

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Berinert 2000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje
Berinert 3000 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina: subkutani humani inhibitor C1-esteraze (iz človeške plazme) (s.c.)

Zdravilo Berinert 2000 vsebuje 2000 i.e. na vialo.

Zdravilo Berinert 3000 vsebuje 3000 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 2000 po rekonstituciji s 4 ml vode za injicije vsebuje 500 i.e./ml humanega inhibitorja C1-esteraze.

Zdravilo Berinert 3000 po rekonstituciji s 5,6 ml vode za injicije vsebuje 500 i.e./ml humanega inhibitorja C1-esteraze.

Skupna vsebnost beljakovin v rekonstituirani 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 2000:
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

Zdravilo Berinert 3000:
prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

bel prašek

Bistro, brezbarvno topilo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Berinert za subkutano injiciranje je indicirano za preprečevanje ponavljajočih se napadov dednega angioedema (HAE – *hereditary angioedema*) pri mladostnikih in odraslih bolnikih s pomanjkanjem inhibitorja C1-esteraze (C1-INH).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Berinert je namenjeno za samoinjiciranje s subkutano injicijo. Bolnik ali skrbnik morata biti poučena o pravilni tehniki dajanja zdravila Berinert.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravil Berinert s.c. je 60 i.e. na kg telesne mase dvakrat na teden (vsakih 3-4 dni).

Pediatrična populacija

Odmerjanje pri mladostnikih je enako kot pri odraslih.

Način uporabe

samo subkutano injiciranje

Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Priporočeno mesto za subkutano injiciranje zdravila Berinert je abdominalni predel. V kliničnih preskušanjih so zdravilo Berinert injicirali v eno samo mesto.

Rekonstituirano raztopino je treba dati s subkutano injekcijo s hitrostjo, ki jo bolnik prenaša.

4.3 Kontraindikacije

Posamezniki, pri katerih so se pojavile življenje ogrožajoče preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilakso na pripravke C1-INH ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Preobčutljivostne reakcije

Če se pojavijo hude alergijske reakcije, je treba z dajanjem zdravila Berinert takoj prenehati (npr. prekiniti injiciranje) in uvesti ustrezne zdravstvene ukrepe.

V primeru akutnega napada HAE je treba uvesti individualizirano zdravljenje.

Tromboembolični dogodki (TED)

Tromboza se je pojavila pri poskusih zdravljenja z velikimi odmerki intravenskega C1-INH za profilakso ali zdravljenje sindroma prepustnosti kapilar pred posegi na srcu z zunajtelesnim krvnim obtokom, med njimi ali po njih (neodobrena indikacija in odmerek). Pri priporočenih subkutanih odmerkih zaenkrat niso potrdili vzročne povezave med TED in uporabo koncentrata C1-INH.

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 virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (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).

Zdravilo Berinert 2000 vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Zdravilo Berinert 3000 vsebuje do 29 mg natrija na vialo, kar je enako 1,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča WHO in znaša 2 g.

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 je malo podatkov o uporabi humanega inhibitorja C1-esteraze med nosečnostjo, ki kažejo, da se tveganje ne poveča. Humani inhibitor C1-esteraze je fiziološka komponenta človeške plazme. Študije z zdravilom Berinert za razmnoževanje in razvoj toksičnosti pri živalih niso bile opravljene. Pri ljudeh ni pričakovati pojava neželenih učinkov na plodnost ali pre-ozirooma postnatalni razvoj.

V treh študijah, v katere je bilo vključenih 344 bolnikov, so zbrali podatke 36 žensk (50 nosečnosti). Noben neželeni učinek ni bil povezan z zdravljenjem s C1-INH pred nosečnostjo, med njo ali po njej in ženske so rodile zdrave otroke.

Dojenje

Ni podatkov o izločanju zdravila Berinert v materino mleko, vplivu na dojenega otroka ali učinkih na proizvodnjo mleka. Upoštevati je treba razvojne in zdravstvene koristi dojenja za otroka skupaj s klinično potrebo matere po zdravljenju z zdravilom Berinert in morebitnimi neželenimi učinki na dojenega otroka, povezanimi z zdravljenjem z zdravilom Berinert ali osnovnim stanjem matere.

Plodnost

Humani inhibitor C1-esteraze je fiziološka komponenta človeške plazme. Študije z zdravilom Berinert za razmnoževanje in razvoj toksičnosti pri živalih niso bile opravljene.

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

Neželeni učinki so bili zbrani iz študije 3001, ključne študije faze 3, izvedene pri bolnikih (n = 86) s HAE, ki so prejeli zdravilo Berinert subkutano. Primerni bolniki so lahko sodelovali tudi v odprti podaljšani študiji (študiji 3002) do 140 tednov (n = 126). Pogostnost neželenih učinkov temelji na dogodkih, povezanih z zdravilom Berinert. Stopnje pogostnosti so ocenili na posameznega bolnika in so opisane po naslednjih kategorijah:

Zelo pogosti:	≥1/10
Pogosti:	≥1/100 do <1/10
Občasni:	≥1/1.000 do <1/100
Redki:	≥1/10.000 do <1/1.000
Zelo redki:	<1/10.000

MedDRA podatkovna baza glede na organske sisteme	Neželeni učinki	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	nazofaringitis	zelo pogosti
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (preobčutljivost, pruritus, izpuščaj, urtikarija)	pogosti
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja ^a	zelo pogosti
^a Modrica na mestu injiciranja, hladnost na mestu injiciranja, izcedek na mestu injiciranja, eritem na mestu injiciranja, hematoma na mestu injiciranja, krvavitev na mestu injiciranja, zatrdlina na mestu injiciranja, edem na mestu injiciranja, bolečina na mestu injiciranja, pruritus na mestu injiciranja, izpuščaj na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, brazgotina na mestu injiciranja, oteklina na mestu injiciranja, urtikarija na mestu injiciranja, toplota na mestu injiciranja		

Pediatrična populacija

Varnostni profil zdravila Berinert so ovrednotili v podskupini enajstih bolnikov, starih od 8 do < 17 let, v obeh študijah (študija 3001, študija 3002), in je bil skladen s splošnimi rezultati študije varnosti.

Druge posebne skupine bolnikov

Starejša populacija

Varnostni profil zdravila Berinert so ovrednotili v podskupini desetih bolnikov, starih od 65 do 72 let, v obeh študijah (študija 3001, študija 3002), in je bil skladen s splošnimi rezultati študije varnosti.

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. Odmerki, ki ustrezajo do 117 i.e./kg s.c., so bili dani dvakrat tedensko v klinični študiji s fiksnim odmerkom in so jih bolniki dobro prenašali.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga krvna zdravila, zdravila za zdravljenje hereditarnega angioedema: 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.

Mehanizem delovanja

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.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Berinert za rutinsko profilakso za preprečevanje napadov dednega angioedema (HAE – *hereditary angioedema*) so dokazali v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani, navzkrižni študiji (študija 3001). V študiji so ocenjevali 90 oseb, odraslih in mladostnikov, s simptomatskim HAE tipa I ali II. Mediana (razpon) starosti preiskovancev je bila 40 (12 do 72) let; 60 preiskovancev je bilo ženskega, 30 pa moškega spola. Preiskovanci so bili randomizirani na prejemanje odmerka bodisi 60 i.e./kg bodisi 40 i.e./kg zdravila Berinert v enem 16-tedenskem obdobju zdravljenja ter na placebo v drugem 16-tedenskem obdobju zdravljenja. Bolniki so si zdravilo Berinert ali placebo subkutano samoinjicirali dvakrat na teden. Učinkovitost so ovrednotili v zadnjih 14 tednih vsakega obdobja zdravljenja. Primerni bolniki so lahko sodelovali tudi v odprti podaljšani študiji do 140 tednov (študija 3002). Približno polovica preiskovancev, vključenih v podaljšano študijo, je sodelovala v predhodni študiji 3001 (64/126, 50,8 %), kar je prispevalo k podobnostim med študijskimi populacijami.

Študija 3001:

Subkutano dajanje zdravila Berinert v odmerku 60 i.e./kg ali 40 i.e./kg dvakrat na teden je povzročilo pomembno razliko v časovno normaliziranem številu napadov HAE (pogostnost napadov) glede na placebo (Preglednica 1). Časovno normalizirano število napadov HAE pri preiskovancih, ki so prejeli odmerek 60 i.e./kg, je bilo 0,52 napadov na mesec v primerjavi s 4,03 napadi na mesec pri prejemanju placeba ($p < 0,001$). Časovno normalizirano število napadov HAE pri preiskovancih, ki so prejeli odmerek 40 i.e./kg, je bilo 1,19 napadov na mesec v primerjavi s 3,61 napadi na mesec pri prejemanju placeba ($p < 0,001$).

Preglednica 1. Časovno normalizirano število napadov HAE (število/mesec)

	60 i.e./kg zaporedja zdravljenja (N = 45)		40 i.e./kg zaporedja zdravljenja (N = 45)	
	ZDRAVILO	Placebo	ZDRAVILO	Placebo
n	43	42	43	44
srednja vrednost (SD)	0,5 (0,8)	4,0 (2,3)	1,2 (2,3)	3,6 (2,1)
min, maks	0,0, 3,1	0,6, 11,3	0,0, 12,5	0,0, 8,9
mediana	0,3	3,8	0,3	3,8
srednja vrednost LS (SE)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
95-odstotni IZ za srednjo vrednost LS*	(0,0, 1,0)	(3,5, 4,6)	(0,5, 1,9)	(3, 4,3)
Razlika v zdravljenju (pri istih osebah)	60 i.e./kg – placebo		40 i.e./kg – placebo	
srednja vrednost LS* (95-odstotni IZ)	-3,5 (-4,2, -2,8)		-2,4 (-3,4, -1,5)	
p-vrednost*	< 0,001		< 0,001	

IZ = interval zaupanja; HAE = dedni angioedem; N = število randomiziranih preiskovancev; n = število preiskovancev s podatki; LS = metoda najmanjših kvadratov (*least squares*).

* Iz mešanega modela.

Mediano (25.,75. percentil) odstotno zmanjšanje časovno normaliziranega števila napadov HAE v primerjavi s placebom je bilo 95 % (79, 100) pri odmerku zdravila Berinert 60 i.e./kg in 89 % (70, 100) pri odmerku zdravila Berinert 40 i.e./kg pri preiskovancih z ocenljivimi podatki v obeh obdobjih zdravljenja.

Odstotek preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje z zdravilom Berinert (95-odstotni IZ) in so dosegli ≥ 50 -odstotno zmanjšanje časovno normaliziranega števila napadov HAE v primerjavi s placebom, je bil 83 % (73 %, 90 %). Med preiskovanci, ki so prejeli odmerek 60 i.e./kg, se jih je na zdravljenje odzvalo 90 %, med preiskovanci, ki so prejeli odmerek 40 i.e./kg, pa 76 %.

71 % preiskovancev, ki so prejeli odmerek 60 i.e./kg, ter 53 % preiskovancev, ki so prejeli odmerek 40 i.e./kg, je imelo ≥ 1 napad HAE v obdobju 4 tednov pri prejemanju placeba, pri prejemanju zdravila Berinert pa < 1 napad HAE v obdobju 4 tednov.

Skupno 40 % preiskovancev, ki so prejeli odmerek 60 i.e./kg, in 38 % preiskovancev, ki so prejeli odmerek 40 i.e./kg, ni imelo napadov, mediana pogostnosti napadov HAE na mesec pa je bila 0,3 pri obeh odmerkih.

Zdravilo Berinert je v primerjavi s placebom povzročilo pomembno razliko v časovno normaliziranem številu uporab reševalnega zdravila (pogostnost uporabe reševalnega zdravila). Pri odmerku 60 i.e./kg je bila povprečna pogostnost uporabe reševalnega zdravila 0,3 uporabe/mesec, v primerjavi s 3,9 uporabami/mesec pri placebu. Pri odmerku 40 i.e./kg je bila povprečna pogostnost uporabe reševalnega zdravila 1,1 uporabe/mesec, v primerjavi s 5,6 uporabami/mesec pri placebu.

Študija 3002:

Dolgoročno varnost in učinkovitost zdravila Berinert za rutinsko profilakso za preprečevanje napadov HAE so dokazali v odprti, randomizirani študiji z vzporednimi skupinami. V študiji so ocenjevali 126 odraslih in pediatričnih preiskovancev s simptomatskim HAE tipa I ali II, med katerimi je bilo 64 bolnikov vključenih v študijo 3001, 62 bolnikov pa ni bilo vključenih v predhodno študijo. Mediana starost (razpon) preiskovancev je bila 41,0 (8-72) let. V študijo so bili vključeni bolniki s pogostnostjo napadov 4,3 napade/mesec v 3 mesecih pred vstopom v študijo. Zdravili so se v poprečju 1,5 let; 44 bolnikov (34,9 %) je bilo zdravilo izpostavljenih

več kot 2 leti. Povprečna funkcionalna aktivnost C1-INH v stanju dinamičnega ravnovesja se je zvišala na 52,0 % pri odmerku 40 i.e./kg oziroma na 66,6 % pri odmerku 60 i.e./kg. Incidenca neželenih učinkov je bila majhna in podobna v obeh odmernih skupinah (11,3 dogodkov/bolnikov-let pri odmerku 40 i.e./kg oziroma 8,5 dogodkov/bolnikov-let pri odmerku 60 i.e./kg).

Povprečno (SD) časovno normalizirano število napadov HAE je bilo 0,45 (0,737) napadov na mesec pri odmerku 40 i.e./kg in 0,45 (0,858) napadov na mesec pri odmerku 60 i.e./kg.

Odstotek preiskovancev, ki so se odzvali na zdravljenje (95-odstotni IZ) z ≥ 50 -odstotnim zmanjšanjem časovno normaliziranega števila napadov HAE pri prejemanju zdravila Berinert glede na časovno normalizirano število napadov HAE, uporabljeno kot kriterij za udeležbo v študiji 3002, je bil 93,5 % (84,6 %, 97,5 %) v skupini, ki je prejela odmerek 40 i.e./kg, in 91,7 % (81,9 %, 96,4 %) v skupini, ki je prejela odmerek 60 i.e./kg.

Odstotek preiskovancev s pogostnostjo časovno normaliziranih napadov HAE < 1 napad HAE v obdobju 4 tednov je bil 79,4 % pri odmerku 40 i.e./kg in 85,7 % pri odmerku 60 i.e./kg.

Odstotek preiskovancev, ki niso imeli napadov HAE, je bil 34,9 % v skupini, ki je prejela odmerek 40 i.e./kg, v skupini, ki je prejela 60 i.e./kg, pa 44,4 % (ves čas trajanja študije z največjim trajanjem izpostavljenosti $> 2,5$ let). Od 23 bolnikov, ki so prejeli odmerek 60 i.e./kg več kot 2 leti, jih 19 (83 %) v obdobju od 25. do 30. meseca zdravljenja ni imelo napadov.

Povprečno časovno normalizirano število uporab reševalnega zdravila je bilo 0,26 (0,572) uporabe/mesec pri odmerku 40 i.e./kg in 0,31 (0,804) uporabe/na mesec pri odmerku 60 i.e./kg.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Berinert so ocenjevali v podskupini 11 bolnikov, starih 8 do < 17 let, v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom primerjanem, navzkrižnem preskušanju za rutinsko profilakso (študija 3001) in v randomizirani, odprti, z učinkovino primerjani študiji (študija 3002). Rezultati analize podskupine po starosti so bili skladni s splošnimi rezultati študije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetične lastnosti zdravila Berinert za subkutano uporabo so ocenjevali predvsem s pomočjo populacijske analize združenih skupin farmakokinetičnih podatkov, zbranih iz 3 kliničnih preskušanj na zdravih preskušancih in bolnikih s HAE.

Absorpcija

Po subkutanem odmerjanju dvakrat na teden se zdravilo Berinert počasi absorbira, z mediano (95 % IZ) časa do največjih koncentracij (t_{max}) približno 59 ur (23; 134 ur). Na podlagi mediane (95 % IZ) vrednosti navideznega razpolovnega časa v plazmi 69 ur (24; 250 ur) se stanje dinamičnega ravnovesja za C1-INH pričakuje v 3 tednih od odmerjanja. Po dajanju subkutanega odmerka zdravila Berinert 60 i.e./kg dvakrat na teden se pričakuje, da bo srednja vrednost (95 % IZ) najnižjih plazemskih ravni v stanju dinamičnega ravnovesja funkcionalnega C1-INH 48 % (25,1; 102 %). Srednja vrednost (95 % IZ) relativne biološke uporabnosti (F) zdravila Berinert po subkutanem dajanju je bila ocenjena na približno 43 % (35,2; 50,2 %).

Porazdelitev in izločanje

Srednja vrednost (95 % CI) očistka pri populacijski analizi in navidezni volumen porazdelitve zdravila Berinert sta bila ocenjena na približno 83 ml/uro (72,7; 94,2 ml/uro) in 4,33 l (3,51; 5,15 l). Izkazalo se je, da je očistek C1-INH pozitivno koreliral s skupno telesno težo.

Farmakokinetika subkutano uporabljenega zdravila Berinert v stanju dinamičnega ravnovesja se je izkazala kot neodvisna od odmerka v razponu 20-80 i.e./kg pri osebah s HAE.

Študije za oceno farmakokinetike C1 INH pri specifičnih populacijah bolnikov, glede na spol, raso, starost ali prisotnost ledvične ali jetrne okvare, niso bile izvedene. V populacijski analizi, s katero so vrednotili starost bolnikov (8 do 72 let), niso opazili, da bi starost pomembno vplivala na farmakokinetiko C1-INH.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti po enkratnem in pri ponavljajočih odmerkih, lokalne tolerabilnosti in trombogenosti po intravenski in/ali subkutani uporabi ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Študij o kancerogenosti in škodljivemu vplivu na sposobnost razmnoževanja niso izvedli.

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.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

Po rekonstituciji so dokazali fizikalno-kemijsko stabilnost za 48 ur pri sobni temperaturi (do največ 30 °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 presegati 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 ovojnjina:

Berinert 2000: Prašek (2000 i.e.) v viali (steklo tipa II), zaprti z zamaškom (iz bromobutilne gume), modrim pokrovčkom (aluminijast) in sivo zaščitno zaporko (plastična).

4 ml vehikla v viali (steklo tipa I), zaprti z zamaškom (iz klorobutilne ali bromobutilne gume), modrim pokrovčkom (aluminijast) in sivo zaščitno

zaporko (plastična).

Berinert 3000: Prašek (3000 i.e.) v viali (steklo tipa II), zaprti z zamaškom (iz bromobutilne gume), modrim pokrovčkom (aluminijast) in zaščitno zaporko (plastična) v barvi limone.

5,6 ml vehikla v viali (steklo tipa I), zaprti z zamaškom (iz klorobutilne ali bromobutilne gume), modrim pokrovčkom (aluminijast) in zaščitno zaporko (plastična) v barvi limete.

Pakiranja:

Škatla vsebuje:

1 viala s praškom

1 viala z vehiklom (Berinert 2000: 4 ml, Berinert 3000: 5,6 ml)

1 priprava za prenos s filtrom 20/20

Set za dajanje (notranja škatla):

1 injekcijska brizga za enkratno uporabo (Berinert 2000: 5 ml, Berinert 3000: 10 ml)

1 podkožna igla

1 set za subkutano injiciranje (metuljček)

2 alkoholni blazinici

1 nesterilen obliž

Večkratno pakiranje po 5 x 2000 i.e. in 20 x 2000 i.e.

Večkratno pakiranje po 5 x 3000 i.e. in 20 x 3000 i.e.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

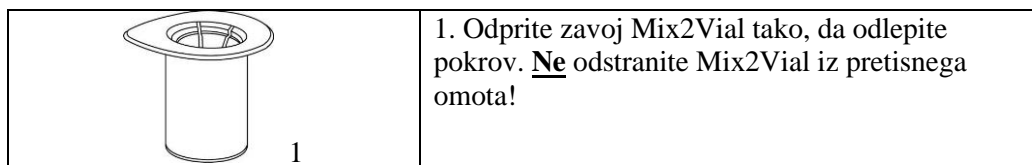
Način uporabe

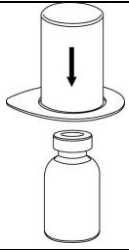




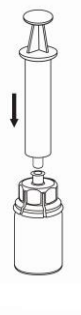
Splošna navodila

- Rekonstituirana raztopina zdravila Berinert mora biti brezbarvna in bistra do rahlo motna (opalescentna).
- 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.

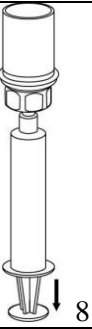

Rekonstitucija

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



 <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 v nasprotno smer urinega kazalca 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 s privijanjem v smeri urinega kazalca. 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 z odvijanjem v nasprotni smeri urinega kazalca.</p>

Dajanje

Zdravilo se lahko daje s pomočjo hipodermične igle ali seta za subkutano infundiranje.

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/09/00267/003-008

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

22. 12. 2021