

FICHA TÉCNICA

BERINERT 500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 500 UI, CON SOLVENTE (INHIBIDOR DE LA ESTERASA C1 HUMANO)

BERINERT 1500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI, CON SOLVENTE (INHIBIDOR DE LA ESTERASA C1 HUMANO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Beriner[®] liofilizado para solución inyectable 500 UI, con solvente (inhibidor de la esterasa C1 humano)

Beriner[®] liofilizado para solución inyectable 1500 UI, con solvente (inhibidor de la esterasa C1 humano)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancia activa: inhibidor de la esterasa C1, humano

Beriner[®] contiene 500 UI de inhibidor de la esterasa C1 por vial de inyección.

Beriner[®] contiene 1500 UI de inhibidor de la esterasa C1 por vial de inyección.

La potencia del inhibidor de la esterasa C1 se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de la OMS para los productos inhibidores de la C1 esterasa.

Beriner[®] 500 contiene 50 UI/ml de inhibidor de la C1 esterasa después de la reconstitución con 10 ml de agua para inyectables.

Beriner[®] 1500 contiene 500 UI/ml de inhibidor de la C1 esterasa después de la reconstitución con 3 ml de agua para inyectables.

Excipientes con efecto conocido:

Sodio hasta 486 mg (aproximadamente 21 mmol) por 100ml de solución.

Para ver la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Beriner[®] 500:

Liofilizado y diluyente para solución inyectable/ solución para infusión.

Beriner[®] 1500:

Liofilizado y diluyente para solución inyectable/ solución para infusión.

Liofilizado blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Está indicado en adultos para:
Angioedema hereditario (AEH), tipos I y II
Tratamiento y prevención de episodios agudos, previo a procedimientos

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la deficiencia de inhibidor de la C1 esterasa.

Posología

Adultos

Tratamiento de ataques de angioedema agudo:
20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).

Prevención preoperatoria de ataques de angioedema:
1000 UI antes de 6 horas de una intervención médica, dental o quirúrgica.

Método de administración

Berinert debe reconstituirse de acuerdo a la sección 6.6.

La solución reconstituida para

- Berinert 500 debe ser incolora y transparente
- Berinert 1500 debe ser incolora y transparente a ligeramente opalescente

La solución debe administrarse mediante inyección IV lenta. Berinert 500 puede administrarse también como infusión (4 ml/minuto).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Deben administrarse antihistamínicos y corticosteroides de forma profiláctica a aquellos pacientes con tendencia conocida a presentar alergias.

En caso de producirse reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es preciso detener inmediatamente la administración de Berinert (p. ej., interrumpir la inyección/infusión) e iniciar el tratamiento apropiado. Las medidas terapéuticas dependerán del tipo y la gravedad del efecto adverso. Se debe actuar conforme a las normas médicas vigentes para tratar el estado de choque.

Los pacientes con edema laríngeo precisan una vigilancia especialmente cuidadosa, con tratamiento de emergencia a mano y listo para el uso.

No se recomienda el tratamiento con Berinert o su uso no autorizado para el síndrome de extravasación capilar (SEC) (ver también la sección “4.8 Reacciones adversas”).

Berinert contiene hasta 486 mg de sodio (aproximadamente 21 mmol) por 100 ml de solución. Esto deben tenerlo en cuenta los pacientes que sigan una dieta con restricción del contenido de sodio.

Tratamiento en casa y auto administración

Existen datos limitados sobre el uso de este producto como autoadministración o administración en casa. Los riesgos potenciales asociados al tratamiento en casa están relacionados con la administración misma así como el manejo de las reacciones adversas al fármaco, particularmente la hipersensibilidad. La decisión sobre el uso del tratamiento en casa para un paciente individual debe ser tomada por el médico tratante, quien debe garantizar que se proporcione la capacitación apropiada y se revise el uso en intervalos.

Seguridad viral

Las medidas estándar para prevenir infecciones, resultado del uso de medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humanos, incluye la selección de los donantes de sangre y plasma con, el análisis de cada donación y mezcla de plasma para marcadores específicos de infección y la inclusión de pasos de fabricación efectivos para la inactivación / remoción de virus. A pesar de estas medidas, no es posible excluir completamente la posibilidad de transmitir infecciones cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos. Esto también es válido para virus y otros tipos de agentes infecciosos desconocidos o de reciente aparición.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados como el VIH, VHB, VHC y para el virus no encapsulado VHA y parvovirus B19.

La vacunación adecuada (hepatitis A y B) se debe considerar generalmente para pacientes recibiendo de forma regular/repetida, productos derivados de plasma humano.

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se use Berinert a un paciente, se registren el nombre y el número de lote del producto a fin de mantener una relación entre el paciente y el lote del producto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Pediatría, fertilidad, embarazo y lactancia

Pediatría

Se dispone de información clínica limitada para el uso en menores de 18 años de edad. Los estudios realizados no permiten establecer un beneficio clínico positivo frente a posibles riesgos.

Embarazo

Existe una cantidad limitada de datos que indican la ausencia de un riesgo aumentado en relación con el uso de Berinert en mujeres embarazadas. Berinert es un componente fisiológico del plasma humano. Por ello, no se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales ni se esperan efectos adversos sobre la fertilidad y el desarrollo prenatal y posnatal en seres humanos. Por lo tanto, Berinert sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

Lactancia materna

No se sabe si Berinert se excreta con la leche materna humana, pero, debido a su elevado peso molecular, la transferencia de Berinert a la leche materna parece improbable. No obstante, la lactancia es cuestionable en las mujeres con angioedema hereditario. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia, o bien interrumpir el tratamiento con Berinert, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el bebé y los beneficios de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Berinert es un componente fisiológico del plasma humano. Por lo tanto, no se han realizado estudios en reproducción y desarrollo de toxicidad en animales y no es de esperarse efectos adversos en la fertilidad pre y posnatal en humanos.

4.7 Efectos en la habilidad de manejar y utilizar maquinaria

Berinert tiene un efecto nulo o insignificante en la habilidad para conducir y utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia postcomercialización y en la bibliografía científica. Se emplean las siguientes categorías estándar de frecuencia:

Muy frecuentes: $\geq 1/10$

Frecuentes: $\geq 1/100$ y $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$

Muy raras: $< 1/10.000$ (incluidos casos comunicados de forma aislada)

Las reacciones adversas con Berinert son raras.

Clase por órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos vasculares				Desarrollo de trombosis*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Aumento de la temperatura, reacciones en el lugar de inyección	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico (p. ej., taquicardia, hipertensión o hipotensión, rubor, ronchas, disnea, dolor de cabeza, mareos, náuseas)	Estado de Choque

* En ensayos de tratamiento con dosis altas de Berinert para la profilaxis o la terapia del síndrome de extravasación capilar (SEC) antes, durante o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (indicación y dosis no autorizadas), en casos aislados con desenlace mortal.

Para obtener información sobre seguridad con respecto a agentes transmisibles, consulte la sección 4.4.

Reporte de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del producto es importante. Ello permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inhibidor-C1, derivado del plasma

Código ATC: B06AC01

El inhibidor de la C1-esterasa es una glicoproteína del plasma con un peso molecular de 105 kD y una proporción de carbohidrato del 40 %. Su concentración en el plasma humano tiene un rango de aproximadamente 240 mg/l. Además de su presencia en el plasma humano, también en la placenta, células hepáticas, monocitos y plaquetas contienen el inhibidor de la C1-esterasa.

El inhibidor de la C1-esterasa pertenece al sistema-(serpina)-inhibidor-proteasa-serina de plasma humano como lo hacen otras proteínas como la antitrombina III, alfa-2-antiplasmina, alfa-1-antitripsina y otras.

Bajo condiciones fisiológicas, el inhibidor de la C1-esterasa bloquea la ruta clásica del sistema del complemento inactivando los componentes activos enzimáticos C1s y C1r. La enzima activa forma un complejo con el inhibidor en una estequiometría de 1:1.

Además, el inhibidor C1-esterasa representa el inhibidor más importante de la activación de contacto de coagulación inhibiendo el factor XIIa y sus fragmentos. Además, sirve, aparte de alfa-2-macroglobulina, como el inhibidor principal de calicreína en plasma.

El efecto terapéutico de Berinert en el angioedema hereditario se induce por la sustitución de la actividad del inhibidor C1-esterasa deficiente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El producto debe administrarse de forma intravenosa y está inmediatamente disponible en el plasma con una concentración plasmática correspondiente a la dosis administrada.

Las propiedades farmacocinéticas de Berinert han sido investigadas mediante dos estudios:

Un estudio fase I conducido en 15 adultos saludables brindando datos de propiedades farmacocinéticas que fueron utilizados para valorar la biodisponibilidad de Berinert 1500 y Berinert 500. Se demostró la biodisponibilidad comparable de las dos presentaciones de Berinert. Para las concentraciones de antígeno de inhibidor de la C1 esterasa, la C_{max} , y AUC_{0final} promedio de las medias geométricas (90% IC) fue 1.02 (0.99, 1.04) y 1.02 (0.99, 1.05) respectivamente. La vida media fue estimada en un subgrupo de sujetos utilizando análisis farmacocinético no compartimental. El promedio de la vida media de Berinert 1500 y 500 fue de 87.7 horas y 91.4 horas, respectivamente.

Las propiedades farmacocinéticas han sido investigadas en pacientes con Angioedema hereditario (34 pacientes > 18 años, 6 pacientes < 18 años). Estas incluyeron a 15 pacientes bajo tratamiento profiláctico (con ataques frecuentes/severos) así como 25 pacientes con ataques menos frecuentes/leves y tratamiento "a demanda". Los datos fueron generados en un intervalo libre de ataques.

La recuperación media *in vivo* (RMI) fue de 86.7 % (rango: 54.0 – 254.1 %). La RMI para niños fue ligeramente mayor (98.2 %, rango: 69.2 – 106.8 %) que aquella para adultos (82.5 %, rango: 54.0 – 254.1 %). Los pacientes con ataques severos tuvieron una RMI mayor (101.4 %) en comparación con los pacientes con ataques leves (75.8 %, rango: 57.2 – 195.9 %).

El incremento promedio en la actividad fue de 2.3 % / UI / kg de peso corporal (rango: 1.4 – 6.9 % / UI / kg de peso corporal). No se observó ninguna diferencia significativa entre adultos y niños. Los pacientes con ataques severos mostraron un aumento ligeramente mayor en la actividad que en pacientes con ataques leves (2.9, rango: 1.4 – 6.9 contra 2.1, rango: 1.5 – 5.1 % / UI / kg de peso corporal).

La concentración máxima de la actividad del inhibidor de C1-esterasa en el plasma se alcanzó en 0.8 horas después de la administración de Berinert sin diferencias significativas entre los grupos de pacientes.

El promedio de la vida media fue de 36.1 horas. Fue ligeramente más corta en niños que en adultos (32.9 contra 36.1 horas) y en pacientes con ataques severos que en pacientes con ataques leves (30.9 contra 37.0).

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Berinert contiene como principio activo el inhibidor de la C1-esterasa. Se deriva del plasma humano y actúa como un componente endógeno de plasma. La aplicación de una única dosis de Berinert en ratas y ratones y la aplicación de dosis repetida en ratas no mostró ninguna evidencia de toxicidad.

Los estudios preclínicos con aplicación de dosis repetida para investigar la carcinogenicidad y toxicidad reproductiva no se han llevado a cabo debido a que éstos no pueden llevarse a cabo

de forma razonable en modelos animales convencionales debido al desarrollo de anticuerpos después de la aplicación de proteínas humanas heterólogas.

La prueba de Ouchterlony y el modelo PCA in vivo en cobayos no mostraron ninguna evidencia de determinantes antigénicos recién aparecidos en Berinert después de la pasteurización.

Las pruebas de trombogenicidad *in vivo* realizadas en conejos fueron llevadas a cabo con dosis de Berinert de hasta 800UI/kg. No existe riesgo protrombótico asociado con la administración IV de hasta 800 UI/ kg de Berinert.

Estudios de tolerancia local en conejos demostraron que Berinert fue clínicamente, localmente e histológicamente bien tolerado luego de su aplicación intravenosa, subcutánea, intra-arterial e intramuscular.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Liofilizado:

Glicina

Cloruro de sodio

Citrato de sodio

Diluyente:

Agua para inyecciones

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos ni diluyentes en la jeringa o el equipo de perfusión.

6.3 Período de vida útil

Berinert 500: 36 meses

Berinert 1500: 36 meses

Desde el punto de vista microbiológico y como Berinert no contiene preservantes, el producto reconstituido debe ser utilizado inmediatamente. Si no se administra inmediatamente, el tiempo de almacenamiento y las condiciones son responsabilidad del usuario y no deberá ser mayor a 8 horas mantenido a temperatura ambiente (no más de 25°C). El producto reconstituido sólo debe ser almacenado en el vial.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Berinerter 500: No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Berinerter 1500: No conservar a temperatura superior a 30 °C.

No congelar.

Conservar el vial en su caja de cartón para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento del medicamento después de la reconstitución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del empaque

Berinerter 500: Liofilizado (500 UI) en un vial (vidrio tipo II) con tapón (bromobutilo tipo I), sello (aluminio) y tapa flip-off (plástico).

10 ml de diluyente en un vial (vidrio tipo I) con tapón (clorobutilo tipo I), sello (aluminio) y tapa flip-off (plástico).

Berinerter 1500: Liofilizado (1500 UI) en un vial (vidrio incoloro tipo I) con tapón (bromobutilo tipo I), sello (aluminio) y tapa flip-off (plástico).

3 ml de diluyente en un vial (vidrio tipo I) con tapón (clorobutilo tipo I), sello (aluminio) y tapa flip-off (plástico).

Presentaciones:

Envase conteniendo:

Vial con liofilizado

Vial con solvente

Dispositivo de transferencia con filtro 20/20 (Mix2Vial)

Set de administración (caja interna) con:

- Equipo de venopunción
- Toallitas con alcohol
- Apósito adhesivo no estéril
- Jeringa desechable

6.6 Precauciones especiales para desechar y otros manejos

Cualquier producto no utilizado o material sobrante debe ser desechado de acuerdo con los requerimientos locales

Método de administración.

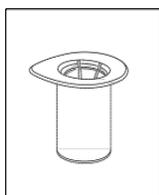
Instrucciones generales

- La solución para Berinerter 500 debe ser incolora y transparente.
- La solución para Berinerter 1500 debe ser incolora y transparente a ligeramente opalescente.

- Después de filtrar o extraer el producto reconstituido (consulte más adelante), se debe comprobar visualmente que la solución no contenga partículas ni presente decoloración antes de administrarla.
- No use la solución si está visiblemente turbia o si contiene partículas o sedimentos.
- La reconstitución y la extracción se deben efectuar bajo condiciones asépticas. Utilice la jeringa suministrada con el producto* o una jeringa libre de silicona.

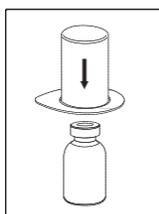
Reconstitución

Llevar el diluyente a temperatura ambiente. Asegúrese que las tapas protectoras del vial del diluyente y del vial con el producto hayan sido retiradas, que los tapones de goma expuestos de ambos viales se hayan tratado con solución aséptica para dejarlos secar antes de abrir el empaque Mix2Vial



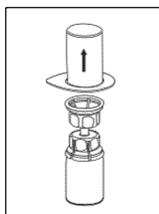
1

1. Abra el envase del Mix2Vial desprendiendo la tapa. ¡No extraiga el Mix2Vial de su envase blíster!



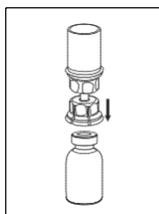
2

2. Coloque el vial de diluyente (agua para inyecciones) **en posición vertical** sobre una superficie plana y limpia y sujételo con firmeza. Tome el Mix2Vial junto con su envase blíster y empuje la punta del adaptador azul **en línea recta hacia abajo** a través del centro del tapón del vial de diluyente.



3

3. Retire cuidadosamente el envase blíster del equipo Mix2Vial sujetándolo por el borde y tirando **verticalmente** hacia arriba. Asegúrese de que sólo retira el envase blíster y que el Mix2Vial permanece acoplado al vial de diluyente.



4

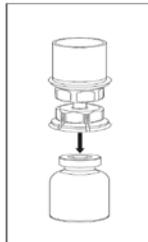
4. Coloque el vial de producto **en posición vertical** sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial del diluyente con el equipo Mix2Vial acoplado y empuje la punta del adaptador transparente **en línea recta hacia abajo** a través del centro del tapón del vial de producto. El diluyente fluirá automáticamente hacia el interior del vial de producto gracias al vacío dentro del vial de producto.

RECUERDE:

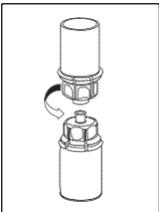
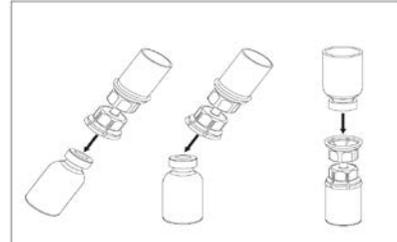
Cuando conecte el vial de Agua para Inyecciones al vial de Producto, el vial de Agua para Inyecciones debe estar en la parte superior y todos los componentes deben estar en posición vertical. Si el vial del Producto está en la parte superior o los componentes están conectados en inclinación, el vacío dentro del vial del Producto puede liberarse sin que el Agua para Inyecciones se introduzca en el vial del producto.

Si el dispositivo Mix2Vial se utiliza como se describe anteriormente, con el vial de Agua para Inyecciones en la parte superior al conectarse con el vial del Producto y con todos los componentes en posición vertical, el Agua para Inyecciones debe ser aspirada rápidamente hacia el vial del Producto.

CORRECTO



INCORRECTO



5

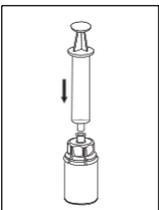
5. Agarre con una mano el lado del equipo Mix2Vial correspondiente al producto y con la otra el lado del diluyente y desenrosque, girando en sentido contrario a las manecillas del reloj, el equipo cuidadosamente en dos piezas.

Deseche el vial del diluyente con el adaptador azul del Mix2Vial acoplado.



6

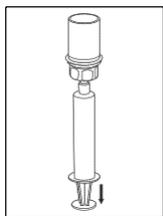
6. Mueva suavemente en círculos el vial de producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No agite.



7

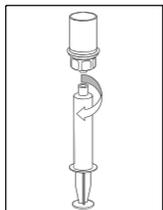
7. Introduzca aire en una jeringa estéril vacía. Utilice la jeringa suministrada con el producto o una jeringa libre de silicona. Con el vial de producto en posición vertical, conecte la jeringa al sistema Luer Lock del Mix2Vial girando en sentido de las manecillas del reloj. Inyecte aire en el vial de producto.

Extracción y aplicación



8

8. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema de arriba abajo, para a continuación extraer la solución a la jeringa tirando lentamente el émbolo hacia atrás.



9

9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, sujete firmemente el cuerpo de la misma (manteniendo el émbolo hacia abajo en todo momento) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscando en sentido contrario a las manecillas del reloj.

7. TITULAR DEL REGISTRO

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburgo
Alemania

8. NÚMERO DE REGISTRO

Berinert 500: Reg. I.S.P. N° B-2687
Berinert 1500: Reg. I.S.P. N° B-2686

9. FECHA DE PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

11 de Enero de 2018

10. FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN

Diciembre 2017