

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beriplast® P Combi-Set 0,5/1/3 ml
Pulver und Lösungsmittel für einen Gewebekleber

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**Qualitative Zusammensetzung**

Combi-Set I

Wirkstoffe:

Humanes Fibrinogen, Gerinnungsfaktor XIII (human), Aprotinin (aus Rinderlunge)

Combi-Set II

Wirkstoffe:

Humanes Thrombin, Calciumchlorid

Quantitative Zusammensetzung

Combi-Set I	je 1 ml
<u>Flasche 1 Fibrinogen-Konzentrat:</u>	
Gesamtmenge an Pulver	174 mg
<i>Fibrinogen</i>	
(Humanplasmaproteinfraktion)	90 mg
<i>Gerinnungsfaktor XIII</i>	
(Humanplasmaproteinfraktion)	60 E*
<u>Flasche 2 Aprotininlösung:</u>	
Menge an Lösung	1,0 ml
<i>Aprotinin</i> aus Rinderlunge	1000 KIE**
entsprechend	0,56 PEU***

* 1 Einheit (E) entspricht der Faktor-XIII-Aktivität von 1 ml frischem Citratplasma (Mischplasma gesunder Spender)

** KIE = Kallikrein-Inaktivator-Einheit

*** PEU = Ph. Eur. Einheiten; 1 PEU \approx 1800 KIU

Combi-Set II	je 1 ml
<u>Flasche 3 Thrombin:</u>	
Gesamtmenge an Pulver	7,6 mg
mit einer	
Humanplasmaproteinfraktion	
<i>Thrombin</i> -Aktivität	500 IE
<u>Flasche 4</u>	
<u>Calciumchloridlösung:</u>	
Menge an Lösung	1,0 ml
<i>Calciumchlorid-Dihydrat</i>	5,9 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel für Gewebekleber.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Beriplast P 0,5/1/3 ml wird lokal angewendet als unterstützende Therapie, wenn die üblichen chirurgischen Techniken unzureichend sind

- zur Verbesserung der Hämostase (einschließlich der endoskopischen Behandlung blutender gastroduodenaler Ulcera)
- als Gewebekleber zur Förderung der Verklebung/des Verschlusses oder als Nahtsicherung

4.2 Dosierung,**Art und Dauer der Anwendung**

Beriplast P 0,5/1/3 ml soll nur von erfahrenen Ärzten angewendet werden.

Dosierung

Das zu verabreichende Volumen an Beriplast P 0,5/1/3 ml und die Häufigkeit der Anwendung sollen sich stets an dem zugrunde liegenden klinischen Bedarf des Patienten orientieren.

Die zu verabreichende Dosis Beriplast P 0,5/1/3 ml bestimmt sich nach Variablen wie z. B. nach der Art des chirurgischen Eingriffs, der Anwendungsfläche und Art der geplanten Anwendung sowie der Zahl der Anwendungen.

Die Anwendung von Beriplast P 0,5/1/3 ml muss durch den behandelnden Arzt individuell festgelegt werden. In klinischen Studien wurden typischerweise Einzeldosen von 0,5 bis 4 ml eingesetzt. Bei manchen Eingriffen (z. B. Lebertraumata oder Klebung großflächiger Verbrennungen) können größere Volumina (10 ml oder mehr) erforderlich werden.

Das Anfangsvolumen an Beriplast P 0,5/1/3 ml für eine bestimmte anatomische Situation soll ausreichend bemessen sein, um die Anwendungsfläche vollständig zu versorgen (abzudecken). Bei Bedarf kann die Anwendung wiederholt werden.

Art und Dauer der Anwendung

Nur für epiläsionale Anwendung.

Die Lösungen sollen, wie in Abschnitt „6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ beschrieben, hergestellt werden.

Die zubereiteten Lösungen (Flasche 1 und 3) sind lokal auf das Gewebe aufzubringen (getrennt oder gemeinsam). Anders als bei anderen blutstillenden Mitteln, die nach erreichter Hämostase wieder entfernt werden müssen, verbleibt Beriplast P 0,5/1/3 ml nach Anwendung am Ort und wird durch den normalen physiologischen Prozess der Gerinnselauflösung abgebaut.

Vor der Anwendung von Beriplast P 0,5/1/3 ml sollte die Wundfläche möglichst trocken sein. Siehe Abschnitt 6.6 für ausführlichere Informationen.

4.3 Gegenanzeigen

Beriplast P darf nicht intravasal angewendet werden.

Arterielle und starke venöse Blutungen. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Rindereweiß oder andere Bestandteile des Präparates.

4.4 Spezielle Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beriplast P 0,5/1/3 ml darf nur epiläsional angewendet werden. Beriplast P 0,5/1/3 ml darf nicht intravasal angewendet werden! Bei versehentlicher intravasaler Gabe können lebensbedrohliche thromboembolische Komplikationen auftreten.

Wie bei allen Proteinprodukten können allergieartige Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten. Zeichen einer solchen Überempfindlichkeitsreaktion können Ausschlag, generalisierte Urtikaria, Engegefühl in der Brust, Stridor, Hypotonie und anaphylaktischer Schock sein.

Bei Auftreten von allergischen oder anaphylaktischen Reaktionen ist die Anwendung von Beriplast P 0,5/1/3 ml sofort zu unterbrechen und eine situationsgerechte Behandlung einzuleiten.

Therapeutische Maßnahmen richten sich nach Art und Schweregrad der Nebenwirkung. Die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung sollen beachtet werden.

Beriplast P 0,5/1/3 ml enthält Protein vom Rind (Aprotinin). Auch bei streng lokaler Anwendung besteht das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion bedingt durch den Gehalt an Rinderaprotinin. Das Risiko scheint höher zu sein, wenn zuvor schon Kontakt bestand, auch wenn es gut vertragen wurde. Deshalb sollte jede Anwendung von Aprotinin oder Aprotinin enthaltenden Produkten in der Patientenakte dokumentiert werden.

Es ist sorgfältig darauf zu achten, dass Körperteile außerhalb der gewünschten Applikationsfläche ausreichend geschützt (abgedeckt) werden, um Verklebungen an unerwünschter Stelle zu vermeiden.

Besonderer Hinweis zur lokalen Injektion:

Die Verabreichung von Beriplast P 0,5/1/3 ml zur endoskopischen Behandlung gastrointestinaler Blutungen kann eine Gewebsschädigung verursachen, die zu einer intramuralen Hämatombildung führen kann. Abdominale Schmerzen, Übelkeit oder Erbrechen innerhalb von 1 bis 3 Tagen nach einer solchen endoskopischen Behandlung können Anzeichen für ein intramurales Hämatom sein. Bei Patienten mit einem intramuralen Hämatom der Duodenalwand wurde in der Literatur in Einzelfällen das Auftreten einer Pankreatitis beschrieben. Auf die Differentialdiagnostik bei Pankreatitis sollte deshalb besondere Sorgfalt verwendet 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 individueller Spenden und der 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. HIV, HBV und HCV. Die Maßnahmen können jedoch für nicht umhüllte Viren, wie z. B. HAV oder Parvovirus B19, von eingeschränktem Wert sein.

Parvovirus-B19-Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immundefizienz (z. B. hämolytische Anämie) haben.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen wurden nicht durchgeführt. Ähnlich wie bei vergleichbaren Produkten oder Thrombinlösungen kann Beriplast P 0,5/1/3 ml durch Kontakt mit Lösungen, die Alkohol, Jod oder Schwermetalle enthalten (z. B. antiseptische Lösungen), irreversibel verändert werden. Solche Substanzen sollen vor der Anwendung von Beriplast P 0,5/1/3 ml so weit wie möglich entfernt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Klinische Prüfungen mit Beriplast P 0,5/1/3 ml in der Schwangerschaft oder Stillzeit wurden bislang nicht durchgeführt. Untersuchungen am Tier sind ungeeignet für die Beurteilung der Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit, die Entwicklung des Embryos oder Foetus, den Schwangerschaftsverlauf und die peri-/postnatale Entwicklung.

Zur Anwendung von Beriplast P 0,5/1/3 ml in der Schwangerschaft liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Daher sollte das Arzneimittel bei schwangeren Frauen oder stillenden Müttern nur angewendet werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist.

4.7 Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend (da keine systemische Anwendung)

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Standard-Kategorien von Häufigkeiten werden verwendet:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100 und < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1.000 und < 1/100
Selten:	≥ 1/10.000 und < 1/1.000
Sehr selten:	< 1/10.000 (einschließlich gemeldeter Einzelfälle)

Erkrankungen des Immunsystems

In sehr seltenen Fällen kann es zum Auftreten von Überempfindlichkeits- oder allergischen Reaktionen (z. B. Dyspnoe, Flush, Urtikaria, Hypotension, Bronchospasmus) kommen, die in Einzelfällen bis zum anaphylaktischen Schock reichen können. Solche Reaktionen können besonders bei wiederholter Anwendung oder bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Rindereiweiß oder andere Bestandteile des Präparates beobachtet werden.

Informationen zum Infektionsrisiko siehe Abschnitt 4.4 Unterpunkt „Virussicherheit“.

4.9 Überdosierung

Bisher ist kein Fall von Überdosierung berichtet worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Lokale Hämostatika,
ATC-Code: B02BC

Bei der Fibrinklebung wird die letzte Phase der physiologischen Blutgerinnung initiiert. Die Umwandlung von Fibrinogen zu Fibrin erfolgt durch die Aufspaltung von Fibrinogen in Fibrinmonomere und Fibrinpeptide. Die Fibrinmonomere aggregieren und bilden ein Fibringerinnel. Faktor XIIIa, der durch Aktivierung mit Thrombin aus Faktor XIII entsteht, vernetzt das Fibrin. Sowohl für die Umwandlung des Fibrinogens als auch für die Vernetzung von Fibrin sind Calciumionen notwendig. Bei fortschreitender Wundheilung wird durch Plasmin eine erhöhte Fibrinolyseaktivität induziert und der Zerfall von Fibrin zu Fibrinabbauprodukten eingeleitet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Beriplast P 0,5/1/3 ml darf nur epiläsional angewendet werden. Intravasale Anwendung ist kontraindiziert. Deshalb wurden keine intravasalen Pharmakokinetikstudien am Menschen durchgeführt.

Beriplast P 0,5/1/3 ml wird wie körpereigenes Fibrin durch Fibrinolyse und Phagozytose abgebaut.

Beriplast P 0,5/1/3 ml wird nur lokal angewendet und ist sofort verfügbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien mit einmaliger Verabreichung haben keine spezielle Gefährdung für den Menschen gezeigt, die über die in anderen Abschnitten der Fachinformation genannten Informationen hinausgeht. Aufgrund der Beschaffenheit sowie der besonderen Art der Anwendung wurden keine Studien zur Mutagenität und Onkogenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Combi-Set I

Flasche 1: Pulver

Human-Albumin, L-Argininhydrochlorid, L-Issoleucin, Natriumchlorid, Natriumcitrat-Dihydrat, Natrium-L-Glutamat-Monohydrat

Flasche 2: Lösungsmittel

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

Combi-Set II

Flasche 3: Pulver

Natriumchlorid, Natriumcitrat-Dihydrat

Flasche 4: Lösungsmittel

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln bzw. anderen als den im Abschnitt 6.6 Unterpunkt „Zubereitung und Herstellung der Lösungen“ genannten Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Rekonstitution ist die physiko-chemische Stabilität in der verschlossenen Blisterpackung für 24 Stunden bei Raumtemperatur (bis max. +25 °C) belegt. Bei Lagerung außerhalb der sterilen Blisterpackung sollte das gelöste Präparat aus mikrobiologischer Sicht und da Beriplast P 0,5/1/3 ml kein Konservierungsmittel enthält

sofort verbraucht werden. Falls es nicht sofort angewendet wird, soll eine Aufbewahrung 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank aufbewahren (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Behältnis in der Faltschachtel aufbewahren.

Lagerungsbedingungen für das rekonstituierte Produkt siehe Abschnitt 6.3 „Dauer der Haltbarkeit“.

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

6.5 Inhalt der Behältnisse

Packung für Beriplast P 0,5 ml

Combi-Set I zur Zubereitung der Fibrinogenlösung, bestehend aus Flaschen 1 und 2, gekoppelt über ein Überleitungsgerät:

- Flasche 1 mit Fibrinogen- und Gerinnungsfaktor XIII-Pulver
- Flasche 2 Aprotinin-Lösung

Combi-Set II zur Zubereitung der Thrombinlösung, bestehend aus Flaschen 3 und 4, gekoppelt über ein Überleitungsgerät:

- Flasche 3 mit Thrombin-Pulver
- Flasche 4 Calciumchlorid-Lösung

Set zur Anwendung:

- 2 sterile Tuberkulin-Einmalspritzen
- Applikationsbesteck Pantaject
- 2 sterile Einmal-Spray-Tips
- 4 sterile Einmalkanülen

Packung für Beriplast P 1 ml

Combi-Set I zur Zubereitung der Fibrinogenlösung, bestehend aus Flaschen 1 und 2, gekoppelt über ein Überleitungsgerät:

- Flasche 1 mit Fibrinogen- und Gerinnungsfaktor XIII-Pulver
- Flasche 2 Aprotinin-Lösung

Combi-Set II zur Zubereitung der Thrombinlösung, bestehend aus Flaschen 3 und 4, gekoppelt über ein Überleitungsgerät:

- Flasche 3 mit Thrombin-Pulver
- Flasche 4 Calciumchlorid-Lösung

Set zur Anwendung:

- 2 sterile Tuberkulin-Einmalspritzen
- Applikationsbesteck Pantaject
- 2 sterile Einmal-Spray-Tips
- 4 sterile Einmalkanülen

Packung für Beriplast P 3 ml

Combi-Set I zur Zubereitung der Fibrinogenlösung, bestehend aus Flaschen 1 und 2, gekoppelt über ein Überleitungsgerät:

- Flasche 1 mit Fibrinogen- und Gerinnungsfaktor XIII-Pulver
- Flasche 2 Aprotinin-Lösung

Combi-Set II zur Zubereitung der Thrombinlösung, bestehend aus Flaschen 3 und 4, gekoppelt über ein Überleitungsgerät:

- Flasche 3 mit Thrombin-Pulver
- Flasche 4 Calciumchlorid-Lösung

Set zur Anwendung:

- 2 sterile 3 ml Einmalspritzen
- Applikationsbesteck Pantaject
- 3 sterile Einmal-Spray-Tips
- 4 sterile Einmalkanülen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beriplast P 0,5/1/3 ml darf nach Ablauf des auf Packung und Behältnis angegebenen Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

Die Lösungen sollen klar oder leicht opaleszent sein. Lösungen mit Trübungen oder Niederschlägen sind nicht zu verwenden.

Die rekonstituierten Lösungen müssen vor der Anwendung auf Partikel oder Verfärbungen visuell geprüft werden.

Zubereitung und Herstellung der Lösungen

(siehe Abbildungen 1 bis 4 im Deckel des Umkartons):

- Beriplast P 0,5/1/3 ml auf Raumtemperatur bringen (nicht über +25 °C).
- Kartonständer (mit den Combi-Sets I und II) herausnehmen und aufrecht hinstellen.
- Sterile Blisterverpackung nicht öffnen, Combi-Sets I und II im Kartonständer belassen.
- Jedes Set einzeln rekonstituieren.
- Durch kräftigen Druck von oben auf die senkrecht stehenden Combi-Sets werden die Lösungsmittel aus den Flaschen 2 bzw. 4 in die Flaschen mit dem Pulver (1 bzw. 3) überführt.
- Das Vakuum zieht das Lösungsmittel durch das Transferset (siehe Abb. 1).
- Danach bei Raumtemperatur stehen lassen. Der Lösungsvorgang ist spätestens nach 5 bis 10 Minuten abgeschlossen. Man erhält eine klare bis leicht opaleszente Lösung.
- Trübungen der viskosen Lösung durch kleine Luftblasen stören nicht hinsichtlich der Wirksamkeit und der Verwendbarkeit des Präparates.
- Auf dem freien Feld des Kartonständers (rechte Seitenfläche) Datum und Uhrzeit der Auflösung vermerken.
- Es ist darauf zu achten, dass die Combi-Sets I und II nach Auflösung senkrecht stehend gelagert werden.
- Vor Anwendung die sterile Blisterverpackung aufreißen (siehe Abb. 2) und Combi-Set I und II unter sterilen Bedingungen entfernen. Die leeren Flaschen 2 bzw. 4 inklusive Transferset abnehmen (siehe Abb. 3).
- Mit der blau markierten Spritze Inhalt aus schräg gehaltener Flasche 1 (Fibrinogen-Lösung/blau Markierung) und mit der rot markierten Spritze Inhalt aus Flasche 3 (Thrombin-Lösung/rote Markierung) vollständig aufziehen (siehe Abb. 4).

Die hergestellten Lösungen sollten unmittelbar nach dem Aufziehen in die Spritzen verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

Anwendung

Vor der Anwendung von Beriplast P 0,5/1/3 ml sollte die Wundfläche möglichst trocken sein.

Getrennte Applikation von Fibrinogen-Lösung und Thrombin-Lösung:

- a) Fibrinogen-Lösung auf die zu klebende Gewebestelle aufbringen und sofort mit der thrombinhaltigen Lösung überschichten.
- b) Die zu klebenden Teile sind so lange zu fixieren, bis nach einigen Minuten eine vorläufige Verfestigung eingetreten ist.

Gemeinsame Applikation mit dem Pantaject® Applikationsbesteck:

Zur gemeinsamen Applikation von Fibrinogen- und Thrombinlösung kann das Applikationsbesteck benutzt werden.

Handhabung des Applikationsbesteckes für Beriplast P (siehe Abbildung auf dem Set zur Anwendung):

Kanülen von den mit der Fibrinogen-Lösung (blaue Markierung) bzw. der Thrombin-Lösung (rote Markierung) gefüllten Spritzen entfernen.

- (A) Das Y-Teil (3) in die konische Aussparung der Spritzenhalterung einlegen (4).
- (B) Die mit Fibrinogen-Lösung (1/blaue Markierung) und mit Thrombin-Lösung (2/rote Markierung) gefüllten Spritzen auf das Y-Teil (3) fest aufstecken.
- (C) Beide Spritzen in die Spritzenhalterung einrasten (4).
- (D) Die Spritzenstempel mit der Griffplatte (5) verbinden, um ein Verkanten der Spritzenstempel zu vermeiden und einen gleichmäßigen Vorschub zu gewährleisten.
- (E) Zuletzt wird der Spray-Tip (6) oder die Applikationskanüle (7) (beide mit Luer-Lock-Anschluss) fest aufgeschraubt.

Zur Versorgung großer Wundflächen kann der Kleber mit den beigegepackten Spray-Tips versprüht oder mit einem Vlies, z. B. aus Polyglycolsäure oder Kollagen, kombiniert werden.

Vor der Anwendung im Wundgebiet ist die Durchgängigkeit des Systems zu überprüfen. Keinesfalls Spritzenstempel gegen einen Widerstand vorschieben! Unterbrechungen der Applikation, auch kurzzeitige, führen zum Verstopfen sowohl des Spray-Tips, als auch der Applikationskanüle. In einem solchen Fall ist der unbrauchbar gewordene Spray-Tip bzw. die Applikationskanüle durch eine/n neue/n zu ersetzen. Die 0,5 und 1 ml Beriplast P-Packungen enthalten hierfür zwei, die 3 ml-Packung drei Spray-Tips, und jeweils vier stumpfe Applikationskanülen.

Durch gleichmäßigen Druck auf die Griffplatte — wie bei einer Injektion — wird der Fibrinkleber durch den Spray-Tip als feiner, gleichmäßiger Nebel versprüht. Die günstigste Entfernung ist etwa 10 cm. Auf dem zu versorgenden Gewebe bildet sich ein feiner Fibrinkleberfilm.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER/VERTEILER

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Tel.: (069) 305 - 8 44 37
Fax: (069) 305 - 1 71 29

Vertrieb für Deutschland:
Nycomed Deutschland GmbH
Moltkestr. 4
78467 Konstanz

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Beriplast P Combi-Set 0,5 ml
Zul.-Nr.: PEI.H.00322.01.1
Beriplast P Combi-Set 1 ml
Zul.-Nr.: PEI.H.00322.02.1
Beriplast P Combi-Set 3 ml
Zul.-Nr.: PEI.H.00322.03.1

9. DATUM DER ZULASSUNG

4. August 1998

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2008

11. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Deutschland, Österreich, USA

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin