

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Berinert 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

Berinert 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: inhibitor C1-esteraze, ljudski, (iz ljudske plazme) supkutani (s.c.)

Berinert 2000 sadrži 2000 IU po bočici za injekciju.

Berinert 3000 sadrži 3000 IU po bočici za injekciju.

Potentnost ljudskog inhibitora C1-esteraze izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), u skladu s trenutačno važećim standardom Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za lijekove koji sadrže inhibitor C1-esteraze.

Berinert 2000 sadrži 500 IU/ml ljudskog inhibitora C1-esteraze nakon rekonstitucije s 4 ml vode za injekcije.

Berinert 3000 sadrži 500 IU/ml ljudskog inhibitora C1-esteraze nakon rekonstitucije s 5,6 ml vode za injekcije.

Ukupni sadržaj proteina u rekonstituiranoj otopini je 65 mg/ml.

#### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

#### *Berinert 2000*

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

#### *Berinert 3000*

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli prašak.

Bistro, bezbojno otapalo.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Berinert za supkutanu injekciju indiciran je za prevenciju rekurentnih napadaja hereditarnog angioedema (HAE) u adolescenata i odraslih s nedostatkom inhibitora C1-esteraze.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

Berinert je namijenjen za samoprimjenu supkutanom injekcijom. Bolesnik ili skrbnik treba proći odgovarajuću obuku za primjenu lijeka Berinert.

## Doziranje

Preporučena doza lijeka Berinert supkutano je 60 IU/kg tjelesne težine dvaput tjedno (svaka 3 – 4 dana).

### *Pedijatrijska populacija*

Doziranje u adolescenata isto je kao u odraslih.

## Način primjene

Isključivo supkutanom injekcijom.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Preporučeno mjesto primjene za supkutanu injekciju lijeka Berinert je u područje abdomena. U kliničkim ispitivanjima, Berinert se primjenjivao na jednom mjestom.

Rekonstituirani pripravak treba primijeniti supkutanom injekcijom pri brzini podnošljivoj za bolesnika.

## **4.3 Kontraindikacije**

Osobe koje su imale po život opasne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksu, na pripravke s inhibitorom C1 ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Reakcije preosjetljivosti

U slučaju pojave teških alergijskih reakcija, potrebno je prekinuti primjenu lijeka Berinert (npr. prekinuti injekciju) i započeti odgovarajuće liječenje.

U slučaju akutnog napadaja HAE-a, potrebno je započeti individualizirano liječenje.

### Tromboembolijski događaji

Tromboza se može javiti pri pokušajima IV terapije visokim dozama inhibitora C1 za profilaksu ili liječenje sindroma kapilarnog curenja (CLS) prije, za vrijeme ili nakon kardioloških zahvata uz upotrebu stroja za izvantjelesni krvotok (neodobrena indikacija i doziranje). Pri preporučenim SC dozama, uzročno-posljedična veza između tromboembolijskih događaja i uporabe koncentrata inhibitora C1 nije utvrđena.

### Zaštita od prijenosa virusa

Standardne mjere za sprečavanje infekcija koje nastaju zbog primjene lijekova pripremljenih od ljudske krvi ili plazme uključuju odabir darivatelja, probir krvi pojedinog darivatelja i prikupljene plazme na određene biljege infekcije i uključivanje koraka za učinkovitu inaktivaciju/uklanjanje virusa tijekom proizvodnje. Usprkos tome, kad se primjenjuju lijekovi pripremljeni od ljudske krvi ili plazme, mogućnost prijenosa infektivnih uzročnika ne može se potpuno isključiti. To se također odnosi na nepoznate ili novonastale viruse i druge patogene.

Mjere koje se poduzimaju smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV) te za viruse bez ovojnice HAV i parvovirus B19.

Odgovarajuće cijepljenje (hepatitis A i B) potrebno je razmotriti u bolesnika koji redovito/ opetovano primaju lijekove pripremljene od ljudske plazme.

Berinert 2000 IU sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Berinert 3000 IU sadrži do 29 mg natrija po bočici, što odgovara 1,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

#### 4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

##### Trudnoća

Ograničeni podaci upućuju na to da uporaba ljudskog inhibitora C1-esteraze ne predstavlja povećan rizik u trudnoći. Ljudski inhibitor C1-esteraze je fiziološka komponenta ljudske plazme. Zbog toga nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti u životinja. Ne očekuju se nuspojave povezane s plodnosti, prenatalnim i postnatalnim razvojem u ljudi.

U tri ispitivanja, koja su uključivala 344 bolesnika, prikupljeni su podaci od 36 žena (50 trudnoća), pri čemu nije bilo štetnih događaja povezanih s liječenjem inhibitorom C1 prije, tijekom ili nakon trudnoće, a žene su rodile zdrave bebe.

##### Dojenje

Nema informacija o izlučivanju lijeka Berinert u majčino mlijeko, učinka na dojenčad ili učinka na proizvodnju mlijeka. Potrebno je razmotriti koristi dojenja za razvoj i zdravlje djeteta zajedno s kliničkom potrebom majke za uzimanjem lijeka Berinert i mogućim štetnim učincima po dojenče od lijeka Berinert ili podležeće bolesti majke.

##### Plodnost

Ljudski inhibitor C1-esteraze je fiziološka komponenta ljudske plazme. Zbog toga nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti u životinja.

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Berinert ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

Nuspojave su prikupljene iz Ispitivanja 3001, pivotalnog ispitivanja faze 3 u bolesnika (n = 86) s HAE-om koji su primili Berinert supkutano. Prikadni bolesnici također su mogli sudjelovati u otvorenom produžetku ispitivanja (Ispitivanje 3002) u trajanju do 140 tjedana (n = 126). Učestalost nuspojava temelji se na događajima povezanim s lijekom Berinert, a procjenjuje se na temelju svakog bolesnika i kategorizira kao:

Vrlo često	( $\geq 1/10$ )
Često	( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )
Manje često	( $\geq 1/1000$ i $< 1/100$ )
Rijetko	( $\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$ )
Vrlo rijetko	( $< 1/10\ 000$ )

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Nazofaringitis	Vrlo često

Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost (preosjetljivost, svrbež, osip i koprivnjača)	Često
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Reakcije na mjestu injekcije <sup>a</sup>	Vrlo često
<sup>a</sup> Stvaranje modrica na mjestu injekcije, hladnoća na mjestu injekcije, iscjedak na mjestu injekcije, eritem na mjestu injekcije, hematoma na mjestu injekcije, krvarenje na mjestu injekcije, induracija na mjestu injekcije, edem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije, svrbež na mjestu injekcije, osip na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, ožiljak na mjestu injekcije, oticanje na mjestu injekcije, koprivnjača na mjestu injekcije, toplina na mjestu injekcije.		

#### Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil lijeka Berinert procijenjen je u podskupini od jedanaest bolesnika, u dobi od 8 do < 17 godina, u oba ispitivanja (Ispitivanje 3001, Ispitivanje 3002) i bio je konzistentan s ukupnim rezultatima ispitivanja.

#### Ostale posebne populacije

##### *Stariji bolesnici*

Sigurnosni profil lijeka Berinert procijenjen je u podskupini od deset bolesnika, u dobi od 65 do 72 godine, u oba ispitivanja (Ispitivanje 3001, Ispitivanje 3002) i bio je konzistentan s ukupnim rezultatima ispitivanja.

Za sigurnost s obzirom na infektivne uzročnike, vidjeti dio 4.4.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja. Doze koje odgovaraju do 117 IU/kg SC primijenjene su dvaput tjedno u kliničkom ispitivanju fiksne doze i dobro su se podnosile.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostale hematološke tvari, lijekovi koji se primjenjuju kod hereditarnog angioedema: inhibitor C1, dobiven iz plazme  
ATK oznaka: B06AC01

Inhibitor C1-esteraze je plazmatski glikoprotein molekulske težine 105 kD s udjelom ugljikohidrata od 40 %. Njegova koncentracija u ljudskoj plazmi iznosi približno 240 mg/l. Osim u ljudskoj plazmi, inhibitor C1-esteraze također je prisutan u placenti, stanicama jetre, monocitima i trombocitima.

Inhibitor C1-esteraze pripada sustavu inhibitora serinske proteaze (serpina) ljudske plazme poput ostalih proteina kao što su antitrombin III, alfa-2-antiplazmin, alfa-1-antitripsin i drugi.

### Mehanizam djelovanja

U fiziološkim uvjetima, inhibitor C1-esteraze blokira klasične putove sustava komplemenata inaktivacijom enzimski aktivnih sastavnica C1s i C1r. Aktivan enzim stvara kompleks s inhibitorom u stehiometriji od 1 : 1.

Nadalje, inhibitor C1-esteraze predstavlja najvažniji inhibitor kontaktne aktivacije koagulacije tako što inhibira faktor XIIIa i njegove fragmente. Osim toga, služi (uz alfa-2 makroglobulin) kao glavni inhibitor plazmatskog kalikreina.

Terapijski učinak lijeka Berinert u liječenju hereditarnog angioedema induciran je supstitucijom nedostatka aktivnosti inhibitora C1-esteraze.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost lijeka Berinert za rutinsku profilaksu u svrhu sprečavanja napadaja HAE-a dokazana je u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, ukriženom ispitivanju (Ispitivanje 3001). Ispitivanje je procijenilo 90 odraslih i adolescenata sa simptomatskim HAE-om tipa I ili II. Medijan (raspon) dobi ispitanika bio je 40 (12 do 72) godina; bilo je uključeno 60 ispitanica i 30 ispitanika. Ispitanici su randomizirani za primanje 60 IU/kg ili 40 IU/kg lijeka Berinert u jednom 16-tjednom razdoblju liječenja i placebo u drugom 16-tjednom razdoblju liječenja. Bolesnici su samostalno primjenjivali Berinert ili placebo supkutano dvaput tjedno. Djelotvornost je procijenjena za posljednjih 14 tjedana svakog razdoblja liječenja. Prikadni bolesnici također su mogli sudjelovati u otvorenom produžetku ispitivanja u trajanju do 140 tjedana (Ispitivanje 3002). Približno polovina ispitanika uključenih u produžetak ispitivanja sudjelovala je u Ispitivanju 3001 (64/126; 50,8 %), što je doprinijelo sličnostima između ispitivačkih populacija.

#### *Ispitivanje 3001*

SC doze od 60 IU/kg ili 40 IU/kg lijeka Berinert dvaput tjedno rezultirale su značajnom razlikom u vremenski normaliziranom broju napadaja HAE-a (stopa napadaja) u odnosu na placebo (Tablica 1). Vremenski normaliziran broj napadaja HAE-a u ispitanika doziranih s 60 IU/kg bio je 0,52 napadaja mjesečno u usporedbi s 4,03 napadaja mjesečno za vrijeme primanja placeba ( $p < 0,001$ ). Vremenski normaliziran broj napadaja HAE-a u ispitanika doziranih s 40 IU/kg bio je 1,19 napadaja mjesečno u usporedbi s 3,61 napadajem mjesečno za vrijeme primanja placeba ( $p < 0,001$ ).

**Tablica 1. Vremenski normaliziran broj napadaja HAE-a (broj/mjesec)**

	60 IU/kg Sekvence liječenja (N = 45)		40 IU/kg Sekvence liječenja (N = 45)	
	LIJEK	Placebo	LIJEK	Placebo
n	43	42	43	44
Srednja vrijednost (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
Medijan	0,3	3,8	0,3	3,8
Srednji LS (SE)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
95 % CI za srednji LS*	(0,0; 1,0)	(3,5; 4,6)	(0,5; 1,9)	(3,0; 4,3)
<b>Razlika u liječenju (intraindividualna)</b>	<b>60 IU/kg – Placebo</b>		<b>40 IU/kg – Placebo</b>	
Srednji LS* (95 % CI)	-3,5 (-4,2; -2,8)		-2,4 (-3,4; -1,5)	
p-vrijednost*	< 0,001		< 0,001	

CI = interval pouzdanosti; HAE = hereditarni angioedem; N = broj randomiziranih ispitanika; n = broj ispitanika s podacima; LS = najmanji kvadrati.

\* Iz miješanog modela.

Medijan (25., 75. percentil) postotka smanjenja u vremenski normaliziranom broju napadaja HAE-a u odnosu na placebo bio je 95 % (79, 100) na terapiji lijekom Berinert u dozi od 60 IU/kg i 89 % (70, 100) u dozi od 40 IU/kg među ispitanicima s procjenjivim podacima u oba razdoblja liječenja.

Postotak bolesnika s odgovorom (95 % CI) sa smanjenjem  $\geq 50$  % u vremenski normaliziranom broju napadaja HAE-a na terapiji lijekom Berinert u odnosu na placebo bio je 83 % (73 %, 90 %). Devedeset posto (90 %) ispitanika na terapiji lijekom Berinert u dozi od 60 IU/kg odgovorilo je na liječenje, dok je 76 % ispitanika na terapiji lijekom Berinert u dozi od 40 IU/kg odgovorilo na liječenje.

Sedamdesetjedan posto (71 %) ispitanika koji su primali lijek Berinert u dozi od 60 IU/kg i 53 % ispitanika koji su primali lijek Berinert u dozi od 40 IU/kg imalo je  $\geq 1$  napadaj HAE-a po 4-tjednom razdoblju na terapiji placebom i  $< 1$  napadaja HAE-a po 4-tjednom razdoblju na terapiji lijekom Berinert.

Ukupno je 40 % ispitanika koji su primali lijek Berinert u dozi od 60 IU/kg i 38 % ispitanika koji su primali lijek Berinert u dozi od 40 IU/kg bilo bez napadaja, dok je medijan mjesečne stope napadaja HAE-a bio 0,3 pri obje doze.

Berinert je rezultirao značajnom razlikom u vremenski normaliziranom broju uporabe lijeka za hitno ublažavanje simptoma (stopa uporabe lijeka za hitno ublažavanje simptoma) u odnosu na placebo. Doza od 60 IU/kg rezultirala je srednjom stopom uporabe lijeka za hitno ublažavanje simptoma od 0,3 uporaba mjesečno, u usporedbi s 3,9 uporaba mjesečno s placebom. Doza od 40 IU/kg rezultirala je srednjom stopom uporabe lijeka za hitno ublažavanje simptoma od 1,1 uporaba mjesečno, u usporedbi s 5,6 uporaba mjesečno s placebom.

#### *Ispitivanje 3002*

Dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka Berinert za rutinsku profilaksu u svrhu sprečavanja napadaja HAE-a dokazana je u otvorenom, randomiziranom ispitivanju na dvije usporedne skupine. Ispitivanje je procijenilo 126 odraslih i pedijatrijskih ispitanika sa simptomatskim HAE-om tipa I ili II, od kojih je njih 64 bilo prethodno uključeno u Ispitivanje 3001, a 62 nije. Medijan (raspon) dobi ispitanika bio je 41,0 (8 – 72) godina. Bolesnici s mjesečnom stopom napadaja od 4,3 u 3 mjeseca prije ulaska u ispitivanje uključeni su i liječeni u prosjeku 1,5 godina; 44 bolesnika (34,9 %) imalo je izloženost višu od 2 godine. Srednja funkcionalna aktivnost inhibitora C1 u stabilnom stanju povećala se na 52,0 % uz 40 IU/kg i 66,6 % uz 60 IU/kg. Incidencija štetnih događaja bila je niska i slična u obje dozne skupine (11,3 i 8,5 događaja po bolesnik-godini za 40 IU/kg odnosno 60 IU/kg). Srednji (SD) vremenski normaliziran broj napadaja HAE-a bio je 0,45 (0,737) napadaja mjesečno za 40 IU i 0,45 (0,858) napadaja mjesečno za 60 IU.

Postotak bolesnika s odgovorom (95 % CI) sa smanjenjem  $\geq 50$  % u vremenski normaliziranom broju napadaja HAE-a na terapiji lijekom Berinert u odnosu na vremenski normaliziran broj napadaja HAE-a korišten kod kvalificiranja za sudjelovanje u Ispitivanju 3002 bio je 93,5 % (84,6 %, 97,5 %) u skupini liječenoj s 40 IU/kg i 91,7 % (81,9 %, 96,4 %) u skupini liječenoj s 60 IU/kg.

Postotak ispitanika s vremenski normaliziranim brojem napadaja HAE-a učestalosti  $< 1$  napadaja HAE-a po 4-tjednom razdoblju bio je 79,4 % za 40 IU/kg i 85,7 % za 60 IU/kg.

Postotak ispitanika bez napadaja HAE-a bio je 34,9 % za 40 IU/kg i 44,4 % za 60 IU/kg (za vrijeme trajanja ispitivanja s maksimalnim razdobljem izloženosti od  $> 2,5$  godina). Od 23 bolesnika koji su primali 60 IU/kg više od 2 godine, 19 (83 %) njih bilo je bez napadaja tijekom 25. do 30. mjeseca liječenja.

Srednji vremenski normaliziran broj uporabe lijeka za hitno ublažavanje simptoma bio je 0,26 (0,572) uporaba mjesečno za 40 IU/kg i 0,31 (0,804) uporaba mjesečno za 60 IU/kg.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost lijeka Berinert procijenjena je u podskupini od 11 bolesnika u dobi od 8 do < 17 godina, u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, ukriženom ispitivanju rutinske profilakse (Ispitivanje 3001) i randomiziranom, otvorenom, aktivno kontroliranom ispitivanju (Ispitivanje 3002). Rezultati analize podskupina prema dobi bili su konzistentni s ukupnim rezultatima ispitivanja.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetička svojstva lijeka Berinert primijenjenog supkutano prvenstveno su opisana pomoću populacijskih farmakokinetičkih metoda primijenjenih na zbirnim podacima iz tri klinička ispitivanja u zdravih ispitanika i bolesnika s HAE-om.

### Apsorpcija

Nakon supkutanog doziranja dvaput tjedno, Berinert se sporo apsorbira, sa srednjim (95 % CI) vremenom do vršne koncentracije ( $t_{max}$ ) od približno 59 sati (23, 134 sata). Na temelju medijana (95 % CI) prividnog poluvijeka u plazmi od 69 sati (24, 250 sati), stabilno stanje za inhibitor C1 očekuje se u roku od 3 tjedna od doziranja. Srednje (95 % CI) najniže stabilno stanje funkcionalnog inhibitora C1 od 48 % (25,1; 102 %) očekuje se nakon SC primjene 60 IU/kg lijeka Berinert dvaput tjedno. Srednja (95 % CI) relativna bioraspodjeljivost (F) lijeka Berinert nakon SC primjene procijenjena je na približno 43 % (35,2; 50,2 %).

### Distribucija i eliminacija

Srednji populacijski (95 % CI) klirens i prividni volumen distribucije lijeka Berinert procijenjeni su na približno 83 mL/sat (72,7; 94,2 mL/sat) i 4,33 L (3,51; 5,15 L). Utvrdilo se da klirens inhibitora C1 pozitivno korelira s ukupnom tjelesnom težinom. Utvrdilo se da je farmakokinetika stabilnog stanja za lijek Berinert primijenjen supkutano neovisna o dozi između 20 – 80 IU/kg u ispitanika s HAE-om.

Nisu provedena ispitivanja za procjenu farmakokinetike inhibitora C1 u specifičnim populacijama bolesnika stratificiranim prema spolu, rasi, dobi ili prisutnosti bubrežnog ili jetrenog oštećenja. Utvrdilo se da populacijska analiza, s procjenom dobi (8 do 72 godine), ne utječe na farmakokinetiku inhibitora C1.

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci nakon intravenozne i/ili supkutane primjene ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jedne i ponovljenih doza, lokalne podnošljivosti i trombogenosti.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

*Prašak*

glicin

natrijev klorid

natrijev citrat

*Otapalo*

voda za injekcije



## 6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima i otapalima.

## 6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

Nakon rekonstitucije, fizikalno-kemijska stabilnost lijeka dokazana je tijekom 48 sati pri sobnoj temperaturi (maks. 30 °C). S mikrobiološkog stajališta i zbog činjenice da Berinert ne sadrži konzervanse, rekonstituirani lijek potrebno je odmah upotrijebiti. Ako se lijek ne upotrijebi odmah, čuvanje ne smije biti dulje od 8 sati pri sobnoj temperaturi. Rekonstituirani lijek treba se čuvati samo u **bočici**.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

### Unutarnji spremnici

Berinert 2000: Prašak (2000 IU) u bočici (staklo tipa II) s čepom (brombutil guma), plavim zatvaračem (aluminij) i sivom „flip-off“ kapičom (plastika).

4 ml of otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (klorbutil ili brombutil guma), plavim zatvaračem (aluminij) i sivom „flip-off“ kapičom (plastika).

Berinert 3000: Prašak (3000 IU) u bočici (staklo tipa II) s čepom (brombutil guma), plavim zatvaračem (aluminij) i boje limuna „flip-off“ kapičom (plastika).

5,6 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (klorbutil ili brombutil guma), plavim zatvaračem (aluminij) i „flip-off“ kapičom (plastika) boje limete.

### Pakiranje:

Jedna kutija sadrži:

1 bočicu s praškom

1 bočicu s otapalom (Berinert 2000: 4 ml, Berinert 3000: 5,6 ml)

1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

Set za primjenu (unutarnja kutija):

1 štrcaljka za jednokratnu uporabu (Berinert 2000: 5 ml, Berinert 3000: 10 ml)

1 igla za supkutanu primjenu

1 set za supkutanu injekciju

2 tupfera natopljena alkoholom

1 flaster

Višestruka pakiranja s 5 × 2000 IU i 20 × 2000 IU.

Višestruka pakiranja s 5 × 3000 IU i 20 × 3000 IU.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.



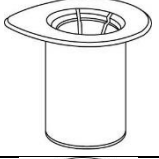
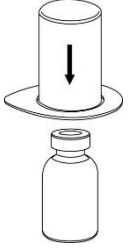

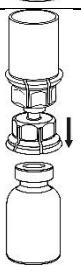
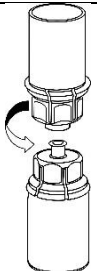

## Način primjene

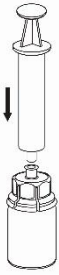
### Opće upute

- Rekonstituirana otopina lijeka Berinert mora biti bezbojna i bistra do blago opalescentna.
- Nakon filtriranja/izvlačenja lijeka (vidjeti u nastavku), rekonstituirani lijek treba prije primjene vizualno pregledati zbog čestica i promjene boje.
- Nemojte upotrebljavati otopine koje su zamućene ili imaju talog.
- Rekonstitucija i izvlačenje lijeka moraju se provesti u aseptičnim uvjetima. Upotrijebite štrcaljku koja se isporučuje s lijekom.

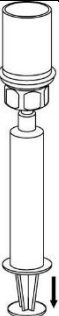

### Rekonstitucija

Zagrijte otapalo na sobnu temperaturu. Vodite računa o tome da uklonite „flip-off“ kapice s bočice s lijekom i bočice s otapalom i da dezinficirate čepove antiseptičnom otopinom te pričekajte da se osuše prije otvaranja Mix2Vial pakiranja.

 1	1. Otvorite Mix2Vial pakiranje odljepljivanjem poklopca. <b>Nemojte</b> vaditi Mix2Vial iz blister pakiranja!
 2	2. Postavite bočicu s otapalom na ravnu, čistu površinu i čvrsto je primite. Uzmite Mix2Vial zajedno s blister pakiranjem i gurnite šiljak plavog nastavka <b>ravno dolje</b> kroz čep bočice s otapalom.
 3	3. Pažljivo uklonite blister pakiranje s Mix2Vial seta držeći ga za rub i povlačeći <b>okomito</b> prema gore. Pobrinite se da povlačite samo blister pakiranje, a ne i Mix2Vial set.
 4	4. Postavite bočicu s lijekom na ravnu i čvrstu površinu. Okrenite bočicu s otapalom s priključenim Mix2Vial setom naopako i gurnite šiljak prozirnog nastavka <b>ravno dolje</b> kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski poteći u bočicu s lijekom.
 5	5. Jednom rukom primite dio Mix2Vial seta s lijekom, a drugom rukom primite dio s otapalom i pažljivim odvrtnjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu razdvojite sustavna dva dijela. Bacite bočicu s otapalom s pričvršćenim plavim Mix2Vial nastavkom.
 6	6. Nježno okrećite bočicu s lijekom s pričvršćenim prozirnim nastavkom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte je tresti.

 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Uvucite zrak u praznu, sterilnu štrcaljku. Upotrijebite štrcaljku koja se isporučuje s lijekom. Držeći bočicu s lijekom uspravno, spojite štrcaljku na Luer-Lock spoj Mix2Vial seta zakretanjem u smjeru kazaljke na satu. Istisnite zrak u bočicu s lijekom.</p>
--	---

### *Uvlačenje i primjena*

 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>8. Držeći klip štrcaljke pritisnutim, okrenite sustav naopako i izvucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa prema unatrag.</p>
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>9. Nakon što ste prenijeli otopinu u štrcaljku, čvrsto primite tijelo štrcaljke (držeći klip štrcaljke usmjerenim prema dolje) i odvojite prozirni Mix2Vial nastavak od štrcaljke odvijanjem u smjeru suprotnom od kazaljke na satu.</p>

### *Primjena*

Lijek se može primijeniti pomoću igle za supkutanu injekciju ili seta za supkutanu injekciju.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Berinert 2000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju: HR-H-917245852  
Berinert 3000 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju: HR-H-323302356

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

01. lipnja 2021./ 04. veljače 2022.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

04.02.2022.