

VERKERKE PRODUCTINFORMATIE Beriplex® P/N 250 / 500 / 1000

Naam van het geneesmiddel en farmaceutische vorm: Beriplex P/N 250 / 500 / 1000, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling: Poeder en oplosmiddel voor intraveneuze injectie dat humaan protrombinecomplex bevat.

Het product bevat nominaal de volgende internationale eenheden (IE) aan humane stollingsfactoren:

Naam van het bestanddeel	Gehalte reconstitutie (IE/ml)	Beriplex P/N 250 gehalte per injectieflacon (IE)	Beriplex P/N 500 gehalte per injectieflacon (IE)	Beriplex P/N 1000 gehalte per injectieflacon (IE)
Werkzame bestanddelen				
Humane stollingsfactor II	20 – 48	200 – 480	400 – 960	800 – 1920
Humane stollingsfactor VII	10 – 25	100 – 250	200 – 500	400 – 1000
Humane stollingsfactor IX	20 – 31	200 – 310	400 – 620	800 – 1240
Humane stollingsfactor X	22 – 60	220 – 600	440 – 1200	880 – 2400
Andere werkzame bestanddelen				
Protine C	15 – 45	150 – 450	300 – 900	600 – 1800
Protine S	12 – 38	120 – 380	240 – 760	480 – 1520

Het totale proteïnegehalte is 6 – 14 mg/ml bereide oplossing. De specifieke activiteit van factor IX is 2.5 IE per mg totaal proteïne.

De activiteit van alle stollingsfactoren en Protine C en S (antigen) werden getest volgens de huidige geldende internationale WHO-Standaarden. Hulpstof met bekend effect: Natrium tot 343 mg (ongeveer 15 mmol) per 100 ml oplossing.

Farmacotherapeutische groep: hemostatica, bloedstollingsfactoren II, VII, IX en X in combinatie - ATC-code: B02B D01.

Therapeutische indicaties: - Behandeling en perioperatieve profylaxe van bloedingen bij verworven deficiëntie van de stollingsfactoren van het protrombinecomplex, zoals bij deficiëntie ten gevolge van een behandeling met vitamine-K-antagonisten, of in het geval van een overdosering van vitamine-K-antagonisten waarbij snelle correctie van de deficiëntie vereist is. - Behandeling en perioperatieve profylaxe van bloedingen in geval van een aangeboren deficiëntie van één der vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren als er geen gezuiverde, specifieke producten met stollingsfactoren beschikbaar zijn.

Contra-indicaties: Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de vermeldde hulpstoffen (zie SPK).

In het geval van diffuse intravasale bloedstolling mogen protrombinecomplex-preparaten alleen toegepast worden nadat de verbruikfase is beëindigd. Heparine-geïnduceerde trombocytopenie in de anamnese.

Bijwerkingen:

Samenvatting van het veiligheidsprofiel: Allergische of anafylaxe-achtige reacties werden soms waargenomen, met inbegrip van ernstige anafylactische reacties (zie SPK). Substitutie therapie kan leiden tot vorming van circulerende antilichamen die een of meerdere factoren van het humaan protrombinecomplex remmen. Indien dergelijke remmers ontstaan, zal die situatie herkenbaar zijn door een ondermaatse klinische respons. In dergelijke gevallen verdient het aanbeveling om contact te nemen met een gespecialiseerd hemofiliacentrum voor advies. Er zijn anafylactische reacties waargenomen bij patiënten met antilichamen tegen factoren die opgenomen zijn in Beriplex.

Stijging van de lichaamstemperatuur werd vaak waargenomen.

Er bestaat een risico op trombo-embolische episoden na toediening van humaan protrombinecomplex.

De volgende bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens afkomstig van klinische studies, postmarketing ervaring en wetenschappelijke literatuur.

De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de MedDRA-systeem-/orgaanclassen (SOC en voorkeurstermen). De frequenties zijn gebaseerd op gegevens afkomstig van klinische studies, volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10); soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloedvataandoeningen en andere SOCs: Vaak: thrombo-embolische incidenten (met inbegrip van fatale afloop); **Bloed-/lymfestelselaandoeningen:** Niet bekend: Verspreide intravasculaire stolling; **Immuunsysteemaandoeningen:** Soms: Overgevoeligheid of allergische reacties, Niet bekend: Anafylactische reacties met inbegrip van anafylactische shock, ontwikkeling van antilichamen; **Zenuwstelselaandoeningen:** Vaak: hoofdpijn; **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** Vaak: verhoogde lichaamstemperatuur. Voor de veiligheid ten aanzien van overdragbare stoffen, zie SPK. **Pediatrische patiënten:** Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Beriplex bij pediatrische patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl)

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik: Er moet advies worden ingewonnen van een specialist die ervaring heeft met de behandeling van stollingsstoornissen. Bij patiënten met een verworven deficiëntie van de vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren (bijvoorbeeld veroorzaakt door de behandeling met vitamine-K-antagonisten), mag Beriplex alleen worden gebruikt wanneer snelle correctie van de protrombinecomplex-spiegels noodzakelijk is, zoals bij ernstige bloedingen of bij een spoedeisende operatie. In andere gevallen is een dosisvermindering van de vitamine-K-antagonist en/of toediening van vitamine K gewoonlijk voldoende. Patiënten die een vitamine-K-antagonist nemen, kunnen een onderliggende verhoogde stollingsneiging vertonen en een infuus met humaan protrombinecomplex kan die situatie verergeren. Bij aangeboren deficiëntie van een van de vitamine K-afhankelijke factoren moeten, indien beschikbaar, specifieke stollingsfactorenproducten worden gebruikt.

Indien er allergische of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van Beriplex onmiddellijk worden gestaakt (dat wil zeggen dat de injectie wordt onderbroken) en moet er met een passende behandeling worden begonnen. De therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van de aard en de ernst van de bijwerking. De gangbare medische standaarden voor de behandeling van shock moeten in acht genomen worden.

Er bestaat een risico op trombose of diffuse intravasale bloedstolling wanneer patiënten met een aangeboren of verworven deficiëntie behandeld worden met humaan protrombinecomplex, vooral bij herhaalde toediening. Het risico kan hoger zijn bij de behandeling van geïsoleerde factor VII-deficiëntie omdat de concentraties van andere vitamine K-afhankelijke stollingsfactoren, die een langere halveringstijd hebben, tot waarden kunnen stijgen die aanzienlijk hoger zijn dan normaal. Patiënten die met protrombinecomplex behandeld worden, moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op symptomen van diffuse intravasale bloedstolling of trombose.

Vanwege het risico op trombo-embolische complicaties moet er een zorgvuldige controle plaatsvinden bij toediening van Beriplex aan patiënten met coronaire hartaandoeningen of myocardinfarct in de anamnese, aan patiënten met een leveraandoening, aan patiënten die per- of postoperatief behandeld worden, aan neonaten of aan patiënten die een risico hebben op trombo-embolische verschijnselen, diffuse intravasale stolling of simultane remmer deficiëntie. In al die situaties moet het mogelijke voordeel van de behandeling met Beriplex worden afgewogen tegen het mogelijke risico van dergelijke complicaties.

Bij patiënten met diffuse intravasale stolling kan in bepaalde omstandigheden substitutie van de stollingsfactoren van het protrombinecomplex noodzakelijk zijn. Die substitutie mag echter pas worden uitgevoerd na beëindiging van de verbruikfase (bijvoorbeeld door behouding van de onderliggende oorzaak, persisterende normalisering van de antitrombine III-spiegel).

Het corrigeren van de effecten van vitamine K-antagonisten stelt de patiënten bloot aan het risico op trombo-embolie gerelateerd aan de onderliggende ziekte. Hervatting van de anticoagulatie moet zo spoedig mogelijk zorgvuldig worden overwogen.

Het optreden van heparine-geïnduceerde trombocytopenie, type II (HIT, type II) behoort tot de mogelijke bijwerkingen. De kenmerken van HIT zijn een daling van het aantal bloedplaatjes met ≥ 50 % en/of het optreden van nieuwe of onverklarbare trombo-embolische complicaties tijdens de heparinebehandeling. De eerste symptomen treden op binnen 4 tot 14 dagen na de start van de heparinebehandeling, maar kunnen optreden binnen 10 uur bij patiënten die recentelijk werden blootgesteld aan heparine (in de loop van de voorafgaande 100 dagen). Nefrotisch syndroom is in enkele gevallen gemeld na pogingen tot immuunolerantie-inductie bij hemofiele B-patiënten met factor IX-remmers en allergische reacties in de anamnese. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Beriplex in geval van perinatale bloeding door vitamine K tekort bij neonaten. Beriplex bevat tot 343 mg natrium (ongeveer 15 mmol) per 100 ml. Hiermee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met een zoutarm dieet.

Viruśveiligheid: Standaardmaatregelen om infecties door het gebruik van geneesmiddelen die worden gemaakt van menselijk bloed of plasma te voorkomen, zijn onder meer een selectie van bloed- en plasmadonoren, het testen van elke donatie en plasmaoplossing op tekenen van virussen/infecties en het inlassen van bepaalde stappen in het productieproces voor het inactiveren of verwijderen van virussen. Ondanks deze maatregelen kan de mogelijkheid van een overdracht van een infectie niet volledig worden uitgesloten bij toediening van geneesmiddelen bereid uit menselijk bloed of plasma. Dit geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen of andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn voor omhulde virussen, zoals humane immunodeficiëntievirus (hiv), hepatitis B virus (HBV) en hepatitis C virus (HCV), en voor de niet-omhulde hepatitis A (HAV) en parvovirus B19 virussen. Geschikte vaccinatie (hepatitis A en B) dient algemeen te worden overwogen bij patiënten die regelmatig/beraadigd protrombinecomplex producten afgeleid uit menselijk plasma toegediend krijgen. Het is ook sterk aan te raden bij elke toediening van Beriplex aan een patiënt, de naam en het partijnummer van het product te noteren om een link te hebben met de patiënt en een productpartij.

Afleverstatus: Uitsluitend recept.

Registratiehouder: CSL Behring GmbH, 35041 Marburg, Duitsland; Beriplex P/N 250 RVG 101080 - Beriplex P/N 500 RVG 101094; Beriplex P/N 1000 IE RVG 112293; Laatste herziening: 08 November 2014

Volledige productinformatie is op verzoek beschikbaar bij CSL Behring BV, Bijster 14, 4817 HX BREDA

Tel: 085 111 96 00 - medinfo@nederland.cslbehring.com

60	70	70	80	80	80	90	90	100	100	100	110	100 kg
60	60	60	70	70	80	80	80	90	90	90	100	90 kg
50	50	60	60	60	70	70	80	80	80	80	90	80 kg
40	50	50	50	60	60	60	60	70	70	70	80	70 kg
40	40	40	50	50	50	60	60	60	60	60	60	60 kg
30	30	40	40	40	40	50	50	50	50	50	50	50 kg
ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	aantal ml toe te dienen
2,2	2,3	2,5	2,6	2,8	3,0	3,3	3,6	4,2	4,8	5,9	7,5	actuele INR
streef INR 1,5												

10	20	20	20	20	30	30	30	40	40	40	50	100 kg
10	10	20	20	20	30	30	30	40	40	40	40	90 kg
10	10	20	20	20	20	30	30	30	30	40	40	80 kg
10	10	10	20	20	20	20	30	30	30	30	30	70 kg
10	10	10	10	20	20	20	20	20	20	30	30	60 kg
10	10	10	10	10	10	20	20	20	20	20	20	50 kg
ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	ml	aantal ml toe te dienen
2,5	2,6	2,8	3,0	3,3	3,6	4,2	4,8	5,9	7,5	actuele INR		
streef INR 2,1												
Beriplex® P/N 10 ml = 250 IE factor IX												

(Benodigde IE = kg * toename % niveau stollingsfactor/opbrengst factor IX)

Beriplex® P/N voorbeeld doseerschema bij verworven deficiënte wanneer snelle correctie noodzakelijk is zoals bij ernstige bloedingen of een spoedeisende operatie.¹⁻⁵

CSL Behring
Biologics for Life™

Beriplex® P/N 250-500

• Samenstelling:

Beriplex P/N 250-500 bevat de volgende humane stollingsfactoren: **F II (20-48 IE/ml)**, **F VII (10-25 IE/ml)**, **F IX (20-31 IE/ml)** en **F X (22-60 IE/ml)**. Daarnaast bevat het ook Antitrombine III en Proteïne C (15-45 IE/ml) en Proteïne S (12-38 IE/ml).

• Therapeutische indicaties:

- Behandeling en perioperatieve profylaxe van bloedingen bij verworven deficiënte van de stollingsfactoren van het protrombinecomplex, zoals bij deficiënte ten gevolge van een behandeling met vitamine-K antagonist, of in het geval van een overdosis van vitamine-K antagonist waarbij snelle correctie van de deficiënte vereist is.
- Behandeling en perioperatieve profylaxe van bloedingen in geval van een aangeboren deficiënte van één der vitamine K afhankelijk stollingsfactoren als er geen gezuiverde, specifieke producten met stollingsfactoren beschikbaar zijn.

• Contra-indicaties:

Bekende overgevoeligheid voor één van de bestanddelen van het product. In het geval van diffuse intravasale bloedstolling mogen protrombinecomplex-preparaten alleen toegepast worden nadat de verbruikfase is beëindigd. Heparine-geïnduceerde trombocytopenie in de anamnese.

• Dosering:

- Doseerschema, zie ommezijde.
- De individueel vereiste dosering kan alleen worden bepaald door regelmatige meting van de individuele plasmaconcentraties van de betrokken stollingsfactoren of op basis van algemene testen van de protrombinecomplexspiegels (INR, Quicktest) en een continue monitoring van de klinische toestand van de patiënt.
- De hoeveelheid en toedieningsfrequentie moeten op individuele basis berekend worden. De dosering hangt af van de INR voor behandeling en de streef-INR (benodigde IE = kg * toename % niveau stollingsfactor/opbrengst factor IX).
- Infusie snelheid tot 8 ml/min intraveneus.
- Te bewaren tussen 2 - 25° C, niet invriezen..
- Correctie van een door vitamine-K antagonist veroorzaakte stoornis van de hemostase wordt verkregen uiterlijk 30 minuten na injectie.

Voor meer informatie zie verkorte IB tekst.

Ref. 1. Beriplex® P/N SmPC November 2014
2. Dr. J.T.M. de Wolf et al. Transfusiegeneeskunde 2008
3. Pabinger et al. J. Thromb Haemost. 2008
4. Viggs et al. Critical Care 2009, 13:209

5. Schulman NEJM 2003;349:675-83