

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Berinert liofilizado para solución inyectable 500 UI, con solvente (inhibidor de la esterasa C1 humano)

Berinert liofilizado para solución inyectable 1500 UI, con solvente (inhibidor de la esterasa C1 humano)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Sustancia activa: inhibidor de la C1 esterasa, humano

Berinert contiene 500 UI de inhibidor de la C1 esterasa por vial de inyección.

Berinert contiene 1500 UI de inhibidor de la C1 esterasa por vial de inyección.

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

Berinert 500 contiene 50 UI/ml de inhibidor de la C1 esterasa después de la reconstitución con 10 ml de agua para inyectables.

Berinert 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

Berinert 500:

liofilizado y diluyente para solución inyectable/ solución para infusión.

Berinert 1500:

liofilizado y diluyente para solución inyectable.

liofilizado blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Está indicado en adultos para:

Angioedema hereditario (AEH), tipos I y II

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

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 kilogramo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).

Prevención de ataques de angioedema, previo a procedimientos:

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”).

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

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 auto administración 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 del plasma humano

Se recomienda encarecidamente que cada vez que se administre 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,

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

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 los 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 materna es cuestionable en las mujeres con angioedema hereditario. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia materna, 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: $\geq 1/100$ a $< 1/10$

Poco frecuentes: $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$

Raras: $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$

Muy raras: $< 1/10,000$ (incluidos casos comunicados de forma aislada)

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

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.

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

Reporte de sospecha de reacciones adversas

El reporte de sospecha 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 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 de la C1 esterasa representa el inhibidor más importante de la activación por contacto de la 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 de la C1 esterasa deficiente.

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

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 compartamental. 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) con Angioedema hereditario. Estas incluyeron a 15 pacientes bajo tratamiento profiláctico (con ataques frecuentes/severos), así como a 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 la C1 esterasa en el plasma se alcanzó dentro de las 0.8 horas después de la administración de Berinert sin diferencias significativas entre los grupos de pacientes.

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

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 800 UI/ kg. No existe riesgo pro-trombótico 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

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

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 infusión.

6.3 Período de vida útil

Berinert 500: 30 meses

Una vez reconstituido y desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

Si no es utilizado inmediatamente, el tiempo de almacenamiento y las condiciones son responsabilidad del usuario y podría ser utilizado en un plazo no mayor a las 24 horas, almacenado a no más de 25 °C después de la dilución, si esta es realizada en un lugar con condiciones asépticas controladas y validadas.

Berinert 1500: 36 meses

El producto reconstituido debería ser usado de inmediato. Si no es utilizado de inmediato, las condiciones y tiempos de almacenaje son responsabilidad del usuario y no debería ser mayor a 8 horas mantenido a no más de 25°C, a menos que la reconstitución se haya efectuado en condiciones controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Berinert 500: No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Berinert 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.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**BERINERT 1500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI, CON SOLVENTE (INHIBIDOR DE LA ESTERASA C1 HUMANO)**

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).

Set de administración: un dispositivo con filtro de transferencia 20/20, una jeringa desechable (Berinerter 500: 10ml, Berinerter 1500: 5ml), 1 equipo de venopunción, dos torundas con alcohol y un apósito.

Envase de 1.

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.




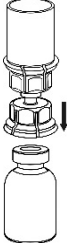
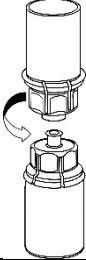
*Solo aplicable para mercados donde se suministra un empaque con dispositivo.

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 y dejarlos secar antes de abrir el empaque
Mix2Vial

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

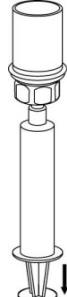

BERINERT 1500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI, CON SOLVENTE (INHIBIDOR DE LA ESTERASA C1 HUMANO)

 <p style="text-align: right;">1</p>	<p>1. Abra el envase del Mix2Vial desprendiendo la tapa. ¡No extraiga el Mix2Vial de su envase blíster!</p>
 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Coloque el vial de diluyente 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 tapón del vial de diluyente.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>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 no el equipo Mix2Vial.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Coloque el vial de producto 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 tapón del vial de producto. El diluyente fluirá automáticamente hacia el interior del vial de producto.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>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 del equipo cuidadosamente en dos piezas. Deseche el vial del diluyente con el adaptador azul del Mix2Vial acoplado.</p>
	<p>6. Mueva suavemente en círculos el vial del producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No agite.</p>

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

 <p align="center">6</p>	
 <p align="center">7</p>	<p>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 a las manecillas del reloj. Inyecte aire en el vial de producto.</p>

Extracción y aplicación

 <p align="center">8</p>	<p>8. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema, a continuación extraer la solución a la jeringa tirando el émbolo hacia atrás lentamente.</p>
 <p align="center">9</p>	<p>9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, sujete firmemente el cuerpo de la misma (manteniendo el émbolo hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscando en sentido contrario a las manecillas del reloj.</p>

Ref.: RF852449/17

Reg. I.S.P. N°B-2686/18

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BERINERT 1500 LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE 1500 UI, CON
SOLVENTE (INHIBIDOR DE LA ESTERASA C1 HUMANO)**

7. TITULAR DEL REGISTRO

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

8. NUMERO DE REGISTRO

- País -

9. FECHA DE PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

- País -

10. FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN

Febrero de 2015