

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Беринерт 500

500 IU

Прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор

Beriner 500

500 IU

Powder and solvent for solution for injection/infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20080293
Разрешение №	63299 14-08-2023
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: Човешки C1-естеразен инхибитор (*human C1-esterase inhibitor*) (от човешка плазма)

Един флакон Беринерт 500 съдържа 500 IU човешки C1 естеразен инхибитор.

Активността на човешкия C1-естеразен инхибитор е изразена в Международни Единици (IU), които са свързани с настоящия стандарт на СЗО за продукти, съдържащи C1-естеразен инхибитор.

Продуктът съдържа 50 IU/ml човешки C1-естеразен инхибитор след разтваряне с 10 ml вода за инжекции.

Съдържанието на общ белтък (*total protein*) в готовия разтвор е 6,5 mg/ml.

Помощни вещества, с известно действие:

Натрий - до 486 mg (приблизително 21 mmol) в 100 ml разтвор.

За пълният списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен/инфузионен разтвор.

Бял прах.

Бистър, безцветен разтворител.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Наследствен ангиоедем Тип I и II (HAE)

Лечение и превенция на остри епизоди преди медицински манипулации.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на дефицит на C1 естеразен инхибитор.

Дозировка



Възрастни

Лечение на остри пристъпи на ангиоедем:

20 IU на килограм телесно тегло (20 IU/kg b.w.).

Превенция на пристъпи на ангиоедем преди медицински манипулации:

1000 IU по-малко от 6 часа преди медицинска, стоматологична или хирургична интервенция.

Педнатрична популация

Лечение на остри пристъпи на ангиоедем:

20 IU на килограм телесно тегло (20 IU/kg b.w.).

Превенция на пристъпи на ангиоедем преди медицински манипулации:

15 до 30 IU на килограм телесно тегло (15-30 IU/kg b.w.) по-малко от 6 часа преди медицинска, стоматологична или хирургична интервенция. Дозата трябва да бъде избрана, като се имат предвид клиничните обстоятелства (напр. вид на интервенцията и тежест на заболяването).

Начин на приложение

Беринерт 500 трябва да се разтваря по начина, описан в точка 6.6. Готовият разтвор трябва да е безцветен и бистър. Разтворът се прилага посредством бавно интравенозно инжектиране или инфузия (4ml/ минута).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти, предразположени към алергични реакции, трябва профилактично да се прилагат антихистамини и кортикостероиди.

Ако се появят алергични реакции или такива от анафилактичен тип, приложението на Беринерт 500 трябва да се спре незабавно (т.е. да се прекрати инжектирането/инфузията) и трябва да се започне подходящо лечение. Терапевтичните мерки зависят от вида и тежестта на нежеланата реакция. Трябва да се вземат под внимание съвременните медицински стандарти за лечение на шок.

Пациенти с ларингиален едем изискват специално внимателно наблюдение с готовност за спешно лечение.

Неразрешената употреба или лечението на т.нар. Capillary Leak Syndrome (CLS) с Беринерт 500 (вижте също точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“) не се препоръчва.

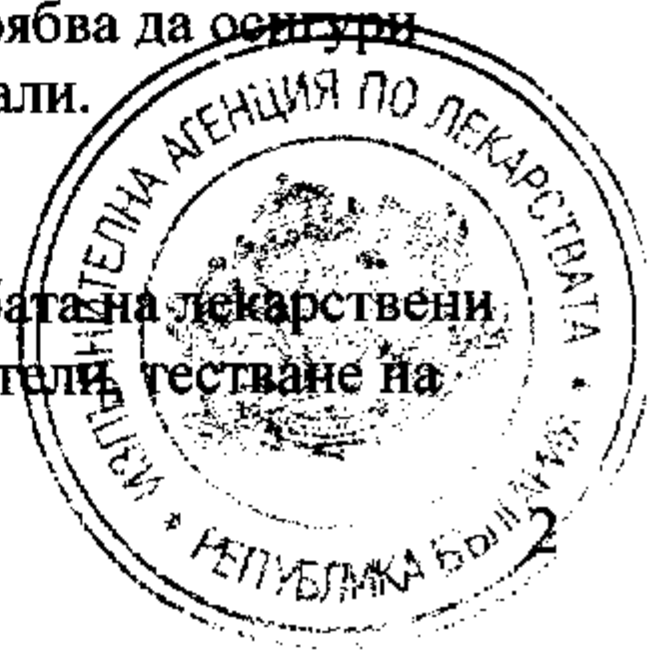
Беринерт 500 съдържа 49 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 2,5% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен на СЗО.

Домашно лечение и самостоятелно приложение

Съществуват ограничен брой данни за употребата на този лекарствен продукт в домашни условия и при самостоятелно приложение. Потенциалните рискове, свързани с домашното лечение са свързани със самото приложение и със справянето с нежелани лекарствени реакции, в частност със свръхчувствителността. Решението за прилагане при домашно лечение за индивидуалния пациент трябва да бъде взето от лекуващия лекар, който трябва да осигури подходящо обучение и да наблюдава приложението на определени интервали.

Вирусна безопасност

Стандартните мерки за предпазване от инфекции, произтичащи от употребата на лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма включват подбор на дарители, тестване на



индивидуалните дарения и сборната плазма за специфични маркери на инфекция и включването на ефективни производствени стъпки за инактивиране/отстраняване на вируси. Въпреки това, когато се прилагат лекарствени продукти, получени от човешка кръв или плазма, не може напълно да се изключи възможността от предаване на инфекциозни причинители. Това е приложимо също и за неизвестни или нововъзникнали вируси и други патогени. Мерките, които се предприемат, се оценят като ефективни за обвити вируси като HIV, HBV и HCV и за необвити вируси - HAV и Parvovirus B19.

Принципно трябва да се обсъди подходяща ваксинация (срещу хепатити А и В) за пациентите с чест/повтарящ се прием на продукти, получени от човешка плазма.

Строго се препоръчва всеки път, когато се прилага Беринерт 500 на пациент, името и партидният номер на продукта да се записват, за да може да се осъществи връзката между пациента и партидата от продукта.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Количеството на данните, показващи, че няма завишен риск от приема на Беринерт 500 от бременни жени е ограничено. Беринерт 500 е физиологичен компонент на човешката плазма. Ето защо не са провеждани проучвания върху репродукцията и развитието на токсичност при животни, и не се очакват странични ефекти върху репродуктивните способности, пре- и постнаталното развитие при човек.

Затова Беринерт 500 трябва да се прилага на бременни жени, само ако е категорично необходим.

Кърмене

Не е известно дали Беринерт 500 се отделя в човешката кърма, но поради високата му молекулна маса, преминаването на Беринерт 500 в кърмата се счита за невъзможно. Все пак кърменето стои под въпрос при жени, страдащи от наследствен ангиоедем. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати терапията с Беринерт 500, като се вземат под внимание предимствата от кърменето за детето и предимствата от терапията за майката.

Фертилитет

Беринерт 500 е физиологичен компонент на човешка плазма. Следователно, няма проведени проучвания относно репродукцията и развитието на токсичност при животни и не се очакват нежелани ефекти върху фертилитета, пре- и постнаталното развитие при хората.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Беринерт 500 няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следващите нежелани реакции са базирани на пост-маркетинговия опит и на научната литература. Използвани са следните стандартни категории за честота:

Много често:	≥	1/10
Често:	≥	1/100 до < 1/10
Нечести:	≥	1/1,000 до < 1/100
Рядко:	≥	1/10,000 до < 1/1,000



Много рядко: < 1/10,000 (включително докладвани единични случаи)

Нежеланите реакции при употребата на Беринерт са редки.

Органен клас	Много често	Често	Нечести	Рядко	Много рядко
Съдови нарушения				Развитие на тромбоза*	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение				Повишаване на температурата, реакции в мястото на инжектиране	
Нарушения на имунната система				Алергични или такива от анафилактичен тип реакции (като тахикардия, хипер-или хипотония, зачервяване, уртикария, диспнея, главоболие, замаяност, гадене)	Шок

* Опити за лечение с високи дози Беринерт 500 за профилактика или терапия на Capillary Leak Syndrome (CLS) преди, по време на, или след сърдечна операция при екстракорпорална циркулация (непозволено показание и дозировка), в единични случаи са с фатален изход.

За безопасността по отношение на трансмисивни инфекции, вижте точка 4.4.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване в Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София. Тел.: + 359 2 890 34 17, уебсайт: www.bda.bg.

4.9. Предозиране

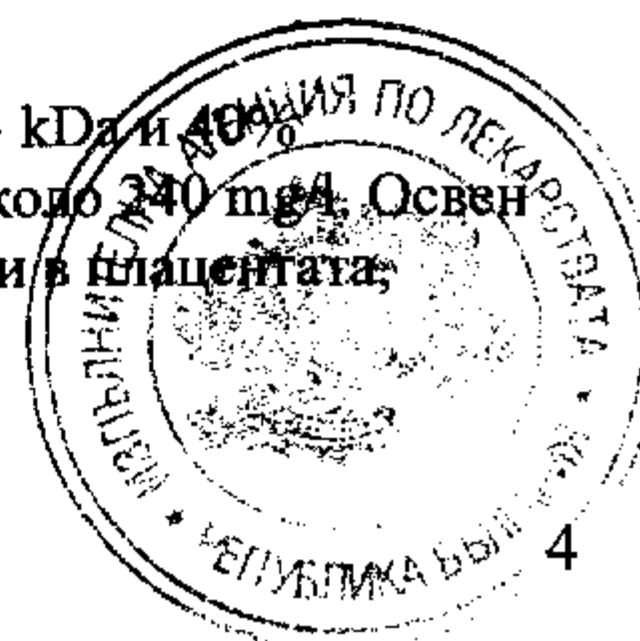
Не са докладвани случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: C1-инхибитор, получен от плазма
АТС код: B06AC01

C1-естеразният инхибитор е плазмен гликопротеин с молекулно тегло 105 kDa и 40% въглеродна част. Неговата концентрация в човешката плазма варира около 340 mg/L. Освен присъствието в човешката плазма, C1-естеразният инхибитор се съдържа и в плацентата, червеният кръв, червенодробните клетки, моноцитите и тромбоцитите.



C1-естеразният инхибитор принадлежи към системата на серин-протеазните-инхибитори (серпини) на човешката плазма, към която принадлежат също и протеини като антитромбин III, алфа-2-антиплазмин, алфа-1-антитрипсин и други.

Във физиологични условия C1-естеразният инхибитор блокира класическия път на активиране на системата на комплемента, посредством инактивиране на ензимно активните компоненти C1s и C1r. Активните ензимни форми образуват комплекс с инхибитора в съотношение 1:1. Освен това, C1-естеразният инхибитор представлява най-важния инхибитор на контактната активация на коагулацията, посредством инхибиране на фактор XIIa и неговите фрагменти. В допълнение, той служи, независимо от алфа-2-макроглобулина, като основен инхибитор на плазменият каликреин.

Терапевтичният ефект на Беринерт 500 при наследствения ангиоедем се индуцира посредством заместване на дефицита на активност на C1-естеразния инхибитор.

5.2. Фармакокинетични свойства

Продуктът се прилага интравенозно и веднага след това е наличен в плазмата в концентрация, съответстваща на приложената доза.

Фармакокинетичните свойства на Беринерт са изследвани в две изпитвания.

Изпитване фаза I, проведено с 15 здрави, възрастни участника, осигурява фармакокинетични данни, които са използвани за оценка на бионаличността на Беринерт 500 и Беринерт 1500. Беше демонстрирана сравнима бионаличност на двете разновидности на Беринерт. За концентрациите на C1-INH антигена C_{max} и AUC_{0-last} средните геометрични съотношения (90% CIs) бяха 1.02 (0.99, 1.04) и 1.02 (0.99, 1.05), съответно. Полуживотът беше определен в подгрупа на обектите с използване на некомпартментни фармакокинетични анализи. Средният полуживот на Беринерт 1500 и Беринерт 500 беше 87,7 часа и 91,4 часа, съответно.

Фармакокинетичните свойства са изследвани при пациенти с наследствен ангиоедем (34 пациенти > 18 години, 6 пациенти < 18 години). Това включва 15 пациента на профилактично лечение (с чести/тежки пристъпи), също 25 пациенти с по-малка честота/по-леки пристъпи и лечение „при необходимост“. Данните са събрани в интервали без пристъпи.

Средното *in-vivo* възстановяване (IVR) е било 86,7% (в граници: 54,0 – 254,1%). IVR при деца било малко по-високо (98,2%, в граници: 69,2 - 106,8 %), отколкото при възрастни (82,5%, в граници: 54,0 - 254,1%). Пациентите с тежки пристъпи имат по-високо IVR (101,4%), в сравнение с пациенти с леки пристъпи (75,8%, в граници: 57,2 - 195,9 %).

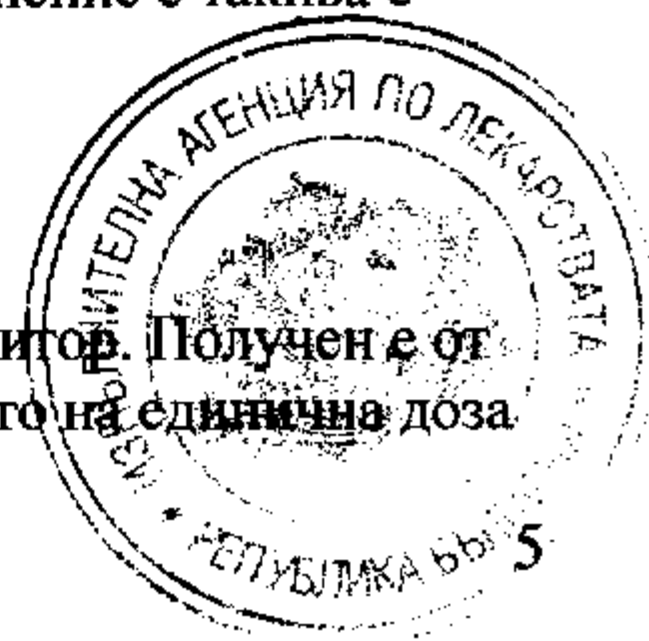
Средното нарастване на активността било 2,3%/IU/kg b.w. (в граници: 1,4 - 6,9 %/ IU/kg b.w.). Не са забелязани значителни различия между възрастни и деца. Пациенти с тежки пристъпи показали по-голямо повишаване на активността, в сравнение с пациенти с леки пристъпи (2,9, в граници: 1,4 - 6,9 спрямо 2,1, в граници: 1,5 - 5,1%/IU/kg b.w.).

Максималната концентрация и активност на човешки C1-естеразен инхибитор в плазмата била достигната в рамките на 0,8 часа след въвеждането на Беринерт, без значителни различия между групите пациенти.

Средното време на полуживот е 36,1 часа. То е малко по-кратко при деца, в сравнение с възрастни (32,9 спрямо 36,1 часа) и при пациенти с тежки пристъпи, в сравнение с такива с леки пристъпи (30,9 спрямо 37,0).

5.3. Предклинични данни за безопасност

Беринерт 500 съдържа като активно вещество човешки C1-естеразен инхибитор. Получен е от човешка плазма и действа като ендогенна съставка на плазмата. Прилагането на единична доза



Беринерт 500 на плъхове и мишки, и прилагането на повтарящи се дози при плъхове не показва токсичност.

Предклинични изпитвания с неколнократно прилагане на дози, с цел изследване на канцерогенността и репродуктивната токсичност не са предприемани, тъй като те не могат да се смятат за уместни при прилагането върху конвенционални животински модели, поради формирането на антитела в следствие на прилагане на хетероложни човешки протеини.

In vitro направен тест по метода на Ouchterlony и *in vivo* PCA модел при морски свинчета не показват нововъзникнали антигенни детерминанти в Беринерт след пастъоризация.

При зайци се извършени *in-vivo* тестове за тромбогенност с Беринерт в дози до 800 IU/kg. Няма протромбомботичен риск, свързан с интравенозно приложение на Беринерт до 800 IU/kg.

Изследванията при зайци за локална поносимост показват, че Беринерт е клинично с добра локална и хистологична поносимост след интравенозно, субкутанно, интраартериално и интрамускулно прилагане.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Глицин

Натриев хлорид

Натриев цитрат

Разтворител:

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за съвместимост, Беринерт 500 не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и разредители в спринцовката/инфузионния набор.

6.3 Срок на годност

36 месеца

След разтваряне, физико-химичната стабилност е показана за 48 часа при стайна температура (максимална 30°C). От микробиологична гледна точка, и поради факта, че Беринерт 500 не съдържа консерванти, разтвореният продукт трябва да се използва незабавно. Ако не се приложи веднага, съхранението не бива да надвишава 8 часа при стайна температура. Приготвеният продукт трябва да бъде съхраняван единствено във флакона.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първични опаковки:



Прах (500IU): Във флакон (стъкло Тип II), с инфузионна тапа (бромобутилова гума), обкатка в цвят старо злато (алуминий) и допълнителна капачка в цвят лайм (пластмаса).

10 ml разтворител във флакон (стъкло Тип I), с инфузионна тапа (хлоробутилова или бромобутилова гума), синя обкатка (алуминий) и допълнителна синя капачка (пластмаса).

Опаковки:

Кутията съдържа:

1 флакон с прах

1 флакон разтворител- 10 ml

1 филтърно прехвърлящо изделие 20/20

Набор за разтваряне и приложение (първична кутия):

1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml,

1 набор за венепункция,

2 напоени със спирт тампона,

1 лепенка

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

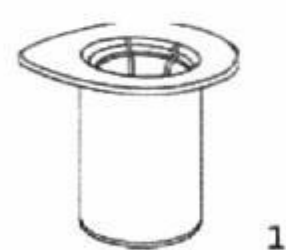
Начин на приложение

Общи инструкции

- Разтворът трябва да бъде безцветен и бистър. След филтруване/изтегляне (виж отдолу), разтвореният продукт трябва да се прегледа визуално за частици и промяна на цвета преди прилагането.
- Не използвайте разтвори, които са мътни или имат частици.
- Разтварянето и изтеглянето трябва да се извършва в асептични условия. Използвайте спринцовката, която е предоствена с продукта.

Разтваряне

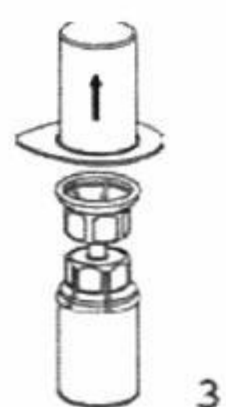
Затоплете разтворителя до стайна температура. Уверете се, че капачките, които се свалят с палец, са отстранени от флаконите на продукта и разтворителя, че гумените тапи са обработени с асептичен разтвор и са оставени да изсъхнат преди да се отвори опаковката на Mix2Vial.



1. Отворете опаковката на Mix2Vial, като отлепите покритието. **Не** изваждайте Mix2Vial от блистерната опаковка!

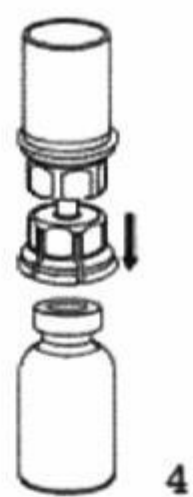


2. Поставете флакона с разтворителя върху равна, чиста повърхност и го задръжте здраво. Вземете Mix2Vial, както си е в блистерната опаковка, и натиснете издадената част в края на синия адаптер **право надолу** през гумената тапа на флакона с разтворителя.



3. Внимателно отстранете блистерната опаковка от Mix2Vial набора, като задръжте скобата и издърпате **нагоре във вертикална посока**. Уверете се, че сте отстранили само опаковката, а не Mix2Vial устройството.





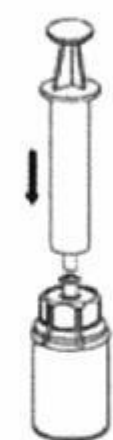
4. Поставете флакона с продукта на равна и твърда повърхност. Обърнете обратно флакона с разтворителя с прикрепения към него Mix2Vial набор и натиснете издадената част на края на прозрачния адаптер **право надолу** през гумената тапа на флакона с продукта. Разтворителят веднага ще изтече във флакона с продукта.



5. С едната ръка хванете Mix2Vial набора откъм страната на продукта, а с другата ръка хванете откъм страната на разтворителя и развийте набора внимателно на две части. Изхвърлете флакона на разтворителя със закачения на него син Mix2Vial адаптер.



6. Внимателно завъртете флакона с продукта със закачения на него прозрачен адаптер, докато веществото се разтвори напълно. Не разклащайте.



7. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. Използвайте спринцовката, която е предоставена с продукта. Както флаконът на продукта е изправен, свържете спринцовката към мястото със заключващ механизъм тип Luer върху Mix2Vial. Инжектирайте въздух във флакона с продукта.

Изтегляне и приложение



8. Както буталото на спринцовката е натиснато, обърнете системата наопаки и изтеглете разтвора в спринцовката посредством бавно изтегляне на буталото на спринцовката надолу.



9. След като разтвора е прехвърлен в спринцовката, хванете здраво спринцовката (като буталото на спринцовката сочи надолу) и разкачете прозрачния Mix2Vial адаптер от спринцовката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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



8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20080293

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 19 декември 2008 г.

Дата на последно подновяване: 10 декември 2013 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Септември 2021

