

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Berinert 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Berinert 1500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina: humani inhibitor C1-esteraze (iz človeške plazme)

Zdravilo Berinert 500 vsebuje 500 i.e. na vialo.

Zdravilo Berinert 1500 vsebuje 1500 i.e. na vialo.

Aktivnost humanega inhibitorja C1-esteraze je izražena v mednarodnih enotah (i.e.), ki so v skladu s trenutnim Mednarodnim standardom (WHO) za zdravilo inhibitor C1-esteraze.

Zdravilo Berinert 500 po rekonstituciji z 10 ml vode za injicije vsebuje 50 i.e./ml humanega inhibitorja C1-esteraze.

Zdravilo Berinert 1500 po rekonstituciji s 3 ml vode za injicije vsebuje 500 i.e./ml humanega inhibitorja C1-esteraze.

Skupna vsebnost beljakovin v rekonstituirani 500 i.e. raztopini je 6,5 mg/ml.

Skupna vsebnost beljakovin v rekonstituirani 1500 i.e. raztopini je 65 mg/ml.

Pomožne snovi z znanim učinkom::

Natrij do 486 mg (približno 21 mmol) na 100 ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Zdravilo Berinert 500:

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje/infundiranje

Zdravilo Berinert 1500:

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

bel prašek

Bistro, brezbarvno topilo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Hereditarni angioedem tipa I in II (HAE).

Zdravljenje in predoperativno preprečevanje akutnih napadov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Z zdravljenjem se sme začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem pri pomanjkanju inhibitorja C1-esteraze.

Odmerjanje

Odrasli

Zdravljenje akutnih napadov angioedema

20 i.e. na kilogram telesne mase (20 i.e./kg t.m.).

Predoperativno preprečevanje napadov angioedema

1000 i.e. manj kot 6 ur pred zdravstvenim, zobozdravstvenim ali operacijskim posegom.

Pediatrična populacija

Zdravljenje akutnih napadov angioedema

20 i.e. na kilogram telesne mase (20 i.e./kg t.m.).

Predoperativno preprečevanje napadov angioedema

15 do 30 i.e. na kilogram telesne mase (15-30 i.e./kg t.m.) manj kot 6 ur pred zdravstvenim, zobozdravstvenim ali operacijskim posegom. Odmerek je treba izbrati ob upoštevanju kliničnih okoliščin (npr. vrsta postopka in resnost bolezni).

Način uporabe

Zdravilo Berinert je treba rekonstituirati, kot je navedeno v poglavju 6.6. Rekonstituirana raztopina za:

- zdravilo Berinert 500 mora biti brezbarvna in bistra.
- zdravilo Berinert 1500 mora biti brezbarvna in bistra do rahlo opalescentna (svetlikajoča).

Rekonstituirano raztopino je treba aplicirati s počasno i.v. injekcijo. Zdravilo Berinert 500 se lahko aplicira tudi z infuzijo (4 ml/minuto).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolniki z ugotovljeno nagnjenostjo k alergijam morajo preventivno prejeti antihistaminike in kortikosteroide.

Če pride do alergijske ali anafilaktične reakcije, je treba z aplikacijo zdravila Berinert nemudoma prenehati (npr. prekiniti injiciranje/infuzijo) ter začeti z ustreznim zdravljenjem. Terapevtski ukrepi so odvisni od vrste in resnosti neželenih učinkov. Potrebno je upoštevati trenutno veljavne medicinske standarde za zdravljenje šoka.

Bolnike z laringealnim edemom je potrebno še posebej skrbno nadzorovati, na razpolago pa mora biti tudi nujna medicinska pomoč.

Nepooblaščen uporaba ali zdravljenje sindroma povečane prepustnosti kapilar (Capillary Leak Syndrome - CLS) z zdravilom Berinert ni priporočljivo (glejte tudi poglavje 4.8 Neželeni učinki).

Zdravilo Berinert 500 vsebuje do 49 mg natrija na vialo, kar je enako 2,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

Zdravilo Berinert 1500 vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Uporaba na domu in samozdravljenje

Podatki o uporabi tega zdravila doma in o samozdravljenju z njim so omejeni. Možna tveganja, povezana z uporabo zdravila doma, se nanašajo tako na samo dajanje zdravila kot na obvladovanje neželenih učinkov, zlasti preobčutljivostnih reakcij. Odločitev o tem ali sme bolnik uporabljati zdravilo doma oziroma da je primeren za samozdravljenje z njim, mora sprejeti lečeči zdravnik, ki mora tudi poskrbeti za ustrezno izobraževanje osebe, ki ni zdravstveni delavec in bo uporabljala zdravilo doma ter uporabo v določenih časovnih presledkih tudi preverjati.

Varnost pred virusi

Standardni ukrepi za preprečevanje okužb, ki jih povzroča uporaba zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, vključujejo izbiro darovalcev, presejalno testiranje posameznih donacij in zbirov plazme za posebne označevalce okužbe ter vključevanje učinkovitih proizvodnih korakov za učinkovito inaktivacijo/odstranjevanje virusov. Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz človeške krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izljučiti možnosti prenosa povzročiteljev okužb. To velja tudi za neznane ali nove viruse ter druge patogene. Uvedeni ukrepi so učinkoviti proti virusom z ovojnico, kot so HIV, HBV, HCV in proti virusom brez ovojnice HAV in parvovirusu B19.

Pri bolnikih, ki redno ali večkrat prejemajo zdravila pridobljena iz človeške plazme, je treba razmisliti o ustreznem cepljenju (proti hepatitisu A in hepatitisu B).

Močno je priporočljivo, da vsakokrat, ko damo bolniku zdravilo Berinert, zabeležimo ime in številko serije izdelka, da tako vzdržujemo povezavo med bolnikom in številko serije izdelka.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo so omejeni podatki o uporabi zdravila Berinert med nosečnostjo, ki kažejo, da se tveganje ne poveča. Zdravilo Berinert je fiziološka komponenta človeške plazme. Zato tudi niso bile opravljene nobene študije za razmnoževanje in razvoj toksičnosti pri živalih, pri ljudeh pa ni pričakovati pojava neželenih učinkov na plodnost ali pre- oziroma postnatalni razvoj. Zdravilo Berinert naj se torej daje nosečnicam le, če je nujno potrebno.

Dojenje

Ni znano, če se zdravilo Berinert izloča v materino mleko, vendar je prenos zdravila Berinert v materino mleko glede na veliko molekulsko maso malo verjeten. Vseeno pa je dojenje pri ženskah s hereditarnim angioedemom vprašljivo. Treba se je torej odločiti, ali prenehati z dojenjem ali prekiniti zdravljenje z zdravilom Berinert, pri čemer naj se upošteva koristi dojenja za otroka v primerjavi s koristmi terapije za mater.

Plodnost

Zdravilo Berinert je fiziološka komponenta človeške plazme. Zato tudi niso bile opravljene nobene študije za razmnoževanje in razvoj toksičnosti pri živalih, pri ljudeh pa ni pričakovati pojava neželenih učinkov na plodnost ali pre- oziroma postnatalni razvoj.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Berinert nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Naslednji neželeni učinki temeljijo na izkušnjah po začetku trženja kot tudi strokovni literaturi.

Uporabljene so naslednje standardne kategorije pogostnosti:

Zelo pogosti:	$\geq 1/10$
Pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Občasni:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki:	$< 1/10.000$ (vključno s posameznimi primeri)

Neželene reakcije z zdravilom Berinert so redke.

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
Žilne bolezni				razvoj tromboze*	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije				dvig telesne temperature, reakcije na mestu injiciranja	
Bolezni imunskega sistema				alergijske ali anafilaktične reakcije (npr. tahikardia, hipertenzija ali hipotenzija, rdečica, izpuščaji, dispneja, glavobol, vrtoglavost, navzea)	šok

*Pri poskusih preprečevanja ali zdravljenja sindroma povečane prepustnosti kapilar (CLS) z visokimi odmerki zdravila Berinert pred, med ali po srčnih operacijah z izventelesnim krvnim obtokom (neodobrene indikacije in odmerjanje) – v posameznih primerih s smrtnim izidom.

Za informacije o varnosti pred virusi glejte poglavje 4.4.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralec C1, pridobljen iz plazme
oznaka ATC: B06AC01

Inhibitor C1-esteraze je plazemski glikoprotein z molekulsko maso 105 kD in 40 % deležem ogljikohidrata. V humani plazmi dosega koncentracijo približno 240 mg/l. Razen v humani plazmi je inhibitor C1-esteraze prisoten še v placenti, jetrnih celicah, monocitih in trombocitih.

Inhibitor C1-esteraze spada med inhibitorje serinske proteaze (serpin) v humani plazmi, kamor sodijo še drugi proteini, kot so antitrombin III, antiplazmin alfa2, antitripsin alfa 1 in ostali.

V fizioloških razmerah inhibitor C1-esteraze inhibira klasično pot komplementnega sistema, tako da onemogoči encimsko aktivni komponenti C1s in C1r. Aktivni encim tvori z inhibitorjem kompleks v stehiometričnem razmerju 1:1.

Poleg tega je inhibitor C1-esteraze najpomembnejši inhibitor kontaktne aktivacije koagulacije, s tem da zavira faktor XIIa in njegove fragmente. Obenem je poleg makroglobulina alfa2 glavni zaviralec kalikreina v plazmi.

Zdravilni učinek zdravila Berinert pri hereditarnem angioedemu temelji na substituciji pomanjkljivega delovanja inhibitorja C1-esteraze.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo se aplicira intravensko, neposredno dosežena koncentracija v plazmi pa ustreza apliciranemu odmerku.

Farmakokinetične lastnosti zdravila Berinert so proučevali v dveh študijah.

S študijo I. faze, opravljeno pri 15 zdravih, odraslih preiskovancih, so pridobili farmakokinetične podatke, ki so bili uporabljeni za oceno relativne biološke uporabnosti zdravila Berinert 1500 in Berinert 500. Dokazana je bila primerljiva biološka uporabnost dveh oblik zdravila Berinert. Razmerje med geometričnimi sredinami C_{max} in $AUC_{0-zadnji}$ (90 % IZ) za koncentracije antigena C1-INH je bilo 1,02 (0,99, 1,04) oziroma 1,02 (0,99, 1,5). Razpolovna doba je bila ocenjena v podskupini bolnikov z uporabo neprostorskih farmakokinetičnih analiz. Povprečni razpolovni čas je bil 87,7 ur za zdravilo Berinert 1500 oziroma 91,4 ur za zdravilo Berinert 500.

Farmakokinetične lastnosti so proučevali pri bolnikih s hereditarnim angioedemom (34 bolnikov > 18 let, 6 bolnikov < 18 let). Med temi je bilo 15 bolnikov na preventivnem zdravljenju (s pogostimi/hudimi napadi), 25 bolnikov pa je imelo manj pogoste/blazje napade in so bili zdravljeni kadar je bilo potrebno. Podatki so bili pridobljeni v obdobjih brez napadov.

Mediano pojavljanje *in vivo* (IVR - *in vivo* recovery) je bilo 86,7 %, (razpon: 54,0 - 254,1 %). Pri otrocih je bila vrednost IVR nekoliko višja (98,2 %, razpon: 69,2 – 106,8 %) kot pri odraslih (82,5 %, razpon: 54,0 – 254,1 %). Bolniki s hudimi napadi so imeli višje vrednosti IVR (101,4 %) kot bolniki z blagimi napadi (75,8 %, razpon: 57,2 – 195,9 %).

Srednji porast aktivnosti je znašal 2,3 %/i.e./kg t.m. (razpon: 1,4 – 6,9 %/i.e./kg t.m.). Med odraslimi in otroci ni bilo opaznih razlik. Pri bolnikih s hudimi napadi je bilo opaziti nekoliko višji porast aktivnosti kot pri bolnikih z blagimi napadi (2,9, razpon: 1,4 – 6,9 proti 2,1, razpon: 1,5 – 5,1 %/i.e./kg t.m.).

Najvišja koncentracija aktivnosti humanega inhibitorja C1-esteraze v plazmi je bila dosežena 0,8 h po aplikaciji zdravila Berinert brez značilnih razlik med skupinami bolnikov.

Srednja razpolovna doba izločanje bila 36,1 h. Nekoliko krajša je bila pri otrocih v primerjavi z odraslimi (32,9 h proti 36,1 h) in pri bolnikih s hudimi napadi v primerjavi s tistimi, ki so imeli blage napade (30,9 h proti 37,0 h).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Berinert vsebuje kot učinkovino humani inhibitor C1-esteraze. Pridobljen je iz humane plazme in deluje kot endogena sestavina plazme. Po aplikaciji enkratnega odmerka zdravila Berinert pri podganah in miših ter aplikaciji večkratnih odmerkov ni bilo opaziti znakov toksičnosti.

Predkliničnih študij z večkratnimi odmerki za ugotavljanje kancerogenosti in reproduktivne toksičnosti niso opravljali, ker smiselno niso izvedljive na standardnih živalskih modelih, pri katerih se po aplikaciji heterolognih humanih proteinov razvijejo protitelesa.

Ouchterlonyjev preizkus *in vitro* in model PCA pri budrah *in vivo* nista pokazala znakov novonastalih antigenskih determinant v zdravilu Berinert po pasterizaciji.

Preizkusi trombogenosti *in vivo* pri kuncih so bili opravljeni z odmerki do 800 i.e./kg zdravila Berinert. Nobeno tveganje za protrombotično stanje ni bilo povezano z i.v. uporabo zdravila Berinert v odmerkih do 800 i.e./kg.

Študije lokalne tolerance pri kuncih so pokazale, da se zdravilo Berinert po intravenskem, subkutanem, intraarterijskem in intramuskularnem apliciranju klinično, lokalno in histološko dobro prenaša.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Prašek:

glicin
natrijev klorid
natrijev citrat

Vehikel:

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili in vehikli v injekcijski brizgi/infuzijskem setu.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

Po rekonstituciji so dokazali fizikalno-kemijsko stabilnost zdravila Berinert 500 za 48 ur pri sobni temperaturi (do največ 30 °C). Za zdravilo Berinert 1500 so dokazali fizikalno-kemijsko stabilnost za 48 ur pri sobni temperaturi (do največ 25 °C). Z mikrobiološkega vidika in zato, ker zdravilo Berinert ne vsebuje nobenega konzervansa, je treba rekonstituirano zdravilo uporabiti takoj. Če zdravila ne damo takoj, čas shranjevanja pri sobni temperaturi ne sme presežati 8 ur. Rekonstituirano zdravilo je potrebno hraniti v **viali**.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Stična ovojnina:

Berinert 500: Prašek (500 i.e.) v viali (steklo tipa II), zaprti z zamaškom (iz bromobutilne gume), pokrovčkom v barvi starega zlata (aluminijast) in zaščitno zaporko v barvi limete (plastična).

10 ml topila v viali (steklo tipa I), zaprti z zamaškom (iz klorobutilne ali bromobutilne gume), modrim pokrovčkom (aluminijast) in modro zaščitno zaporko (plastična).

Berinert 1500: Prašek (1500 i.e.) v viali (steklo tipa I), zaprti z zamaškom (iz bromobutilne gume), modrim pokrovčkom (aluminijast) in oranžno zaščitno zaporko (plastična).

3 ml topila v viali (steklo tipa I), zaprti z zamaškom (iz klorobutilne ali bromobutilne gume), modrim pokrovčkom (aluminijast) in oranžno zaščitno zaporko (plastična).

Pakiranja:

Škatla vsebuje:

1 viala s praškom

1 viala z vehiklom (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 3 ml)

1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Set za dajanje (notranja škatla):

1 injekcijska brizga za enkratno uporabo (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 5 ml)

1 komplet za punkcijo vene

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

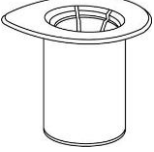


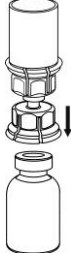


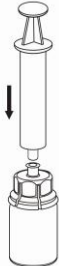
Način uporabe

Splošna navodila



- Raztopina zdravila Berinert 500 je brezbarvna in bistra.
- Raztopina zdravila Berinert 1500 je brezbarvna in bistra do rahlo motna.
- Po filtraciji/izsesanju (glejte spodaj) pred dajanjem preverite videz rekonstituiranega zdravila, da ne vsebuje delcev ali obarvanj.
- Ne uporabljajte motnih raztopin in tistih, ki vsebujejo usedline ali delce.
- Rekonstitucijo in izsesavanje raztopine izvedite v aseptičnih pogojih. Uporabite priloženo injekcijsko brizgo.

Rekonstitucija

Vehikel segrejte na sobno temperaturo. Prepričajte se, da sta zunanji zaščitni kapici vial s praškom in vialo z vehiklom odstranjeni, zaporki pa obrisani z aseptično raztopino in osušeni še pred odprtjem zavoja Mix2Vial.

 <p>1</p>	<p>1. Odprite zavoj Mix2Vial tako, da odlepите pokrov. Ne odstranite Mix2Vial iz pretisnega omota!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Postavite vialo z vehiklom na ravno, čisto podlago in jo trdno držite. Vzemite Mix2Vial skupaj s pretisnim omotom in porinite konico modrega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vialo z vehiklom.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Previdno odstranite pretisni omot s seta Mix2Vial, tako da ga primete za obod in potegnete navpično navzgor. Glejte, da odstranite le pretisni omot in ne tudi kompleta Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Postavite vialo z zdravilom na ravno in trdno podlago. Obrnite vialo vehikla, na katero je pritrjen komplet Mix2Vial, in porinite konico prozornega adapterja naravnost navzdol skozi zamašek vialo z zdravilom. Vehikel bo samodejno stekel v vialo z zdravilom.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Z eno roko primite komplet Mix2Vial na tisti strani, kjer je viala z zdravilom, z drugo pa na strani vehikla in z odvijanjem previdno razstavite komplet na dva dela. Zavržite vialo vehikla skupaj z modrim adapterjem, pritrjenim na Mix2Vial.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Nalahno vrtite vialo z zdravilom skupaj s pritrjenim prozornim adapterjem, dokler se vsebina popolnoma ne raztopi. Ne stresajte.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Vsrkajte zrak v prazno sterilno injekcijsko brizgo. Uporabite priloženo injekcijsko brizgo. Medtem ko je viala z zdravilom v pokončnem položaju, priključite injekcijsko brizgo na zaskočni nastavek »Luerjev zaklop« Mix2Vial. Vbrizgajte zrak v vialo z zdravilom.</p>

Izsesavanje in apliciranje

	<p>8. S stalnim pritiskom na bat injekcijske brizge obrnite sistem na glavo in vsrkajte raztopino v brizgo s počasnim izvlečenjem bata.</p>
	<p>9. Ko je raztopina v injekcijski brizgi, trdno primite tulec injekcijske brizge (bat naj bo še vedno obrnjen navzdol) in snemite komplet Mix2Vial z injekcijske brizge.</p>

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
D-35041 Marburg
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/00267/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. 5. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 9. 12. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 10. 2021