

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Berinert 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju / infuziju

Berinert 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: inhibitor C1-esteraze, ljudski (iz ljudske plazme)

Berinert 500 sadrži 500 IU po bočici za injekciju.

Berinert 1500 sadrži 1500 IU po bočici za injekciju.

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

Berinert 500 sadrži 50 IU/ml ljudskog inhibitora C1-esteraze nakon rekonstitucije s 10 ml vode za injekcije.

Berinert 1500 sadrži 500 IU/ml ljudskog inhibitora C1-esteraze nakon rekonstitucije s 3 ml vode za injekcije.

Ukupni sadržaj proteina u rekonstituiranoj otopini od 500 IU je 6,5 mg/ml.

Ukupni sadržaj proteina u rekonstituiranoj otopini od 1500 IU 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 500

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju / infuziju.

Berinert 1500

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli prašak.

Bistro, bezbojno otapalo.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hereditarni angioedem tipa I i II (HAE).

Liječenje i prevencija akutnih epizoda prije zahvata.

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju je potrebno započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s nedostatkom inhibitora C1-esteraze.

Doziranje

Odrasli

Liječenje akutnih napadaja angioedema

20 IU po kilogramu tjelesne težine (20 IU/kg TT).

Prevenција napadaja angioedema prije zahvata

1000 IU unutar 6 sati prije medicinskog, zubarskog ili kirurškog zahvata.

Pedijatrijska populacija

Liječenje akutnih napadaja angioedema

20 IU po kilogramu tjelesne težine (20 IU/kg TT).

Prevenција napadaja angioedema prije zahvata

15 do 30 IU po kilogramu tjelesne težine (15 – 30 IU/kg TT) unutar 6 sati prije medicinskog, zubarskog ili kirurškog zahvata. Dozu je potrebno prilagoditi ovisno o kliničkim okolnostima (npr. vrsta zahvata i težina bolesti).

Način primjene

Berinert je potrebno rekonstituirati kako je opisano u dijelu 6.6. Rekonstituirana otopina za

- Berinert 500 mora biti bezbojna i bistra.
- Berinert 1500 mora biti bezbojna i bistra do blago opalescentna.

Otopinu je potrebno primijeniti sporom intravenskom injekcijom. Berinert 500 se također može primijeniti kao infuzija (4 ml/minuti).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U bolesnika s poznatom sklonosti alergijama, profilaktički se mogu primijeniti antihistaminici i kortikosteroidi.

Ako nastupe alergijske reakcije ili reakcije anafilaktičkog tipa, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Berinert (npr. prekinuti injekciju ili infuziju) i uvesti odgovarajuće liječenje. Terapijske mjere ovise o prirodi i težini nuspojava. Potrebno je slijediti važeće medicinske standarde za liječenje šoka.

Bolesnike s edemom larinksa treba pažljivo pratiti uz hitno liječenje na raspolaganju.

Primjena lijeka Berinert izvan odobrenih indikacija ili za liječenje sindroma kapilarnog curenja (engl. *capillary leak syndrome*, CLS) ne preporučuje se (vidjeti dio 4.8 Nuspojave).

Berinert 500 IU sadrži do 49 mg natrija po bočici, što odgovara 2,5% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Berinert 1500 IU sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Liječenje kod kuće i samoprimjena

Postoje ograničeni podaci o primjeni ovog lijeka kod kuće i o njegovoj samoprimjeni. Mogući rizici povezani s liječenjem kod kuće odnose se kako na samu primjenu, tako i na zbrinjavanje nuspojava, osobito preosjetljivosti. Odluku da se pojedini bolesnik liječi kod kuće treba donijeti nadležni liječnik, koji treba osigurati odgovarajuću obuku bolesnika i povremeno provjeravati tehniku primjene.

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 HIV, HBV i 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.

Osobito se preporučuje svaki put kad se Berinert primjenjuje bolesniku zapisati naziv i broj serije lijeka kako bi se osigurala poveznica između bolesnika i serije lijeka.

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 lijeka Berinert ne predstavlja povećan rizik u trudnoći. Berinert 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.

Berinert se stoga smije davati trudnicama samo ako postoji jasna indikacija.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se Berinert u majčino mlijeko. Međutim, zbog velike molekulske težine, prijenos lijeka Berinert u majčino mlijeko nije vjerojatan. Ipak, dojenje u žena koje boluju od hereditarnog angioedema smatra se upitnim. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje lijekom Berinert, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Berinert 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.

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 navedene u nastavku temelje se na iskustvu nakon stavljanja lijeka u promet kao i znanstvenoj literaturi. Upotrebljavaju se sljedeće standardne kategorije učestalosti:

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:	($< 1/10\ 000$ (uključujući prijavljene pojedinačne slučajeve))

Nuspojave kod primjene lijeka Berinert su rijetke.

Klasa organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijeko	Vrlo rijetko
Krvnožilni poremećaji				Razvoj tromboze*	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				Porast temperature, reakcije na mjestu primjene	
Poremećaji imunološkog sustava				Alergijske reakcije ili reakcije anafilaktičkog tipa (npr. tahikardija, hiper- ili hipotenzija, navale crvenila, koprivnjača, dispneja, glavobolja, omaglica, mučnina)	Šok

* Pri pokušajima terapije visokim dozama lijeka Berinert za profilaksu ili liječenje sindroma kapilarnog curenja (CLS) prije, za vrijeme ili nakon kardioloških zahvata uz upotrebu stroja za izvantjelesni krvotok (neodobrena indikacija i doza), u pojedinim slučajevima sa smrtnim ishodom.

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 nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: 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.

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 XIIa 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.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Lijek se daje intravenozno i odmah je dostupan u plazmi, s koncentracijom u plazmi koja odgovara primijenjenoj dozi.

Farmakokinetička svojstva lijeka Berinert ispitana su u dva ispitivanja.

Ispitivanje faze I provedeno u 15 zdravih, odraslih ispitanika dalo je farmakokinetičke podatke korištene za procjenu relativne bioraspoloživosti lijeka Berinert 1500 i Berinert 500. Dokazane su usporedive bioraspoloživosti dvaju oblika lijeka Berinert. Za koncentracije antigena na inhibitor C1, geometrijski srednji omjeri C_{max} i AUC_{0-last} (90 % CI) bili su 1,02 (0,99; 1,04) odnosno 1,02 (0,99; 1,05). Poluvijek je procijenjen u podskupu ispitanika pomoću farmakokinetičkih analiza bez odjeljaka (engl. *non-compartmental*). Srednji poluvijek lijeka Berinert 1500 i Berinert 500 bio je 87,7 sati odnosno 91,4 sati.

Farmakokinetička svojstva ispitana su u bolesnika s hereditarnim angioedemom (34 bolesnika u dobi > 18 godina, 6 bolesnika u dobi < 18 godina), među kojima je bilo 15 bolesnika na profilaktičkoj terapiji (s učestalim/teškim napadajima), kao i 25 bolesnika s manje čestim/blagim napadajima i liječenjem „na zahtjev“. Podaci su generirani u razdoblju bez napadaja.

Medijan *in vivo* ozdravljenja (engl. *in vivo recovery*, IVR) bio je 86,7 % (raspon: 54,0 – 254,1 %). IVR za djecu bio je neznatno viši (98,2 %, raspon: 69,2 – 106,8 %) nego za odrasle (82,5 %, raspon: 54,0 – 254,1 %). Bolesnici s teškim napadajima imali su viši IVR (101,4 %) u usporedbi s bolesnicima s blažim napadajima (75,8 %, raspon: 57,2 – 195,9 %).

Medijan povećanja aktivnosti bio je 2,3 %/IU/kg TT (raspon: 1,4 – 6,9 %/IU/kg TT). Nisu opažene značajne razlike između odraslih i djece. Bolesnici s teškim napadajima pokazali su neznatno veće povećanje aktivnosti nego bolesnici s blagim napadajima (2,9; raspon: 1,4 – 6,9 naspram 2,1; raspon: 1,5 – 5,1 %/IU/kg TT).

Najviša koncentracija aktivnosti ljudskog inhibitora C1-esteraze u plazmi dosegnuta je unutar 0,8 sati nakon primjene lijeka Berinert bez značajnih razlika između skupina bolesnika.

Medijan poluvijeka bio je 36,1 sati. Bio je neznatno kraći u djece nego u odraslih (32,9 naspram 36,1 sati) i u bolesnika s teškim napadajima nego u bolesnika s blagim napadajima (30,9 naspram 37,0).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Berinert kao djelatnu tvar sadrži ljudski inhibitor C1-esteraze. Dobiva se iz ljudske plazme i djeluje kao endogena sastavnica plazme. Primjena lijeka Berinert u jednoj dozi u štakora i miševa te primjena ponovljenih doza u štakora nisu upućivale na dokaze o toksičnosti.

Neklinička ispitivanja s primjenom ponovljenih doza za ispitivanje kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti nisu provedena jer se ne mogu razumno provesti u konvencionalnim životinjskim modelima zbog razvoja protutijela nakon primjene heteroloških humanih proteina.

In vitro Ouchterlonyjev test i *in vivo* PCA model u zamoraca nisu upućivali na dokaze o novonastalim antigenim determinantama u lijeku Berinert nakon pasterizacije.

In vivo trombogenski testovi u zečeva provedeni su s dozama lijeka Berinert do 800 IU/kg. Nije bilo protrombotskog rizika povezanog s IV primjenom lijeka Berinert do 800 IU/kg.

Ispitivanja lokalne podnošljivosti u zečeva dokazala su da se Berinert klinički, lokalno i histološki dobro podnosi nakon intravenozne, supkutane, intraarterijske i intramuskularne primjene.

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 u štrcaljki/infuzijskom setu.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

Nakon rekonstitucije, fizikalno-kemijska stabilnost lijeka Berinert 500 dokazana je tijekom 48 sati pri sobnoj temperaturi (maks. 30 °C). Za Berinert 1500, fizikalno-kemijska stabilnost dokazana je tijekom 48 sati pri sobnoj temperaturi (maks. 25 °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 500: Prašak (500 IU) u bočici (staklo tipa II) s čepom (brombutil guma), starim zlatnim zatvaračem (aluminij) i „flip-off“ kpicom (plastika) boje limete.

10 ml otapala u bočici (staklo tipa I) s čepom (klorbutil ili brombutil guma), plavim zatvaračem (aluminij) i plavom „flip-off“ kpicom (plastika).

Berinert 1500: Prašak (1500 IU) u bočici (staklo tipa II) s čepom (brombutil guma), plavim zatvaračem (aluminij) i narančastom „flip-off“ kpicom (plastika).

3 ml otopine u bočici (staklo tipa I) s čepom (klorbutil ili brombutil guma), plavim zatvaračem (aluminij) i narančastom „flip-off“ kpicom (plastika).

Pakiranje:

Jedna kutija sadrži:

1 bočicu s praškom

1 bočicu s otapalom (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 3 ml)

1 sustav za prijenos s filtrom 20/20

Set za primjenu (unutarnja kutija):

1 štrcaljka za jednokratnu uporabu (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 5 ml)

1 set za venepunkciju

2 tupfera natopljena alkoholom

1 flaster

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.

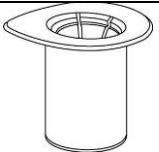



Način primjene



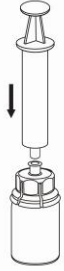
Opće upute

- Otopina lijeka Berinert 500 mora biti bezbojna i bistra.
- Otopina lijeka Berinert 1500 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.

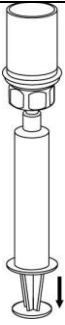

Rekonstitucija

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. Nemojte 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 ravno dolje kroz čep bočice s otapalom.
 3	3. Pažljivo uklonite blister pakiranje s Mix2Vial seta držeći ga za rub i povlačeći okomito 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 ravno dolje kroz čep bočice s lijekom. Otapalo će automatski poteći u bočicu s lijekom.

	<p>5. Jednom rukom primite dio Mix2Vial seta s lijekom, a drugom rukom primite dio s otapalom i pažljivim odvrtnjem razdvojite pribor na dva dijela. Bacite bočicu s otapalom s pričvršćenim plavim Mix2Vial nastavkom.</p>
	<p>6. Nježno okrećite bočicu s lijekom s pričvršćenim prozirnim nastavkom sve dok se prašak potpuno ne otopi. Nemojte je tresti.</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. Istisnite zrak u bočicu s lijekom.</p>

Uvlačenje i primjena

	<p>8. Držeći klip štrcaljke pritisnutim, okrenite sustav naopako i izvucite otopinu u štrcaljku polaganim povlačenjem klipa prema natrag.</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.</p>

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 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju / infuziju: HR-H-828344348

Berinert 1500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju: HR-H-170893029

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

01. lipnja 2021./ 04.veljače 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

04.02.2022.