

**VERSIONE IN FASE DI  
APPROVAZIONE AIFA**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO  
(EU-SPC) (EDS/EU/ITALIANO)**

**BERINERT**

Rev.: 11 – DEC – 2008 / Day 90 final

Supersedes previous version

Rev.: 05 – DEC – 2008 / Day 85 comments FR

Rev.: 01 – DEC – 2008 / Day 73 – 80 comments FR, NL,PT,SI

## 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

Berinert  
500 unità  
Polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: Inibitore umano della C1-esterasi.

Berinert contiene 500 unità di inibitore della C1-esterasi. 1 U corrisponde all'attività di inibitore della C1-esterasi contenuto in 1 mL di plasma fresco citratato ottenuto da donatori sani, 1 U equivale a 6 unità Levy-Lepow.

Dopo ricostruzione con 10 mL di acqua per iniezioni il prodotto contiene 50 U/mL di inibitore della C1-esterasi.

Il totale delle proteine contenute nella soluzione ricostituita è di 6,5 mg/mL.

Eccipienti di cui si conoscono gli effetti  
Sodio fino a 486 mg (approssimativamente 21 mmol) per 100 mL di soluzione  
Per la lista completa degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere (liofilizzato bianco) e solvente per soluzione, per iniezione o infusione.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Angioedema ereditario di tipo I e II (HAE)  
Trattamento degli episodi acuti.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza di trattamenti con l'uso di inibitore della C1 esterasi.

#### **Posologia**

20 unità per chilo di peso corporeo ( 20 U/kg p.c.)

#### Dosaggio per neonati, bambini e ragazzi

**La dose per bambini è di 20 unità per chilo di peso corporeo (20 U/kg p.c.).**

#### **Metodo di somministrazione**

Berinert deve essere ricostituito seguendo le indicazioni riportate al paragrafo 6.6.  
La soluzione ricostituita deve essere iniettata o infusa per i.v. lentamente.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota ad uno qualsiasi dei componenti del prodotto.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Ai pazienti con anamnesi di reazioni allergiche al prodotto, si devono somministrare antistaminici e corticosteroidi a titolo preventivo.

In caso di comparsa di reazioni allergiche o anafilattiche si dovrà immediatamente sospendere la somministrazione di Berinert (ad es. interrompendo l'iniezione/infusione), con successiva adozione di

un adeguato trattamento terapeutico. Il trattamento terapeutico dipende dal tipo e dalla gravità dell'evento. Si devono osservare le direttive della moderna terapia dello shock.

I pazienti con edema laringeo richiedono un controllo particolarmente attento nelle situazioni d'emergenza.

Si sconsiglia l'uso di Berinert in indicazioni o trattamenti non approvati come nella Capillary Leak Sindrome (CLS) – (vedere anche paragrafo "4.8 Effetti indesiderati")

Berinert contiene fino a 486 mg di sodio ( approssimativamente 21 mmol) per 100 ml di soluzione. Questo deve essere tenuto in considerazione per i pazienti che seguono una dieta iposodica

#### **Sicurezza virale**

Le procedure standard per prevenire infezioni che risultino dall'uso di prodotti derivati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle singole donazioni e dei pool di plasma per la presenza di specifici marcatori di infezione e l'adozione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/la rimozione dei virus. Ciò nonostante, quando vengono somministrati prodotti derivati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò vale anche per virus sconosciuti o emergenti e per altri patogeni.

I provvedimenti adottati sono considerati efficaci nei confronti di virus capsulati come HIV, HBV e HCV, e nei confronti del virus non capsulato HAV.

Le misure adottate possono essere di limitato valore nei confronti di altri virus non capsulati come il Parvovirus B19.

L'infezione da parvovirus B19 può avere gravi conseguenze nelle donne in gravidanza (infezione fetale) e negli individui con immunodeficienza o aumentata eritropoiesi (es. anemia emolitica).

E' da tenere in considerazione l'opportunità di un'appropriata vaccinazione (epatite A e B) per tutti quei pazienti che ricevono con regolarità prodotti derivati da plasma.

Si raccomanda in modo particolare che, ogni qual volta si somministri Berinert ad un paziente venga registrato sia il nome che il numero di lotto del prodotto, in modo da stabilire un collegamento fra il nome del paziente e il numero del lotto del prodotto.

#### **4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazioni**

Non sono stati condotti studi su possibili interazioni.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

##### **Gravidanza**

Sono disponibili limitati dati che indicano nessun rischio di aumentato rischio con l'uso di Berinert in donne in gravidanza. Berinert è un componente fisiologico del plasma umano, per questo non sono stati condotti studi sulla riproduzione e tossicità sugli animali e non sono prevedibili effetti collaterali, nell'uomo, sulla fertilità, in gravidanza e sul post-natale.

Pertanto Berinert dovrebbe essere usato in gravidanza solo chiaramente indicato.

##### **Allattamento**

Non è noto se Berinert venga escretato nel latte materno, ma considerato il suo alto peso molecolare, è improbabile che Berinert venga trasferito nel latte materno. E' però improbabile che una donna sofferente di angioedema ereditario allatti. La decisione da prendere, in ogni caso, sarà quella di interrompere o l'allattamento o la terapia con Berinert in considerazione del beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non sono stati condotti studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse, di seguito riportate, si basano tanto sull'esperienza post-marketing quanto sulla letteratura scientifica. Per la frequenza sono state adottate le seguenti categorie standard:

Molto comune:	≥	1/10
Comune:	≥	1/100 e <1/10
Non comune:	≥	1/1.000 e <1/100
Raro:	≥	1/10.000 e <1/1,000
Molto raro:	<	1/10.000 (inclusi casi singoli)

**Rari sono gli effetti indesiderati con l'uso di Berinert.**

Organi interessati	Molto Comune	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
<b>Disturbi vascolari</b>				Sviluppo di trombosi*	
<b>Disturbi di carattere generale e condizioni della sede di somministrazione</b>				Aumento della temperatura, reazione nel punto di iniezione	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>				Reazione di tipo allergico o anafilattico (es. Tachicardia, iper- o ipotensione, rossore, orticaria, dispnea, emicrania, vertigini, nausea)	Shock

\* Nei tentativi di trattamento, con dosi elevate di Berinert per la profilassi o la terapia della Capillary Leak Syndrome (CLS); prima, durante o dopo interventi di cardiocirurgia con circolazione extracorporea (indicazione ed uso non approvati), in singoli casi con conseguenza fatale.

Per la sicurezza nei confronti della trasmissione di patogeni, vedere paragrafo 4.4.

#### 4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: C1 inibitore.  
Codice ATC: B02A B03

L'inibitore della C1-esterasi è una glicoproteina plasmatica con un peso molecolare di 105 KD ed è costituita per la metà da carboidrati al 40%. La sua concentrazione nel plasma umano è di circa 240 mg/L. Oltre ad essere presente nel plasma umano, anche la placenta, le cellule epatiche, i monociti e le piastrine contengono inibitore della C1-esterasi.

L'inibitore della C1-esterasi appartiene al sistema degli inibitori della serin-proteasi del plasma umano come altre proteine tipo antithrombina III, alfa di 2 antiplasmina, alpha-1-antitripsina ed altre.

Fisiologicamente l'inibitore della C1-esterasi blocca la via classica del sistema complementare inattivando l'attivazione enzimatica dei componenti attivi del C1s e del C1r. L'enzima attivato

forma un complesso con l'inibitore in un rapporto di 1:1.

L'inibitore della C1-esterasi rappresenta, inoltre, l'inibitore più importante dell'attivazione da contatto della coagulazione inibendo il fattore XIIa ed i suoi frammenti. Oltre a ciò, come l'alfa 2 macroglobulina, rappresenta il maggior inibitore della callicreina plasmatica.

L'azione terapeutica di Berinert nell'angioedema ereditario è indotta dalla sostituzione dell'attività deficitaria dell'inibitore della C1-esterasi.

## 5.2 Proprietà di Farmacocinetiche

Il prodotto deve essere somministrato per endovena ed è immediatamente disponibile nel plasma con una concentrazione di plasmatica corrispondente alla dose infusa.

Le proprietà farmacocinetiche sono state studiate in 40 pazienti (6 pazienti < 18 anni) con angioedema ereditario. Lo studio ha incluso, sia 15 pazienti in trattamento profilattico (con attacchi frequenti/gravi), che 25 pazienti con attacchi meno frequenti/leggeri e con trattamento "on demand". I dati riportati si riferiscono all'intervallo tra un attacco e l'altro.

La mediana di recupero *in vivo* (IVR) è stata del 86.7% (range: 54,0 – 254,1%). L'IVR per i bambini è stata leggermente più alta (98.2 %, range: 69,2 – 106,8%) ) rispetto agli adulti ( 82.5 % range: 54,0 – 254,1%). I pazienti con attacchi gravi hanno un'IVR più alta ( 101.4 % ) in confronto ai pazienti con attacchi leggeri ( 75.8 % range: 57,2 – 195,9%).

L'aumento mediano nell'attività è stata del 2.3%/U/kg p.c. (range: 1,4 – 6,9%/U/Kg p.c.). Non si è osservata nessuna differenza significativa tra adulti e bambini. I pazienti con attacchi gravi hanno mostrato un aumento leggermente più alto nell'attività rispetto ai pazienti con attacchi lievi ( 2.9, range: 1,4 – 6,9 vs. 2.1, range: 1,5 – 5,1%/U/kg p.c.).

La massima concentrazione dell'attività dell'inibitore della C1-esterasi nel plasma si è avuta entro 0.8 ore dopo la somministrazione di Berinert senza differenze significative tra i gruppi di pazienti.

Il periodo di emivita media è stato di 36.1 ore. E' stato leggermente più corto nei bambini rispetto agli adulti (32.9 vs. 36.1 ore) e nei pazienti con attacchi seri rispetto ai pazienti con gli attacchi lievi (30.9 vs. 37.0).

## 5.3 Dati di sicurezza preclinici

Berinert contiene come principio attivo l'inibitore della C1-esterasi. È derivato dal plasma umano ed agisce come costituente endogeno del plasma. La somministrazione di singole dosi di Berinert in topi e cavie come di dosi ripetute nei topi non ha portato all'evidenziazione di effetti tossici in questi animali da laboratorio.

Studi preclinici con dosi ripetute per controllare la cancerogenicità e la tossicità della riproduzione non sono razionalmente effettuabili in modelli animali convenzionali a seguito dello sviluppo di anticorpi indotti dalla somministrazione di proteine eterologhe di origine umana.

Il test *in vitro* Ouchterlony e *in vivo* su cavie da laboratorio non hanno dimostrato un aumento di determinanti antigenici in Berinert dopo patereizzazione.

## 6. PROPIETA' FARMACOLOGICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

*Liofilizzato:*

Glicina

Cloruro di sodio

Citrato di sodio

*Solvente:*  
Acqua per iniezioni

## 6.2 Incompatibilità

Berinert non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali e diluenti nella siringa/set da infusione.

## 6.3 Validità

30 mesi

Dopo la ricostituzione, sotto il profilo microbiologico e considerato che Berinert 500 non contiene conservanti, si raccomanda di usare il prodotto immediatamente. Dopo ricostituzione è stata dimostrata una stabilità chimico-fisica per 24 ore a temperatura ambiente (massimo 25°C). Comunque, se non somministrato immediatamente conservare a temperatura ambiente per non più di 8 ore.

## 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a +25°C.

Non congelare!

Tenere il flaconcino nella confezione di cartone per proteggerlo dalla luce.

## 6.5 Natura e contenuto della confezione

Liofilizzato: Flaconcino di vetro Tipo II incolore, chiuso con tappo di gomma per infusione, cappuccio in alluminio e chiusura a strappo, di plastica.

Solvente: 10 mL di acqua per iniezioni in un flaconcino di vetro incolore Tipo I, chiuso con tappo di gomma per infusione, cappuccio in alluminio e chiusura a strappo, di plastica.

Set per somministrazione: 1 transfer set 20/20, 1 siringa monouso da 10 mL, 1 set per infusione, 2 tamponi con alcool, 1 cerotto.

## 6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e altre manipolazioni

Il prodotto non utilizzato e il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

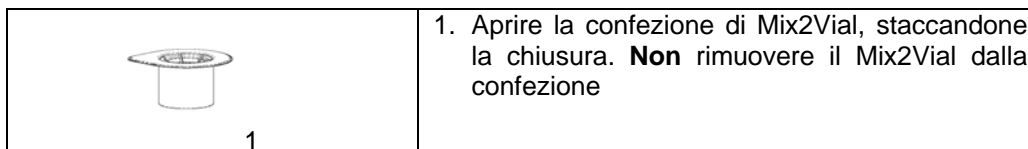
### **Metodo di somministrazione**

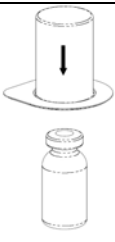

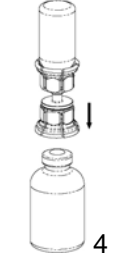
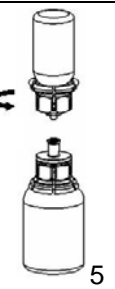

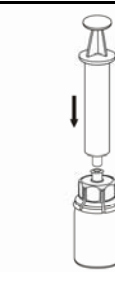
#### *Istruzioni in generale*

- La soluzione deve essere limpida o leggermente opalescente. Dopo il filtraggio/prelievo (vedere di seguito) il prodotto ricostituito, prima della somministrazione, deve essere ispezionato visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle o di alterazioni di colore.
- Non usare soluzioni torbide o contenenti depositi.
- Ricostituzione e prelievo devono essere effettuati in condizioni asettiche.


#### *Ricostituzione*

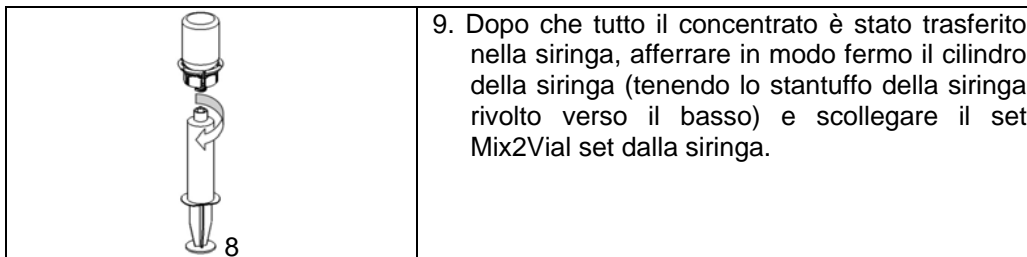
Portare il solvente a temperatura ambiente. Accertarsi che i cappucci di protezione a strappo dei flaconcini contenenti rispettivamente il prodotto e il diluente. Disinfettare i tappi con una soluzione asettica e aspettare che questa si sia asciugata prima di aprire la confezione di Mix2Vial.



	<p>2. Posizionare il flaconcino del diluente su una superficie piana e pulita, tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con la confezione e <b>spingere</b> la parte blu terminale nel tappo del diluente.</p>
	<p>3. Togliere con prudenza la confezione dal set Mix2Vial. Assicurarsi di tirare verso l'alto soltanto la confezione e non il set Mix2Vial.</p>
	<p>4. Posizionare in modo sicuro il flaconcino del prodotto su un piano d'appoggio, capovolgere il flaconcino del diluente connesso con il Mix2Vial e <b>spingere</b> l'adattatore trasparente sul tappo del flaconcino contenente il prodotto. Il diluente sarà automaticamente trasferito nel flaconcino del prodotto.</p>
	<p>5. Trattenere con una mano il flaconcino del prodotto con il set Mix2Vial, afferrare con l'altra mano il flaconcino del diluente e svitare il set nei suoi due componenti.</p>
	<p>6. Rotolare gentilmente il flaconcino del prodotto fino a completa soluzione. Non scuotere il flaconcino.</p>
	<p>7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Tenendo il flaconcino del prodotto in verticale, collegare la siringa al set Mix2Vial e iniettare l'aria nel flaconcino del prodotto</p>

*Prelievo e somministrazione*

	<p>8. Tenendo pressato lo stantuffo della siringa capovolgere il sistema e, risolvendo lentamente lo stantuffo, aspirare il concentrato nella siringa.</p>
---	--



**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Str. 76  
35041 Marburg  
Germania

Rappresentante per l'Italia:  
CSL Behring S.p.A. – P.le Stefano Türri, 5 – 20149 Milano

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

-----

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

– (Data del Decreto di Autorizzazione) –

**10. DATA DELLA REVISIONE DEL PRESENTE TESTO**

Data del decreto di Autorizzazione