

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Berinert 500 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

Berinert 1500 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Substanța activă: inhibitor uman de esterază C<sub>1</sub> (din plasmă umană)

Berinert 500 conține 500 de UI per flacon

Berinert 1500 conține 1500 de UI per flacon

Potența inhibitorului uman de esterază C<sub>1</sub> este exprimată în unități internaționale (UI), care sunt conforme cu Standardul actual OMS pentru medicamentele care conțin inhibitor de esterază C<sub>1</sub>.

După reconstituirea cu 10 ml apă pentru preparate injectabile, Berinert 500 conține inhibitor uman de esterază C<sub>1</sub> 50 UI/ml.

După reconstituirea cu 3 ml apă pentru preparate injectabile, Berinert 1500 conține inhibitor uman de esterază C<sub>1</sub> 500 UI/ml.

Conținutul proteic total al soluției Berinert 500 UI reconstituite este de 6,5 mg/ml.

Conținutul proteic total al soluției Berinert 1500 UI reconstituite este de 65 mg/ml.

Excipienți cu efect cunoscut:

Sodiu până la 486 mg (aproximativ 21 mmol) per 100 ml soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Berinert 500:

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Berinert 1500:

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere de culoare albă.

Solvent clar, incolor.

### 4. DATE CLINICE

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Angioedem ereditar tip I și II (AEE)

Tratamentul și procedura de prevenire prealabilă a episoadelor acute.

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul deficitului de inhibitor de esterază C<sub>1</sub>.

##### *Doze*

##### **Adulți**

Tratamentul episoadelor acute de angioedem:

20 UI per kilogram (20 UI/kg masă corporală).

Procedura de prevenire prealabilă a episoadelor de angioedem

1000 UI cu mai puțin de 6 ore înainte de procedura medicală, dentară sau chirurgicală.

##### **Copii și adolescenți**

Tratamentul episoadelor acute de angioedem

20 UI per kilogram (20 UI/kg masă corporală).

Procedura de prevenire prealabilă a episoadelor de angioedem

15-30 UI per kilogram masă corporală (15-30 UI/kg masă corporală) cu mai puțin de 6 ore înainte de procedura medicală, dentară sau chirurgicală. Doza trebuie selectată ținând cont de circumstanțele clinice (de exemplu tipul de procedură și severitatea bolii).

##### *Mod de administrare*

Berinert se reconstituie conform informațiilor de la pct. 6.6.

Soluția reconstituită pentru

- Berinert 500 trebuie să fie incoloră și limpede

- Berinert 1500 trebuie să fie incoloră și limpede până la ușor opalescentă

Soluția se administrează intravenos, lent.

Berinert 500 se poate administra și prin perfuzare intravenoasă (4 ml/minut).

#### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

La pacienții cu predispoziție cunoscută la alergii, trebuie administrate antihistaminice și corticosteroizi în scop profilactic.

Dacă apar reacții alergice sau reacții de tip anafilactic, administrarea Berinert trebuie oprită imediat (adică se întrerupe injectarea/perfuzarea) și trebuie inițiat un tratament adecvat. Măsurile terapeutice depind de tipul și de severitatea reacției adverse. Trebuie respectate standardele medicale actuale pentru tratamentul șocului.

În mod special, pacienții cu edem laringian necesită o monitorizare atentă, iar tratamentul de urgență trebuie să fie disponibil.

Nu se recomandă utilizarea fără recomandare medicală sau tratamentul sindromului de scurgere capilară (SSC) cu Berinert (vezi, de asemenea, pct. „4.8 Reacții adverse”).

Berinert 500 UI conține până la 49 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 2,5% din doza zilnică maximă recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Berinert 1500 UI conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe flacon, adică practic „fără sodiu“.

#### ***Tratament în ambulatoriu și auto-administrare***

Există date limitate cu privire la utilizarea acestui medicament în tratament ambulatoriu sau în auto-administrare. Riscurile potențiale, asociate tratamentului în ambulatoriu, sunt legate de administrarea în sine, precum și de modul de reducere a reacțiilor adverse la medicament, în special hipersensibilitatea. Decizia de a utiliza tratamentul în ambulatoriu pentru un pacient trebuie luată de medicul curant, care trebuie să se asigure că instruirea adecvată a pacientului este asigurată și utilizarea medicamentului este verificată la anumite intervale de timp.

#### ***Siguranță virală***

Măsurile standard de siguranță pentru prevenirea infecțiilor rezultate ca urmare a utilizării medicamentelor preparate din sânge sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screeningul donărilor individuale și al rezervelor de plasmă pentru markeri specifici ai infecției și includerea de etape de producție eficace pentru inactivarea/inlăturarea virusurilor. În ciuda acestor măsuri, când se administrează medicamente preparate din sânge sau plasmă umană, posibilitatea transmiterii de microorganisme infecțioase nu poate fi exclusă în totalitate. De asemenea, acest lucru se aplică oricăror virusuri necunoscute sau nou apărute sau altor microorganisme patogene.

Măsurile luate sunt considerate eficace pentru virusuri încapsulate cum sunt HIV, VHB, VHC, precum și pentru virusurile neîncapsulate VHA și parvovirusul B19.

În general, în cazul pacienților la care se administrează în mod regulat/repetat medicamente derivate din plasmă umană, trebuie luate în considerare vaccinările adecvate (hepatita A și B).

Se recomandă insistent, ca de fiecare dată când se administrează Berinert unui pacient, să se noteze numele pacientului și numărul seriei medicamentului, pentru a se păstra o legătură între pacient și seria medicamentului.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### ***Sarcina***

Există un număr limitat de date cu privire la utilizarea Berinert la gravide, date care nu indică risc crescut. Berinert conține un component fiziologic al plasmei umane. Ca urmare, nu au fost efectuate studii la animale cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării și, la om, nu sunt de așteptat reacții adverse asupra fertilității, dezvoltării prenatale și postnatale.

Cu toate acestea, Berinert trebuie administrat la gravide numai dacă este absolut necesar.

##### ***Alăptarea***

Nu se cunoaște dacă Berinert este excretat în laptele uman, dar datorită greutății moleculare mari, este puțin probabilă eliminarea în lapte. Cu toate acestea, la femeile diagnosticate cu angioedem ereditar, alăptarea este discutabilă. Trebuie să se ia o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau întreruperea terapiei cu Berinert, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și de beneficiul terapiei pentru femeie.

### **Fertilitatea**

Berinert conține un component fiziologic al plasmei umane. Ca urmare, nu s-au realizat studii referitoare la toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale și nu se așteaptă apariția de reacții adverse asupra fertilității și dezvoltării pre-și perinatale la om.

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Berinert nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse sunt bazate pe experiența după punerea pe piață, precum și pe baza datelor din literatură. Sunt utilizate următoarele categorii standard de frecvență:

Foarte frecvente:  $\geq 1/10$   
 Frecvente:  $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$   
 Mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$   
 Rare:  $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$   
 Foarte rare:  $< 1/10000$  (incluzând cazuri izolate)

Reacțiile adverse la Berinert sunt rare.

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Foarte frecvente</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Foarte rare</b>
<b>Tulburări vasculare</b>				Dezvoltare a trombozei*	
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>				Creștere a temperaturii, reacții la nivelul locului de injectare	
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>				Reacții alergice sau de tip anafilactic (de exemplu tahicardie, hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială, eritem facial tranzitoriu, urticarie, dispnee, cefalee, amețeli, greață)	Șoc

\*În cadrul încercărilor de tratament cu doze mari de Berinert pentru profilaxia și terapia sindromului scurgerii capilare (SSC) înainte, în timpul sau după chirurgia cardiacă în condiții de circulație

extracorporeală (indicație neaprobată și doză nerecomandată), au fost raportate cazuri izolate cu rezultat letal.

Pentru informații cu privire la siguranță, în ceea ce privește transmiterea microorganismelor patogene, vezi pct. 4.4.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori de proteinaze, inhibitor de esterază C<sub>1</sub>, derivat din plasmă, codul ATC: B06AC01

Inhibitorul de esterază C<sub>1</sub> este o glicoproteină plasmatică, cu greutatea moleculară de 105 kD și cu o parte de carbohidrat de 40%. Concentrația în plasma umană se situează în jur de 240 mg/l. De asemenea, pe lângă prezența în plasma umană, placenta, celulele hepatice, monocitele și trombocitele conțin inhibitor de esterază C<sub>1</sub>.

Inhibitorul de esterază C<sub>1</sub> aparține sistemului inhibitor de protează-serină (serpin) al plasmei umane, similar altor proteine, cum sunt antitrombina III, alfa<sub>2</sub>-antiplasmina, alfa<sub>1</sub>-antitripsina și altele.

În condiții fiziologice, inhibitorul de esterază C<sub>1</sub> blochează calea clasică a sistemului complement, prin inactivarea componentelor active enzimatic C<sub>1s</sub> și C<sub>1r</sub>. Enzima activă formează un complex cu inhibitorul, cu o stoichiometrie de 1:1.

Mai mult, inhibitorul de esterază C<sub>1</sub> reprezintă cel mai important inhibitor al activării de contact a coagulării, prin inhibarea factorului XII<sub>a</sub> și a fragmentelor sale. În plus, alături de alfa<sub>2</sub>-macroglobulină, este inhibitor principal al kalicreinei plasmaticice.

În angioedemul ereditar, efectul terapeutic al Berinert este indus prin substituirea activității deficitare a inhibitorului de esterază C<sub>1</sub>.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Medicamentul se administrează intravenos și este imediat disponibil în plasmă, cu o concentrație plasmatică corespunzătoare dozei administrate.

Proprietățile farmacocinetice ale Berinert au fost investigate în două studii.

Un studiu de fază I efectuat la 15 subiecți sănătoși adulți a furnizat date de farmacocinetică ce au fost utilizate pentru a evalua biodisponibilitatea relativă a Berinert 1500 și Berinert 500. S-a demonstrat o biodisponibilitate comparabilă a celor două forme de prezentare a Berinert. Pentru antigenul C<sub>1</sub>-INH, rapoartele mediei geometrice dintre concentrațiile C<sub>max</sub> și ASC<sub>0-last</sub> (ÎÎ 90%) au fost de 1,02 (0,99, 1,04) și, respectiv, 1,02 (0,99, 1,05). Timpul de înjumătățire plasmatică a fost investigat la un subgrup de pacienți, folosindu-se analize de farmacocinetică non compartimentate. Media timpului de înjumătățire plasmatică pentru Berinert 1500 și Berinert 500 a fost de 87,7 ore și, respectiv, 91,4 ore.

Proprietățile farmacocinetice au fost investigate la pacienți cu angioedem ereditar (34 pacienți > 18 ani, 6 pacienți < 18 ani). Au fost incluși 15 pacienți (cu episoade acute frecvente/severe) la care s-a administrat tratament profilactic, precum și 25 de pacienți cu episoade acute mai puțin frecvente/ușoare cărora li s-a administrat tratament "la nevoie". Datele au fost generate într-un interval fără episoade acute.

*In-vivo*, recuperarea mediană (RIV) a fost de 86,7% (interval: 54,0-254,1%). La copii, RIV a fost puțin mai mare (98,2%, interval: 69,2 – 106,8%) comparativ cu adulții (82,5%, interval: 54,0 – 254,1%). Pacienții cu episoade acute severe au avut un RIV mai mare (101,4 %) comparativ cu pacienții cu episoade acute ușoare (75,8 %, interval: 57,2 – 195,9%).

Creșterea mediană a activității a fost de 2,3% per UI/kg (interval: 1,4 – 6,9% per UI/kg). Nu au fost observate diferențe semnificative între adulți și copii. Pacienții cu episoade acute severe au prezentat o creștere ușor mai mare a activității, comparativ cu pacienții cu episoade acute ușoare (2,9% per UI/kg, interval: 1,4 – 6,9 % per UI/kg comparativ cu 2,1% per UI/kg, interval: 1,5 – 5,1 % per UI/kg).

Concentrația plasmatică de inhibitor uman de esterază C<sub>1</sub> care determină activitatea maximă a fost atinsă la 0,8 ore de la administrarea de Berinert, fără diferențe semnificative între grupurile de pacienți.

Timpul median de înjumătățire plasmatică a fost de 36,1 ore. A fost ușor mai mic la copii comparativ cu adulții (32,9 ore comparativ cu 36,1 ore) și la pacienții cu episoade acute severe comparativ cu cei cu episoade acute ușoare (30,9 ore comparativ cu 37,0 ore).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Berinert conține ca substanță activă inhibitor uman de esterază C<sub>1</sub>. Acesta este derivat din plasma umană și are acțiune similară unui component endogen al plasmiei. Administrarea unei doze unice de Berinert la șobolani și șoareci și administrarea de doze repetate la șobolani nu au demonstrat nicio dovadă de toxicitate.

Nu s-au desfășurat studii preclinice cu administrare de doze repetate pentru investigarea carcinogenității și a toxicității asupra funcției de reproducere, deoarece acestea nu pot fi efectuate pe modelele animale convenționale, din cauza dezvoltării de anticorpi ca urmare a utilizării de proteine umane heterologe.

Testul Ouchterlony *in vitro* și testul PCA *in vivo*, efectuate la cobai, nu au arătat nicio dovadă a unei noi creșteri a determinanților antigenici la Berinert, după pasteurizare.

Testele de trombogenicitate *in vivo* la iepuri au fost efectuate cu doze de Berinert de până la 800 UI/kg. Nu a fost demonstrat niciun risc pro-trombotic asociat cu administrarea intravenoasă de Berinert în doze de până la 800 UI/kg.

Studiile de tolerabilitate locală la iepuri au demonstrat că Berinert a fost bine tolerat din punct de vedere clinic, la nivelul locului administrării și histologic, după administrarea intravenoasă, subcutanată, intra-arterială și intramusculară.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Pulbere*

Glicină

Clorură de sodiu

Citrat de sodiu

#### *Solvent*

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și solvenți în seringă/dispozitiv de administrare perfuzabilă.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

După reconstituire, stabilitatea fizico-chimică pentru Berinert 500 a fost demonstrată pentru 48 de ore, la temperatura camerei (maxim 30°C). Pentru Berinert 1500, stabilitatea fizico-chimică a fost demonstrată pentru 48 de ore, la temperatura camerei (maxim 25°C). Din punct de vedere microbiologic și deoarece Berinert nu conține conservanți, medicamentul reconstituit trebuie utilizat imediat. Dacă nu este administrat imediat, păstrarea nu trebuie să depășească 8 ore, la temperatura camerei.

Soluția reconstituită trebuie păstrată numai în **flacon**.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 30°C

A nu se congela.

A se ține flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, a se vedea pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Ambalaj primar:

Berinert 500: Pulbere (500 UI) în flacon (sticlă Tip II) cu dop (cauciuc bromobutilic), capsă aurie (aluminiu) și capac verde detașabil (plastic).

10 ml solvent în flacon (sticlă Tip I) cu dop (cauciuc clorobutilic sau cauciuc bromobutilic), capsă albastră (aluminiu) și capac albastru detașabil (plastic).

Berinert 1500: Pulbere (1500 UI) în flacon (sticlă Tip I) cu dop (cauciuc bromobutilic), capsă albastră (aluminiu) și capac portocaliu detașabil (plastic).

3 ml solvent în flacon (sticlă Tip I) cu dop (cauciuc clorobutilic sau cauciuc bromobutilic), capsă albastră (aluminiu) și capac portocaliu detașabil (plastic).

Forme de prezentare:

Cutia conține:

1 flacon cu pulbere

1 flacon cu solvent (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 3 ml)

1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20,

Set de administrare (cutie interioară):

1 seringă de unică folosință (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 5 ml)

1 set pentru puncție venoasă

2 tamponane cu alcool medicinal

1 plasure.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## 6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.


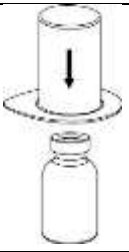
### *Mod de administrare*

#### *Instrucțiuni generale*






- Soluția de Berinert 500 trebuie să fie incoloră și limpede.
- Soluția de Berinert 1500 trebuie să fie incoloră și limpede până la ușor opalescentă.
- După filtrare sau extragere (vezi mai jos), înainte de administrare, medicamentul reconstituit trebuie verificat vizual pentru observarea particulelor sau modificărilor de culoare.
- A nu se utiliza soluții tulburi sau care prezintă depozite.
- Reconstituirea și extragerea trebuie efectuate în condiții aseptice. A se utiliza seringă furnizată împreună cu medicamentul.

#### *Reconstituire*


Se aduce solventul la temperatura camerei. Capacele detașabile ale flacoanelor cu substanță activă și solvent trebuie înlăturate, iar dopurile trebuie curățate cu o soluție antiseptică și lăsate să se usuce, înainte de desigilarea cutiei care conține Mix2Vial.

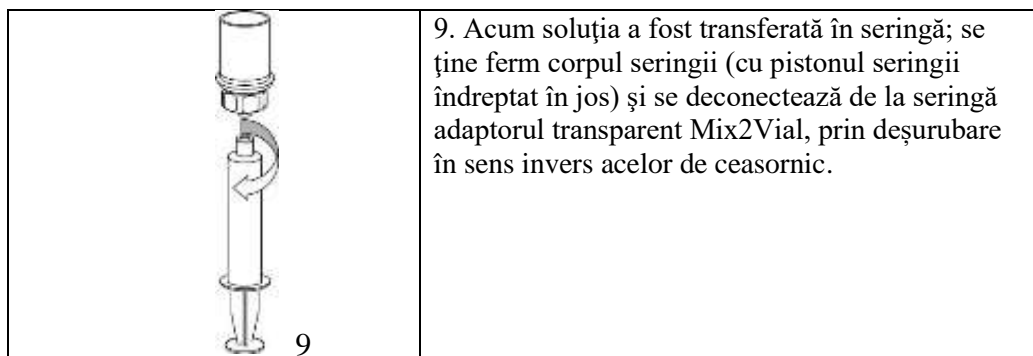
 <p>1</p>	1. Se deschide ambalajul Mix2Vial prin îndepărtarea capacului. <b>Nu</b> se scoate Mix2Vial din blister!
 <p>2</p>	2. Se așează flaconul cu solvent pe o suprafață plană, curată și se ține flaconul strâns. Se ia Mix2Vial împreună cu blisterul și se împinge acul adaptorului albastru <b>drept în jos</b> , prin dopul flaconului cu solvent.



 <p>3</p>	<p>3. Se înlătură cu atenție blisterul setului Mix2Vial, ținând de margine și trăgând vertical, <b>în sus</b>. Se asigură faptul că se trage numai blisterul, nu și setul Mix2Vial.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Se așează flaconul cu pulbere pe o suprafață plană, curată. Se întoarce flaconul cu solvent împreună cu setul Mix2Vial atașat și se împinge acul adaptorului transparent <b>drept în jos</b>, prin dopul flaconului cu pulbere. Solventul va curge automat în flaconul cu pulbere.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Se prinde cu o mână partea setului Mix2Vial care conține medicamentul și cu cealaltă parte care conține solvent și se deșurubează setul cu atenție, în sens invers acelor de ceasornic, în două părți. Se înlătură flaconul cu solvent, împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial atașat.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Se agită ușor flaconul care conține medicamentul cu adaptorul transparent atașat, până când pulberea se dizolvă complet. A nu se scutura.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Se trage aer într-o seringă goală, sterilă. A se utiliza seringă furnizată împreună cu medicamentul. În timp ce flaconul cu medicament este în poziție verticală, se conectează seringă la fittingul Luer Lock al Mix2Vial, prin înșurubare în sensul acelor de ceasornic. Se introduce aer în flaconul cu medicament.</p>

### *Extragere și administrare*

 <p>8</p>	<p>8. În timp ce se ține apăsat pistonul seringii, se întoarce invers sistemul și se extrage soluția în seringă, trăgând lent pistonul, înapoi.</p>
--	---



## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

7182/2014/01  
13297/2020/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Berinert 500 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă/perfuzabilă  
Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2014

Berinert 1500 1500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
Reînnoirea autorizației – Iunie 2020

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2023