

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Beriner

Беринерт

500 U

Прах и разтворител за инжекционен/ инфузионен разтвор.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активна субстанция: C1- естеразен инхибитор, човешки (*C1-esterase inhibitor, human*)

Един флакон Беринерт съдържа 500 U C1- естеразен инхибитор. 1U е еквивалентна на активността на C1- естеразния инхибитор в 1 ml прясна цитратна плазма от здрави дарители, 1U е еквивалентна на 6 Levy-Lerow единици.

Продуктът съдържа 50 U/ml 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, имащи известен ефект:

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

За пълният списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах (бял лиофилизат) и разтворител за инжекционен/ инфузионен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ПРЕДПИСАНИЯ

4.1. Терапевтични показания

Наследствен ангиоедем Тип I и II (HAE)

Лечение в остри епизоди.

4.2. Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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

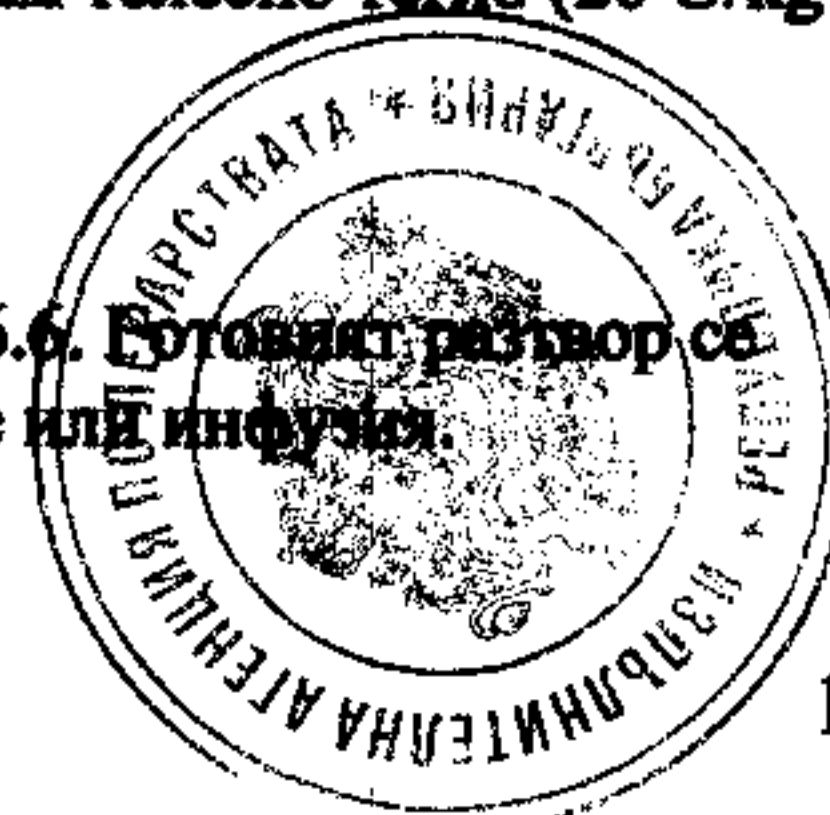
Дозировка при новородени, малки и по- големи деца

На децата трябва да прилагат по 20 единици на килограм телесно тегло (20 U/kg b.w.).

Начин на приложение

Беринерт трябва да се разтваря по начина, описан в т. 6.6. Готовият разтвор се прилага посредством бавно интравенозно инжектиране или инфузия.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-3884 / 19.12.08
Одобрено:



4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към C1- естеразния инхибитор или някои от помощните вещества на продукта.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При пациенти с известна склонност към алергии трябва профилактично да се прилагат антихистамини и кортикостероиди.

Ако се появят алергични реакции или такива от анафилактичен тип, приложението на Беринерт 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 конкретните медицински стандарти за шоква терапия.

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

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

Беринерт съдържа до 486 mg натрий (приблизително 21 mmol) в 100 ml разтвор. Да се вземе под внимание при пациенти на контролирана натриева диета.

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 възникнали вируси и други патогени.

Мерките, които се предприемат, се оценят като ефективни за обвити вируси като HIV, HBV и HCV и за необвтия вирус HAV.

Тези мерки може да са с ограничена ефективност при необвити вируси като Parvovirus B19.

Parvovirus B19 инфекцията може да бъде сериозна при бременни жени (фетална инфекция), при индивиди с имунодефицит, или такива със стимулирана еритропоеза (напр. хемолитична анемия).

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

Препоръчва се всеки път, когато се прилага Беринерт 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. Бременност и кърмене

Бременност

Количеството на данните, показващи, че няма завишен риск от приема на Беринерт от бременни жени е ограничено. Беринерт е физиологичен компонент на човешката плазма. Ето защо не са провеждани проучвания върху репродукцията и развитата токсичност при животни, и не се очакват странични ефекти върху плодовитостта, пре- и постнаталното развитие при човек. Затова Беринерт трябва да се дава на бременни жени само ако определено имат нужда.

Кърмене

Не е известно дали Беринерт се отделя в човешката кърма. 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, като се вземат под внимание предимствата от кърменето за детето и предимствата от терапията за майката.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания 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 и < 1/10
Нечести:	≥	1/1,000 и < 1/100
Рядко:	≥	1/10,000 и < 1/1,000
Много рядко:	<	1/10,000 (включително докладвани единични случаи)

Нежеланите реакции при употребата на Беринерт са редки.

Клас органи	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, хиперили хипотония, зачервяване, уртикария, диспнея, главоболие, замаяност, гадене)	Шок



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

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

4.9. Предозиране

Не са докладвани случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: C1- инхибитор
АТС код: B02A B03

C1- естеразният инхибитор е плазмен гликопротеин с молекулно тегло 105 kDa и 40% въглехидратна част. Неговата концентрация в човешката плазма варира около 240 mg/l. Освен присъствието в човешката плазма, C1- естеразният инхибитор се съдържа и в плацентата, чернодробните 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 класическият 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- важният инхибитор на контактната активация на коагулацията, посредством инхибиращ фактор XIIa и неговите фрагменти. В допълнение той служи, независимо от алфа- 2- макроглобулина, като основен инхибитор на плазменият каликреин.

Терапевтичният ефект на Беринерт 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 са изследвани при 40 пациента (6 пациента < 18 години) с наследствен ангиоедем. Това включва 15 пациента на профилактично лечение (с чести/тежки пристъпи), също 25 пациента 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%/U/kg b.w. (в граници: 1,4 - 6,9 %/U/kg b.w.). Не са забелязани значителни различия между възрастни и деца. Пациенти с тежки пристъпи показали слабо 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%/U/kg b.w.).

Максималната концентрация на активността на C1- естеразният 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 бил 36,1 часа. Това било малко по- кратко при децата, в сравнение с при възрастните (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 съдържа като активна субстанция C1- естеразен инхибитор. Получен е от човешка плазма и действа като ендогенна съставка на плазмата. Прилагането на единична доза Беринерт 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 разумни 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Глицин

Натриев хлорид

Натриев цитрат

Разтворител:

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Беринерт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти и разредители в спринцовката/инфузионния набор.

6.3 Срок на годност

30 месеца

След разтваряне, от микробиологична гледна точка, и поради факта, че Беринерт не съдържа консерванти, разтвореният продукт трябва да се използва незабавно. Физико-



химичната стабилност е показана за 48 часа при стайна температура (максимална 25°C). Въпреки това, ако не се приложи веднага, съхранението не бива да надвишава 8 часа при стайна температура.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

Да не се замразява.

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

6.5 Данни за опаковката

Прах: Флакон от безцветно стъкло Тип II, запечатано с бромобутилова гумена инфузионна тапа Тип I, алуминиева и допълнителна пластмасова капачка.

Разтворител: 10 ml вода за инжекции във флакон от безцветно стъкло Тип I, запечатано с хлоробутилова гумена инфузионна тапа Тип I, алуминиева и допълнителна пластмасова капачка.

Набор за разтваряне и приложение: 1 филтърно прехвърлящо изделие 20/20, 1 спринцовка за еднократна употреба от 10 ml, 1 набор за венепункция, 2 напоени с алкохол тампона, 1 лепенка

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или остатъчен материал трябва да се изхвърлят по подходящ начин.

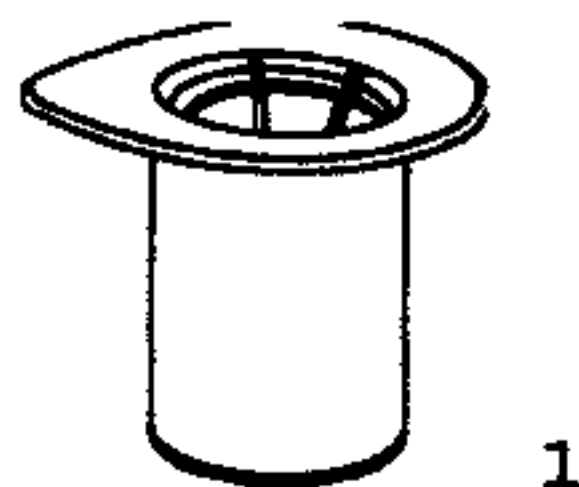
Начин на приложение

Общи инструкции

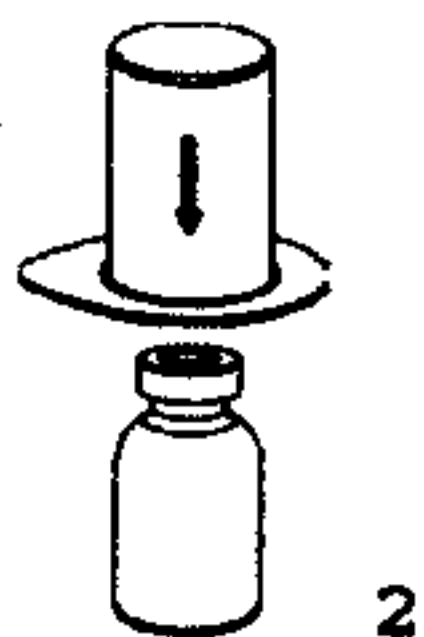
- Разтворът трябва да бъде бистър или леко опалесциращ. След филтруване/изтегляне (виж отдолу), разтвореният продукт трябва да се прегледа визуално за частици и промяна на цвета преди прилагането.
- Не използвайте разтвори, които са мътни или имат частици.
- Разтварянето и изтеглянето трябва да се извършва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

Разтваряне

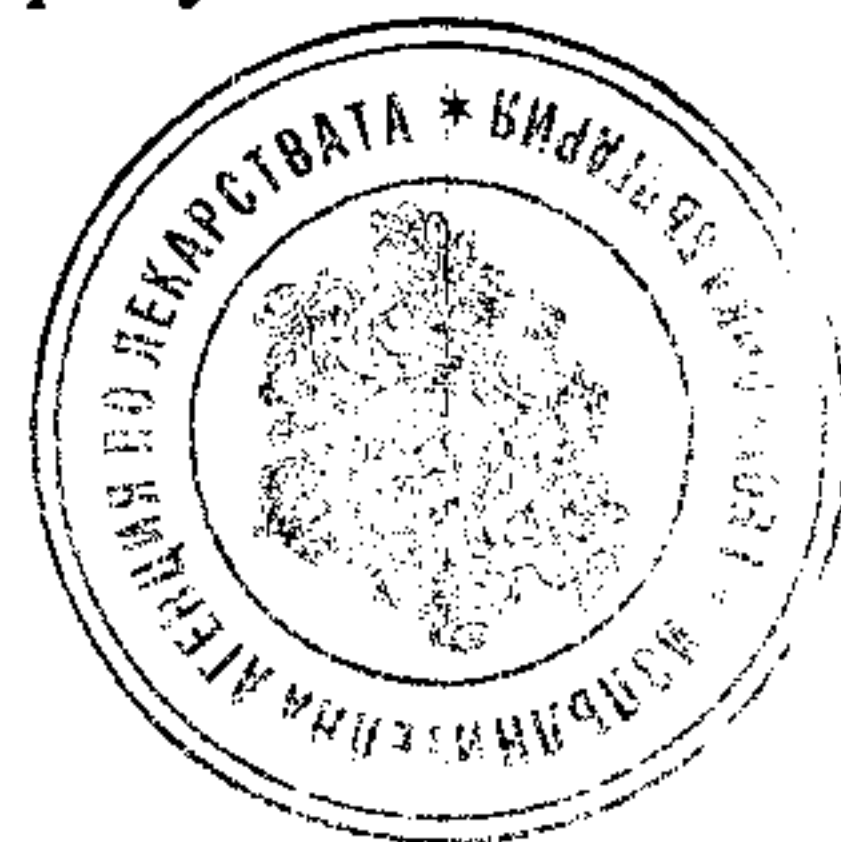
Затоплете разтворителя до стайна температура. Уверете се, че капачките, свалящи се с палец са отстранени от флаконите на продукта и разтворителя, че гумените тапи са обработени с асептичен разтвор, и че се оставени да изсъхнат преди да се отвори опаковката на Mix2Vial.

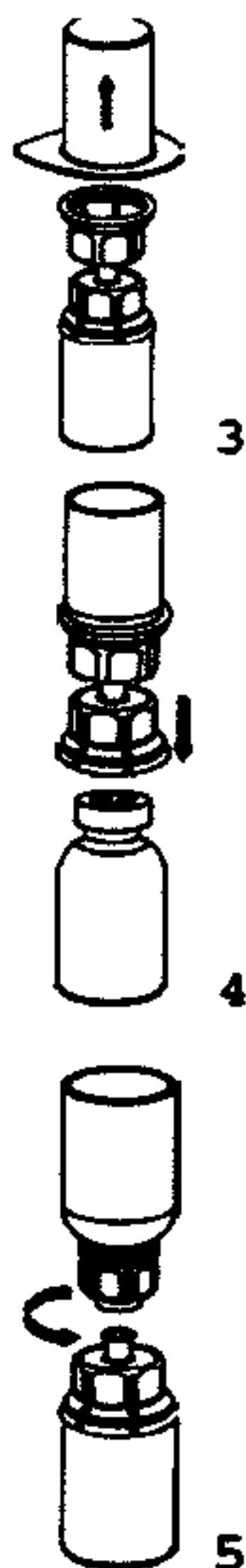


1. Отворете опаковката на Mix2Vial, посредством отстраняване на капака. **Не** изваждайте Mix2Vial от блистерната опаковка!

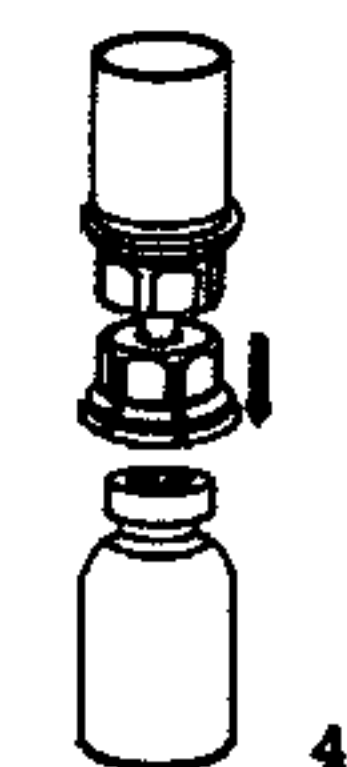


2. Поставете флакона с разтворителя върху равна, чиста повърхност и го задръжте здраво. Вземете Mix2Vial, както си е в блистерната опаковка и натиснете издадената част в края на синият адаптор право надолу през гумената тапа на флакона с разтворителя.





3. Внимателно отстранете блистерната опаковка от Mix2Vial наборът, посредством задържане на скобата, и издърпване нагоре във вертикална посока. Уверете се, че сте отстранили само опаковката, а не Mix2Vial устройството.



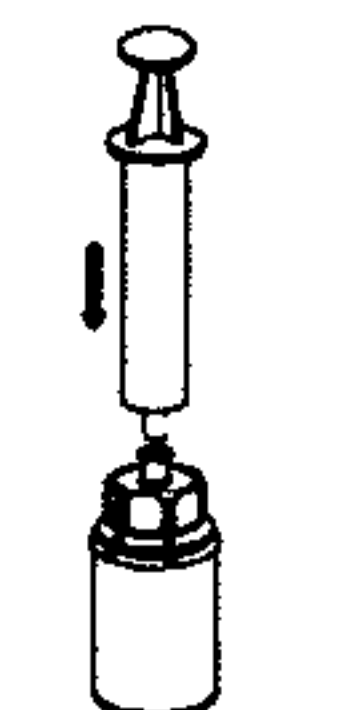
4. Поставете флаконът с продукта на равна и стабилна повърхност. Обърнете обратно флакона с разтворителя, със закаченият към него Mix2Vial набор и натиснете издадената част на края на прозрачния адаптор право надолу през гумената тапа на флакона с продукта. Разтворителят веднага ще изтече във флакона с продукта.



5. С едната ръка хванете Mix2Vial наборът откъм страната на продукта, а с другата ръка хванете откъм страната на разтворителя и разкачете наборът внимателно на две части. Изхвърлете флакона на разтворителя, със закаченият на него син Mix2Vial адаптор.

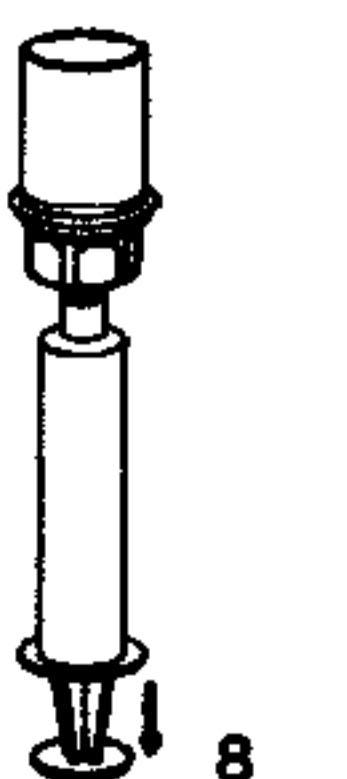


6. Внимателно завъртете флаконът с продукта със закаченият на него прозрачен адаптор, докато веществото се разтвори напълно. Не разклащайте.



7. Изтеглете въздух в празна, стерилна спринцовка. 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 концентрата в спринцовката посредством бавно изтегляне на буталото на спринцовката надолу.





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

9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2008г.

