

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Berinert 500 IU
prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok

Berinert 1500 IU
prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: ľudský inhibítor C1-esterázy (z ľudskej plazmy)

Berinert 500 IU obsahuje 500 IU v jednej injekčnej liekovke.
Berinert 1500 IU obsahuje 1500 IU v jednej injekčnej liekovke.

Účinnosť ľudského inhibítora C1-esterázy sa vyjadruje v medzinárodných jednotkách (IU) a vzťahuje sa k aktuálnemu WHO štandardu pre lieky s inhibítorom C1-esterázy.

Berinert 500 IU obsahuje 50 IU/ml ľudského inhibítora C1-esterázy po rekonštitúcii s 10 ml vody na injekciu.

Berinert 1500 IU obsahuje 500 IU/ml ľudského inhibítora C1-esterázy po rekonštitúcii s 3 ml vody na injekciu.

Celkový obsah proteínov v 500 IU roztoku po rekonštitúcii je 6,5 mg/ml.
Celkový obsah proteínov v 1500 IU roztoku po rekonštitúcii je 65 mg/ml.

Pomocné látky so známym účinkom:

100 ml roztoku obsahuje do 486 mg (približne 21 mmol) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Berinert 500 IU:
Prášok a rozpúšťadlo na injekčný/infúzny roztok.

Berinert 1500 IU:
Prášok a rozpúšťadlo na injekčný roztok.

Biely prášok.
Číre, bezfarebné rozpúšťadlo.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Dedičný angioedém typu I a II (HAE).
Liečba a predoperačná prevencia akútnych príhod.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa má začať pod dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou deficiencie inhibítora C1-esterázy.

Dávkovanie

Dospelí

Liečba akútnych atakov angioedému:

20 IU na kilogram telesnej hmotnosti (20 IU/kg b.w.).

Predoperačná prevencia atakov angioedému:

1000 IU menej ako 6 hodín pred lekársnym, stomatologickým alebo chirurgickým zákrokom.

Pediatrická populácia

Liečba akútnych záchvatov angioedému:

20 IU na kilogram telesnej hmotnosti (20 IU/kg b.w.).

Predoperačná prevencia atakov angioedému:

15 až 30 IU na kilogram telesnej hmotnosti (15 – 30 IU/kg b.w.) menej ako 6 hodín pred lekársnym, stomatologickým alebo chirurgickým zákrokom. Dávka má byť stanovená tak, aby zohľadnila klinické okolnosti (napr. typ zákroku a závažnosť ochorenia).

Spôsob podávania

Berinert sa rekonštituuje podľa inštrukcií uvedených v časti 6.6. Roztok po rekonštitúcii pre

- Berinert 500 IU musí byť bezfarebný a číry,
- Berinert 1500 IU musí byť bezfarebný a číry až mierne opalescenný.

Roztok sa podáva pomalou i.v. injekciou. Berinert 500 IU sa môže podávať aj ako infúzia (4 ml/minútu).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacientom so známou náchylnosťou k alergiám majú byť profylakticky podávané antihistaminiká a kortikosteroidy.

Ak sa vyskytnú alergické reakcie alebo reakcie anafylaktického typu, podávanie Berinertu má byť okamžite zastavené (napríklad prerušenie podávania injekcie alebo infúzie) a má sa začať vhodná liečba. Liečebné opatrenia závisia od typu a závažnosti nežiaduceho účinku. Treba sa riadiť aktuálnymi štandardnými lekársnymi postupmi pre liečbu šoku.

U pacientov s laryngeálnym edémom sa vyžaduje obzvlášť pozorné sledovanie a liečebná pohotovosť pre naliehavé stavy.

Nepovolené použitie alebo liečba „capillary-leak“ (CLS) syndrómu pomocou Berinertu sa neodporúča (pozri tiež časť 4.8).

Berinert 500 IU obsahuje až 49 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu.

Berinert 1500 IU obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej injekčnej liekovke, to znamená, že je v podstate „bez sodíka“.

Domáca liečba a auto-aplikácia

Dostupné sú obmedzené údaje o použití tohto lieku v domácej liečbe alebo *auto-aplikácii*. Potenciálne riziká spojené s domácou liečbou sú v podávaní lieku sebe samému ako aj vo zvládnutí nežiaducich účinkov, najmä precitlivenosti. Lekár určí, pre ktorého pacienta je vhodná domáca liečba a zabezpečí adekvátne vyškolenie podávania a toto preveruje v pravidelných intervaloch.

Vírusová bezpečnosť

Medzi štandardné opatrenia na predchádzanie infekciám, ktoré sú následkom podávania liekov vyrábaných z ľudskej krvi alebo plazmy zahŕňajú výber darcov, kontrolu jednotlivých odberov a poolov plazmy na špecifické infekčné markery a zaradenie účinných výrobných krokov na inaktiváciu/odstránenie vírusov. Napriek týmto opatreniam pri podávaní liekov pripravených z ľudskej krvi alebo plazmy nie je možné úplne vylúčiť možnosť prenosu infekcie. Platí to aj pre akékoľvek neznáme alebo práve objavené vírusy a iné patogény.

Vykonané opatrenia sú účinné proti obaleným vírusom ako je HIV, HBV, HCV a neobaleným vírusom ako je HAV a parvovírus B19.

U pacientov s pravidelným alebo opakovaným príjmom liekov získavaných z ľudskej krvi alebo plazmy sa musí zvážiť vhodné očkovanie (hepatitída typu A a B).

Je nevyhnutné, aby sa po každom podaní Berinertu pacientovi zaznamenal názov a číslo šarže podaného lieku, aby sa udržiavali záznamy o prepojení medzi pacientom a šaržou podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Je iba obmedzené množstvo údajov, ktoré nepoukazujú na zvýšené riziko použitia Berinertu u gravidných žien. Berinert je fyziologická zložka ľudskej plazmy. Z týchto dôvodov neboli uskutočnené štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity na zvieratách a neočakávajú sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu, pre- a postnatálny vývoj u ľudí.

Preto sa má Berinert podávať gravidným ženám iba v prípade nutnosti.

Dojčenie

Nie je známe, či sa Berinert vylučuje do materského mlieka, ale pre vysokú molekulovú hmotnosť je prestup lieku Berinert do materského mlieka nepravdepodobný. U žien, ktoré trpia na dedičný angioedém, je však dojčenie problematické. Musí sa zvážiť, či prerušiť dojčenie alebo prerušiť liečbu Berinertom, pričom je potrebné zobrať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre matku.

Fertilita

Berinert je fyziologickou zložkou ľudskej plazmy. Z tohto dôvodu sa neuskutočnili žiadne štúdie reprodukčnej a vývojovej toxicity na zvieratách a neočakávajú sa žiadne nežiaduce účinky na fertilitu, prenatálny a postnatálny vývoj u ľudí.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Berinert nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky sú popísané na základe postmarketingových skúseností ako aj vedeckej literatúry. Pre ich klasifikáciu sú použité tieto štandardné kategórie frekvencií výskytu:

Veľmi časté	≥ 1/10
Časté	≥ 1/100 až < 1/10
Menej časté	≥ 1/1 000 až < 1/100
Zriedkavé	≥ 1/10 000 až < 1/1 000
Veľmi zriedkavé	< 1/10 000 (vrátane jednotlivých hlásených prípadov)

Nežiaduce reakcie pri podávaní Berinertu sú zriedkavé.

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy ciev				Vývoj trombózy*	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				Zvýšená teplota, reakcie v mieste vpichu	
Poruchy imunitného systému				Alergické reakcie alebo reakcie anafylaktického typu (napr. tachykardia, hypertenzia alebo hypotenzia, nával krvi, žihľavka, skrátený dych, bolesť hlavy, závrat, nauzea	Šok

* Pri pokusnom podaní vysokých dávok Berinertu na profylaxiu alebo liečbu „capillary-leak“ (CLS) syndrómu pred, počas alebo po operácii srdca s mimotelovým krvným obehom (nepovolená indikácia a dávka), v individuálnych prípadoch s následkom úmrtia.

Informácie o bezpečnosti vzhľadom na prenos infekcií, pozri časť 4.4.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiadny prípad predávkovania.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: C1-inhibítor, derivát plazmy
ATC kód: B06AC01

Inhibítor C1-esterázy je plazmatický glykoproteín s molekulovou hmotnosťou 105 kDa a obsahom uhľohydrátovej zložky 40 %. Jeho koncentrácia v ľudskej plazme je približne 240 mg/l. Inhibítor C1-esterázy sa okrem ľudskej plazmy vyskytuje v placente, v bunkách pečene, monocytoch a krvných doštičkách.

Inhibítor C1-esterázy patrí do systému inhibítorov serínových proteínáz (serpín) ľudskej plazmy spolu s inými proteínmi ako antitrombín III, α -2-antiplazmín, α -1-antitrypsín a iné.

Za fyziologických podmienok inhibítor C-1 esterázy blokuje klasickú cestu komplementárneho systému tým, že inaktivuje enzymatické aktívne zložky C1s a C1r. Aktívny enzým vytvára komplex s inhibítorom v stechiometrickom pomere 1:1.

Inhibítor C1-esterázy predstavuje tiež najdôležitejší inhibítor kontaktnej aktivácie koagulácie; inhibuje faktor XIIa a jeho fragmenty. Okrem toho, popri α -2-makroglobulíne, slúži ako hlavný inhibítor plazmatického kalikreínu.

Liečebný účinok Berinertu na dedičný angioedém spočíva v náhrade chýbajúcej aktivity inhibítora C1-esterázy.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Liek sa má podávať intravenózne a je okamžite dostupný v plazme v koncentrácii zodpovedajúcej podanej dávke.

Farmakokinetické vlastnosti Berinertu boli skúmané v dvoch klinických štúdiách.

Klinická štúdia fázy I uskutočnená na 15 zdravých dospelých osobách poskytla farmakokinetické údaje (PK), ktoré sa použili na hodnotenie relatívnej biologickej dostupnosti liekov Berinert 1500 IU a Berinert 500 IU. Preukázala sa porovnateľná biologická dostupnosť pre obidve prezentácie Berinertu.

Pre koncentrácie C1-INH antigénu boli pomery geometrických priemerov (90% IS) C_{max} a AUC_{0-last} 1,02 (0,99; 1,04) a 1,02 (0,99; 1,05). Biologický polčas bol odhadnutý u podskupiny osôb nekompartmentovou PK analýzou. Priemerný biologický polčas Berinertu 1500 IU bol 87,7 hodiny a Berinertu 500 IU bol 91,4 hodiny.

Farmakokinetické vlastnosti sa sledovali u pacientov s dedičným angioedémom (34 pacientov bolo starších ako 18 rokov, 6 pacientov bolo mladších ako 18 rokov). Z týchto pacientov bolo 15 pacientov na profylaktickej liečbe (s častými/závažnými atakmi) a 25 pacientom s menej častými/miernymi atakmi sa liek podával v prípade potreby. Údaje sa získavali v období medzi atakmi.

Najčastejšie zistená *in vivo* recovery (IVR) bola 86,7 % (rozsah: 54,0 – 254,1 %). IVR zistená u detí bola nepatrne vyššia (98,2 %; rozsah 69,2 – 106,8 %) ako u dospelých (82,5 %; rozsah 54,0 – 254,1 %). Pacienti so závažnými atakmi mali vyššiu IVR (101,4 %) v porovnaní s pacientmi s miernymi atakmi (75,8 %; rozsah 57,2 – 195,9 %).

Stredné zvýšenie aktivity bolo 2,3 %/IU/kg telesnej hmotnosti (rozsah: 1,4 – 6,9 %/IU/kg telesnej hmotnosti). Rozdiel medzi dospelými a deťmi nebol významný. Pacienti so závažnými atakmi vykazovali nepatrne vyššie zvýšenie aktivity (2,9; rozsah 1,4 – 6,9 %/IU/kg telesnej hmotnosti) ako pacienti s miernymi atakmi (2,1; rozsah: 1,5 – 5,1 %/IU/kg telesnej hmotnosti).

Maximálna koncentrácia aktivity ľudského inhibítora C1-esterázy v plazme bola dosiahnutá do 0,8 hodiny po podaní Berinertu. Medzi rôznymi skupinami pacientov neboli zaznamenané významné rozdiely.

Stredný biologický polčas bol 36,1 hodín. Tento polčas bol nepatrne kratší u detí (32,9 hodín) ako u dospelých (36,1 hodín) a u pacientov so závažnými atakmi (30,9 hodín) ako u pacientov s miernymi atakmi (37,0 hodín).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Berinert obsahuje ako liečivo ľudský inhibítor C1-esterázy. Je vyrobené z ľudskej plazmy a pôsobí ako endogénna zložka plazmy. Pri podaní jednorazovej dávky Berinertu potkanom a myšiam a opakovanom podávaní dávky potkanom sa nepreukázala toxicita.

Predklinické štúdie na laboratórnych zvieratách s podávaním opakovanej dávky na vyšetrenie karcinogenity a reprodukčnej toxicity sa nemohli robiť z dôvodu tvorby protilátok po aplikácii heterológnych ľudských proteínov.

In vitro Ouchterlonyho test a *in vivo* PCA model na morčatách nedokázali u pasterizovaného Berinertu prítomnosť nových vzniknutých antigénnych determinantov.

Testy *in vivo* na trombogenicitu boli vykonané u králikov s dávkami Berinertu až 800 IU/kg. Nepreukázalo sa žiadne riziko trombózy spojené s intravenóznym podaním Berinertu až do dávky 800 IU/kg.

Štúdie lokálnej tolerancie na králikoch dokázali, že Berinert po intravenóznej, subkutánnej, intra-arteriálnej a intramuskulárnej aplikácii bol klinicky, lokálne a histologicky dobre tolerovaný.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Prášok:

glycín
chlorid sodný
citrónan sodný

Rozpúšťadlo:

voda na injekciu

6.2 Inkompatibilita

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi a rozpúšťadlami v injekčnej striekačke/infúznej súprave.

6.3 Čas použiteľnosti

36 mesiacov

Fyzikálno-chemická stabilita po rekonštitúcii Berinertu 500 IU bola preukázaná počas 48 hodín pri izbovej teplote (max. 30 °C). Pre Berinert 1500 IU bola fyzikálno-chemická stabilita preukázaná 48 hodín pri izbovej teplote (max. 25 °C). Z mikrobiologického hľadiska a vzhľadom na to, že Berinert neobsahuje žiadne konzervačné látky, sa má rekonstituovaný liek použiť okamžite. Ak sa však nepodá okamžite, možno ho skladovať max. 8 hodín pri izbovej teplote. Rekonstituovaný liek sa uchováva len v **injekčnej liekovke**.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajú sa vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vnútorň obal:

Berinert 500 IU: Prášok (500 IU) v injekčnej liekovke (sklo typu II) so zátkou (brómbutylová guma), starozlatým viečkom (hliník) a limetkovo zeleným odklopným krytom (plast).

Rozpúšťadlo 10 ml v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlórbutylová alebo brómbutylová guma), modrým viečkom (hliník) a modrým odklopným krytom (plast).

Berinert 1500 IU: Prášok (1500 IU) v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (brómbutylová guma), modrým viečkom (hliník) a oranžovým odklopným krytom (plast).

Rozpúšťadlo 3 ml v injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (chlórbutylová alebo brómbutylová guma), modrým viečkom (hliník) a oranžovým odklopným krytom (plast).

Veľkosť balenia:

Škatuľka obsahuje:

1 injekčnú liekovku s práškom

1 injekčnú liekovku s rozpúšťadlom (Berinert 500 IU: 10 ml, Berinert 1500 IU: 3 ml)

1 filtračnú prenosovú súpravu 20/20

Aplikačná súprava (vnútorň škatuľka):

1 jednorazovú injekčnú striekačku (Berinert 500 IU: 10 ml, Berinert 1500 IU: 5 ml)

1 súpravu na podanie do žily

2 alkoholové tampóny

1 nesterilnú náplasť

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

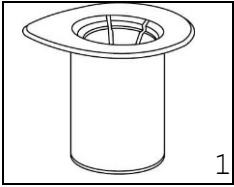
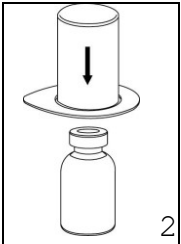
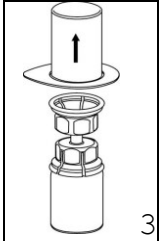
Spôsob podávania

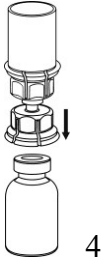
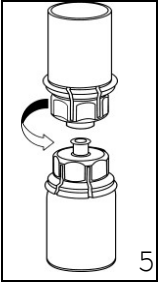
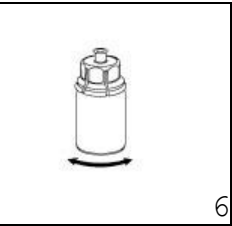
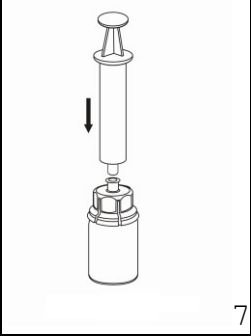
Všeobecné pokyny

- Roztok Berinertu 500 IU má byť bezfarebný a číry.
- Roztok Berinertu 1500 IU má byť bezfarebný a číry až mierne opalescenný.
- Po filtrácii alebo natiahnutí z liekovky (pozri nižšie) je potrebné rekonštituovaný liek pred podaním skontrolovať, či neobsahuje častice alebo nezmenil farbu.
- Nepoužívajte roztoky, ktoré sú zakalené alebo obsahujú častice.
- Rekonštitúcia a vyprázdnenie injekčnej liekovky sa musí robiť v aseptických podmienkach. Použite injekčnú striekačku dodávanú s liekom.

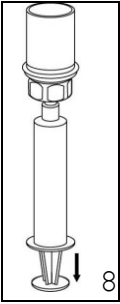
Rekonštitúcia

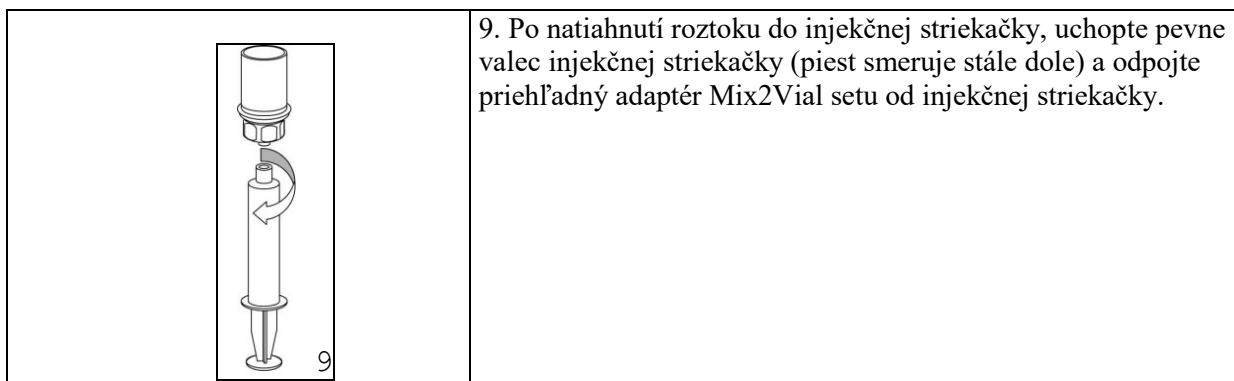
Zohrejte rozpúšťadlo na izbovú teplotu. Pred otvorením Mix2Vial balenia zaistite, že odklopiteľné viečka z liekovky so substanciou a rozpúšťadlom sú odstránené a zátky očistené antiseptickým roztokom a vysušené.

	1. Otvorte Mix2Vial balenie vyklopením viečka. Nevytáhuje Mix2Vial z blistra!
	2. Postavte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom na rovný a čistý povrch a pevne ju držte. Uchopte Mix2Vial spoločne s blistrom a zatlačte hrot konca modrého adaptéru priamo dole cez zátku injekčnej liekovky s rozpúšťadlom.
	3. Opatrne odstráňte blister zo súpravy Mix2Vial tak, že ho držíte za okraj a ťaháte vislo hore. Presvedčte sa, že ste vytiahli iba blisterový obal a nie Mix2Vial súpravu.

 <p>4</p>	<p>4. Postavte injekčnú liekovku s liekom na rovný a tvrdý povrch. Obráťte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pripojeným setom Mix2Vial a zatlačte hrot priehľadného konca adaptéra rovno dole cez zátku injekčnej liekovky s liekom. Rozpúšťadlo sa automaticky nasaje do injekčnej liekovky s liekom.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Uchopte jednou rukou časť setu uchytenu na injekčnej liekovke s liekom a druhou rukou časť setu uchytenu na injekčnej liekovke s rozpúšťadlom a rozskrutkujte set opatrne na dve časti. Odstráňte injekčnú liekovku s rozpúšťadlom a pripojeným modrým adaptérom Mix2Vial setu.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Jemne otáčate injekčnú liekovku s liekom s pripojeným priehľadným adaptérom, kým sa liek úplne nerozpustí. Nepretrepávajte.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Nasajte vzduch do prázdnej sterilnej injekčnej striekačky. Použite injekčnú striekačku dodávanú s liekom. Kým je injekčná liekovka s liekom postavená dnom dole, spojte injekčnú striekačku s koncovkou Luer Lock setu Mix2Vial a vstreknite vzduch do injekčnej liekovky s liekom.</p>

Natiahnutie a aplikácia

 <p>8</p>	<p>8. Obráťte systém hore dnom a súčasne držte piest injekčnej striekačky stlačený. Natiahnite roztok pomaly do injekčnej striekačky vyťahovaním piestu.</p>
--	--



7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Nemecko

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLA

Beriner 500 IU: 16/0111/09-S
Beriner 1500 IU: 16/0167/15-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:
Beriner 500 IU: 24.februára 2009
Beriner 1500 IU: 26.mája 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie:
Beriner 500 IU: 19.novembra 2013
Beriner 1500 IU: 06.novembra 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

December 2021