénu na tkanivo a ihneď prekryte roztokom s obsahom trombínu.
- Tkanivá vyžadujúce spojenie sa majú niekoľko minút fixovať na mieste, pokiaľ sa nedosiahne čiastočne spojenie.

Spoločná aplikácia pomocou aplikačnej súpravy Pantaject®

Pre spoločnú aplikáciu roztokov fibrinogénu a trombínu sa môže použiť aplikačná súprava.

Zaobchádzanie s aplikačnou súpravou pre Beriplast P (pozri diagram na aplikačnej súprave):

Odstráňte ihly zo striekačiek naplnených roztokom fibrinogénu (modré označenie) a roztokom trombínu (červené označenie).

- Zasuňte Y kus (3) na kónický výbežok držadla striekačky (4).
- Pevne pripojte na Y kus (3) striekačky naplnené roztokom fibrinogénu (1/modré označenie) a roztokom trombínu (2/červené označenie).
- Zaklapnite obidve striekačky do držadla striekačky (4).
- Pripojte držadlo (5) na piesty striekačky aby sa zabránilo zaseknutiu piestov striekačky a zabezpečil ľahký pohyb dopredu
- Nakoniec pevne naskrutkuje sprejový hrot (6) alebo aplikačnú kanylu (7) (obidva majú konektor typu Luer-Lock).

Na pokrytie veľkých povrchov rán sa môže fibrínové tkanivové lepidlo nanášať sprejom za použitia priložených sprejových hrotov alebo použiť v kombinácii s vlnou napúšťanou napr. kyselinou polyglykolovou alebo kolagénom.

Pred použitím sa musí prekontrolovať, či systém nie je upchatý. Nikdy netlačte piest striekačky proti tlaku! Každé prerušenie aplikácie, hoci aj na krátky čas, vedie k upchatiu hrotu spreja alebo aplikačnej kanyly. V takomto prípade hrot spreja alebo aplikačná kanyla nie sú vhodné na ďalšie použitie a musia sa nahradiť. Z tohto dôvodu balenie Beriplastu P 0,5 ml a 1 ml obsahuje 2 hroty spreja a dve aplikačné kanyly. Balenie Beriplastu P 3 ml obsahuje 3 hroty spreja a dve aplikačné kanyly. Každé balenie obsahuje 4 otvorené aplikačné kanyly.

Aplikáciou rovnomerného tlaku na držadlo piestov - podobne ako pri injekcii – sa fibrínové tkanivové lepidlo zo sprejového hrotu nasprejuje rovnomerne ako jemný rovnomerný aerosól. Najvhodnejšia vzdialenosť je 10 cm. Na tkanive sa vytvorí jemný film fibrínového tkanivového lepidla.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0140/85-C/S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

30.05.1985 /

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Január 2009

Richard Kylian
konateľ spoločnosti