

Beriner[®]

Inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano

**CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos
Ltda.**

**Pó liofilizado para solução injetável
500 UI**

Beriner[®]

inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano

APRESENTAÇÃO

Beriner[®] 500 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis e 1 dispositivo de transferência com filtro.

Beriner[®] 500 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 10 mL, 1 kit de punção venosa, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano..... 500 UI

Excipientes: glicina, cloreto de sódio e citrato de sódio.

Diluyente: água para injetáveis.

A potência do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano é expressa em Unidades Internacionais (UI), que está relacionada ao padrão da Organização Mundial de Saúde (OMS) para produtos que repõem a enzima inibidora de C1 esterase.

O teor de proteína total da solução reconstituída é de 6,5 mg/mL.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tratamento de episódios agudos de Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudo controlado por placebo**

A segurança e eficácia de **Beriner[®]** no tratamento de crises agudas faciais ou abdominais em indivíduos com AEH foi demonstrada em um estudo clínico controlado por placebo, duplo-cego, prospectivo, multinacional, randomizado, grupo paralelo, dose ideal e três ramificações. Este estudo avaliou a eficácia e a segurança de **Beriner[®]** em 124 indivíduos com deficiência de inibidor C1 esterase que estavam apresentando uma crise aguda, moderada ou grave, de AEH facial ou abdominal.

Os objetivos do estudo foram avaliar se **Beriner[®]** proporciona uma redução do tempo de início do alívio dos sintomas de uma crise facial ou abdominal comparada com placebo e comparar a eficácia de duas doses diferentes de **Beriner[®]**.

Os indivíduos foram randomizados para receber uma dose única de 10 UI/kg de peso corporal de **Beriner[®]** (39 indivíduos), uma dose única de 20 UI/kg de **Beriner[®]** (43 indivíduos), ou uma dose única de placebo (42 indivíduos), por infusão intravenosa lenta (recomendada a uma

taxa de aproximadamente 4 mL/min) em até 5 horas após um ataque de AEH. Pelo menos 70% dos indivíduos de cada grupo de tratamento deveriam ter apresentado uma crise abdominal. Se um indivíduo não apresentou alívio ou apresentou alívio insuficiente dos sintomas por 4 horas após a infusão, os investigadores poderiam administrar uma segunda infusão de **Beriner[®]** (20 UI/kg para o grupo de placebo, 10 UI/kg para o grupo de 10 UI/kg), ou de placebo (para o grupo de 20 UI/kg). Esse “medicamento do estudo de recuperação” mascarado (cego) foi administrado nos indivíduos e eles foram então acompanhados até a completa resolução dos sintomas.

Todos os indivíduos que receberam a “medicação de recuperação” antes do alívio dos sintomas foram considerados como “não respondedores”. Portanto, o tempo até ao início do alívio dos sintomas foi marcado como 24 horas se o indivíduo recebeu qualquer medicação de recuperação (como medicação do estudo de recuperação, analgésicos narcóticos, analgésicos não narcóticos, antieméticos, inibidor de C1 aberto, andrógenos em dose aumentada ou plasma fresco congelado) entre 5 horas antes da administração da medicação em estudo cego até ao tempo de início de alívio.

Os indivíduos tratados com 20 UI/kg de peso corporal de **Beriner[®]** apresentaram uma redução significativa ($p = 0,0016$; “teste de Wilcoxon Rank Sum”) no momento de início do alívio dos sintomas em comparação ao placebo (média de 48 minutos para **Beriner[®]** 20 UI/kg, em comparação com uma média de > 4 horas para o placebo). O tempo para o início do alívio dos sintomas de um ataque de AEH para os indivíduos que receberam uma dose de 10 UI/kg de **Beriner[®]** não foi significativamente diferente do tempo para os indivíduos no grupo de placebo.

Além disso, a eficácia do **Beriner[®]** 20 UI/kg pôde ser confirmada pela redução na intensidade dos sintomas individuais de AEH mais cedo do que para o placebo.

Tanto a proporção de indivíduos com intensidade aumentada de sintomas clínicos de AEH entre 2 e 4 horas após o início do tratamento comparado à linha de base, quanto o número de episódios de vômitos dentro de 4 horas após o início do tratamento do estudo demonstraram uma tendência em relação ao **Beriner[®]** comparando-o ao placebo (valores de $p < 0,1$).

Nenhum indivíduo tratado com **Beriner[®]** 20 UI/kg relatou o agravamento dos sintomas em 4 horas após a administração da medicação em estudo, comparado com a linha de base.

O estudo demonstrou que a dose de 20 UI/kg de peso corpóreo de **Beriner[®]** foi significativamente mais eficaz do que a dose de 10 UI/kg de peso corpóreo de **Beriner[®]** ou placebo.

Estudo de extensão aberto

Beriner[®] foi avaliado em um estudo de extensão prospectivo, aberto, não controlado, multicêntrico com os indivíduos que participaram do estudo anterior.

O objetivo deste estudo foi de fornecer **Beriner[®]** aos indivíduos que participaram do estudo anterior e que apresentaram algum tipo de crise de AEH subsequente (como abdominal, facial, periferal ou laríngea).

Uma análise das crises de AEH laríngeas mostrou que o tempo médio para o aparecimento inicial de alívio dos sintomas e o tempo médio de resolução completa na análise por ataque era de 0,25 horas e 8,4 horas, respectivamente, as quais foram os menores tempos entre os vários ataques locais.

Não houve dados clinicamente relevantes ou consistentes sugerindo que o sexo, faixa etária, raça / etnia, tipo de AEH, o uso rotineiro de andrógenos, ou a presença de anticorpos anti-C1 esterase tiveram efeito sobre o tempo para o alívio inicial ou completo dos sintomas após o tratamento com **Beriner[®]**.

Este estudo demonstrou que, em comparação com os dados de controle históricos de não tratados, retrospectivamente coletados na Alemanha por 20 anos, **Beriner**[®] na dose de 20 UI/kg de peso corporal pareceu ser mais eficaz na melhoria das crises laringeas de AEH por causar a resolução completa dos sintomas de AEH dentro de 24 horas do início dos ataques na maioria dos indivíduos. Os efeitos do tratamento observados com **Beriner**[®] no estudo de extensão são consistentes com os resultados do teste de eficácia controlado com placebo.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O inibidor de C1 esterase é uma glicoproteína plasmática com peso molecular de 105 kD e uma parte de carboidrato correspondente à 40%. A sua concentração no plasma humano varia em torno de 240 mg/L. Além de sua ocorrência no plasma humano, a placenta, as células do fígado, os monócitos e as plaquetas também contêm inibidor de C1-esterase.

O inibidor de C1 esterase pertence ao sistema inibidor de serino-proteases (serpinas) do plasma humano, assim também como outras proteínas como antitrombina III, alfa-2-antiplasmina, alfa-1-antitripsina e outras.

Em condições fisiológicas, o inibidor de C1 esterase bloqueia a via clássica do sistema complemento inativando os componentes enzimáticos ativos C1s e C1r. A enzima ativa forma um complexo com o inibidor em uma estequiometria de 1:1.

Além disso, o inibidor de C1 esterase representa o mais importante inibidor da ativação por contato da coagulação, inibindo o fator XIIa e seus fragmentos. Adicionalmente, o inibidor de C1 esterase funciona, além da alfa-2-macroglobulina, como o principal inibidor da caliceína plasmática.

O efeito terapêutico de **Beriner**[®] no angioedema hereditário é produzido pela reposição da atividade deficiente do inibidor de C1 esterase.

Propriedades farmacocinéticas

O produto deve ser administrado por via intravenosa e fica imediatamente disponível no plasma com uma concentração plasmática correspondente à dose administrada.

As propriedades farmacocinéticas foram investigadas em 40 pacientes com angioedema hereditário (6 pacientes <18 anos), incluindo 15 pacientes sob tratamento profilático (com ataques frequentes / graves), assim como 25 pacientes com ataques menos frequentes / moderados e com necessidade de tratamento. Os dados foram gerados em um intervalo livre de ataques.

A mediana da recuperação “in vivo” (RIV) foi de 86,7% (variação: 54,0 – 254,1%). A RIV para as crianças foi ligeiramente superior (98,2%, variação: 69,2 – 106,8%) em comparação com os adultos (82,5%, variação: 54,0 – 254,1%). Os pacientes com ataques graves tiveram uma RIV maior (101,4%) em comparação com pacientes com ataques moderados (75,8%, variação: 57,2 – 195,9%).

O aumento mediano na atividade foi de 2,3%/UI/kg de peso corporal (variação: 1,4 – 6,9%/UI/kg de peso corporal). Nenhuma diferença significativa foi observada entre adultos e crianças. Os pacientes com ataques graves apresentaram um aumento levemente maior na atividade do que os pacientes com ataques leves (2,9, variação: 1,4 – 6,9 contra 2,1, variação: 1,5 – 5,1%/UI/kg de peso corporal).

A concentração máxima da atividade do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano no plasma foi alcançada dentro de 0,8 hora após a administração de **Beriner**[®] sem diferenças significativas entre os grupos de pacientes.

A meia-vida mediana foi de 36,1 horas. Esta foi ligeiramente menor nas crianças do que nos adultos (32,9 contra 36,1 horas) e em pacientes com ataques graves do que em pacientes com ataques leves (30,9 contra 37,0 horas).

Propriedades toxicológicas

Beriner[®] contém como componente ativo o inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano. Este age como um componente endógeno do plasma. A aplicação de dose única de **Beriner**[®] em ratos e camundongos e a aplicação de dose repetida em ratos não demonstraram qualquer evidência de toxicidade.

Não foram realizados estudos pré-clínicos com a aplicação de dose repetida, para investigar a carcinogenicidade e a toxicidade reprodutiva, porque estes estudos não podem ser razoavelmente realizados em modelos animais convencionais, devido ao desenvolvimento de anticorpos após a aplicação de proteínas heterólogas humanas.

O teste Ouchterlony “in vitro” e o modelo PCA “in vivo” em cobaías não mostraram nenhuma evidência do recém-aparecimento de determinantes antigênicos em **Beriner**[®] após a pasteurização.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes do produto.

Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Gerais

Reações de hipersensibilidade graves podem ocorrer. Adrenalina deve estar imediatamente disponível para o tratamento de reações de hipersensibilidade agudas graves. Os sinais e sintomas das reações de hipersensibilidade podem incluir erupção cutânea, urticária generalizada, aperto no peito, chiado, hipotensão e / ou anafilaxia durante ou após a injeção de **Beriner**[®]. Uma vez que as reações de hipersensibilidade podem apresentar sintomas similares às crises de AEH, os métodos de tratamento devem ser cuidadosamente considerados. Em caso de suspeita de hipersensibilidade, interrompa imediatamente a administração de **Beriner**[®] e inicie o tratamento adequado. As medidas terapêuticas dependem do tipo e da gravidade dos efeitos indesejáveis. Os padrões médicos atuais para o tratamento do choque devem ser observados.

Os pacientes com edema de laringe exigem um acompanhamento cuidadoso especial com pronto tratamento de emergência.

O uso não aprovado ou o tratamento da síndrome do extravasamento capilar com **Beriner**[®] não é aconselhável (ver também item **9. Reações Adversas**).

Eventos trombóticos têm sido relatados após o tratamento de AEH, para a dose recomendada de inibidor de C1 esterase humano, incluindo **Beriner**[®]. Eventos trombóticos têm sido também relatados em associação com **Beriner**[®] quando utilizado “off-label” e em doses maiores do que as indicadas. Os pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para eventos trombóticos devem ser monitorados de perto. Estudos com animais confirmam o risco de trombose por administração intravenosa de produtos com inibidor de C1 esterase.

Beriner[®] contém até 486 mg de sódio (aproximadamente 21 mmol) por 100 mL de solução, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes sob dieta de restrição de sódio.

Tratamento domiciliar e autoadministração

Há dados limitados sobre o uso domiciliar deste medicamento ou autoadministração. Os riscos potenciais, associados com o tratamento domiciliar, estão relacionados à própria administração, bem como aos procedimentos para os casos de reações adversas a medicamentos, em particular de hipersensibilidade. A decisão sobre o uso de tratamento domiciliar para um paciente individual deve ser feita pelo médico que acompanha o caso, o qual deve assegurar que um treinamento apropriado seja fornecido e o uso revisado periodicamente.

Gravidez

Há uma quantidade limitada de dados que indicam que não há risco aumentado no uso de **Beriner[®]** em mulheres grávidas. **Beriner[®]** é um componente fisiológico do plasma humano. Portanto, estudos sobre toxicidade na reprodução e no desenvolvimento não foram realizados em animais e efeitos adversos sobre a fertilidade, desenvolvimento pré e pós-natal não são esperados em seres humanos.

No entanto, **Beriner[®]** deve ser administrado a uma mulher grávida somente se for realmente necessário.

Categoria C: este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se **Beriner[®]** é excretado no leite humano, mas devido ao seu alto peso molecular, a transferência de **Beriner[®]** para o leite materno parece improvável. No entanto, a amamentação é questionável em mulheres que sofrem de angioedema hereditário. A decisão de interromper a amamentação ou interromper a terapia com **Beriner[®]** deve ser tomada levando-se em conta os benefícios da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Beriner[®] é um componente fisiológico do plasma humano. Assim, nenhum estudo relativo à reprodução ou ao desenvolvimento de toxicidade foi realizado em animais e nenhum efeito adverso na fertilidade ou no desenvolvimento pré ou pós-natal é esperado em humanos.

Efeito na habilidade de dirigir e utilizar máquinas

Beriner[®] não possui influência na habilidade de dirigir ou utilizar máquinas.

Segurança viral

As medidas padrão para prevenir infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção de doadores, triagem das doações individuais e “pools” de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de produção eficazes na inativação / remoção de vírus. Apesar disto, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus envelopados, como HIV, HBV, HCV e para os vírus não-envelopados, HAV e parvovírus B19. A vacinação adequada (hepatite A e B) geralmente deve ser considerada para os pacientes que recebem regularmente / repetidamente produtos contendo derivados do plasma humano.

É altamente recomendado que toda vez que **Beriner[®]** for administrado a um paciente, a data da aplicação, o número do lote e o volume seja registrado.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

Beriner[®] não deve ser misturado com outros medicamentos e diluentes na seringa / dispositivo de infusão.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30 °C). Manter o frasco dentro da embalagem externa a fim de proteger da luz. O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado.

Do ponto de vista microbiológico, como **Beriner[®]** não contém conservantes, o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente. **No entanto, após reconstituição, se o produto não for administrado imediatamente, o armazenamento não deve exceder 8 horas à temperatura ambiente.** O produto reconstituído deve ser armazenado exclusivamente no frasco ampola.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

A solução reconstituída deve ser incolor e límpida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da deficiência do inibidor de C1 esterase.

POSOLOGIA

Adultos e população pediátrica

Tratamento de crises agudas de angioedema

A dose utilizada é de 20 Unidades Internacionais por quilograma de peso corporal (20 UI/kg pc).

MODO DE USAR

A solução reconstituída deve ser administrada por injeção intravenosa lenta ou infusão (4 mL/minuto).

Qualquer produto não utilizado ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Método de administração

Instruções gerais

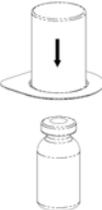
A solução deve ser incolor e límpida. Após a filtração / aspiração, o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação. Não usar soluções turvas ou que apresentem resíduos (depósitos / partículas).

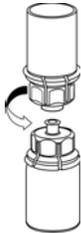
A reconstituição e aspiração do produto para a seringa devem ser realizadas sob condições assépticas. Utilize uma seringa que não contenha silicone.

Reconstituição

Sem violar nenhum dos frascos-ampola, deixar o frasco-ampola de **Beriner[®]** e o frasco-ampola de diluente atingirem a temperatura ambiente. Isso pode ser feito deixando os frascos-ampola em temperatura ambiente por cerca de uma hora ou mantendo-os em suas mãos por alguns minutos. **NÃO** exponha os frascos ao calor direto. Os frascos-ampola não devem atingir temperatura acima da temperatura corporal (37 °C).

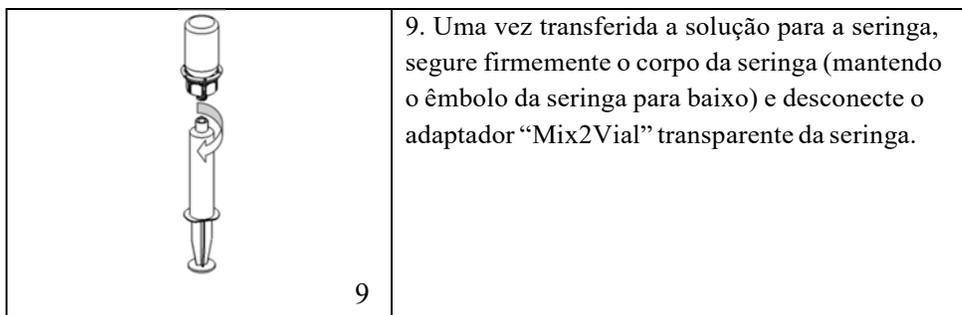
Assegurar que as tampas removíveis dos frascos do produto e do diluente foram retiradas, as tampas de borracha foram tratadas com solução antisséptica e secas antes da abertura da embalagem do dispositivo de transferência (“Mix2Vial”).

 <p style="text-align: right;">1</p>	<p>1. Abra a embalagem do “Mix2Vial” removendo a tampa selo. Não retire o “Mix2Vial” da embalagem!</p>
 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Coloque o frasco-ampola do diluente sobre uma superfície plana e limpa e segure o frasco-ampola firmemente. Pegue a embalagem com o “Mix2Vial” e, empurrando para baixo, insira a extremidade do adaptador azul através da tampa de borracha do frasco-ampola do diluente.</p>
 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Remova cuidadosamente a embalagem do dispositivo “Mix2Vial” segurando na borda e puxando verticalmente para cima. Assegurar que somente a embalagem seja retirada e não o dispositivo “Mix2Vial”.</p>

 <p>4</p>	<p>4. Coloque o frasco-ampola do produto sobre uma superfície plana e firme. Inverta o frasco-ampola de diluente com o dispositivo “Mix2Vial” conectado e, empurrando para baixo, insira a ponta do adaptador transparente através da tampa de borracha do frasco-ampola do produto. O diluente fluirá automaticamente para o frasco-ampola do produto.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Com uma mão segure a parte do dispositivo “Mix2Vial” acoplada ao frasco-ampola do produto e com a outra mão segure a parte acoplada ao frasco do diluente e desconecte o conjunto cuidadosamente, separando-o em duas partes. Descartar o frasco-ampola de diluente com o adaptador azul do “Mix2Vial” conectado.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Gire suavemente o frasco-ampola do produto com o adaptador transparente conectado até que a substância seja completamente dissolvida. Não agite.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Insira ar em uma seringa vazia e estéril. Utilize uma seringa que não contenha silicone. Mantendo o frasco-ampola do produto na posição vertical, adapte a seringa ao encaixe do “Mix2Vial”. Injete o ar no frasco-ampola do produto.</p>

Aspiração e aplicação

 <p>8</p>	<p>8. Mantendo o êmbolo da seringa pressionado, inverta o sistema de cabeça para baixo e aspire a solução para dentro da seringa puxando o êmbolo lentamente para trás.</p>
--	---



O produto contém 50 UI/mL de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano, após a reconstituição com 10 mL de água para injetáveis.

A solução reconstituída deve ser administrada por injeção lenta via intravenosa ou infusão (4 mL/minuto). A solução reconstituída deve ser administrada imediatamente ou em até 8 horas (ver item 7. **Cuidados de Armazenamento do Medicamento**).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação adversa mais grave relatada em pacientes que receberam **Beriner**[®] em estudos clínicos foi o aumento da gravidade de dor associada com AEH.

A reação adversa mais comum relatada, superior a 4% dos indivíduos e superior ao placebo em indivíduos que receberam **Beriner**[®] no estudo clínico placebo-controlado foi disgeusia.

Experiência em estudos clínicos

Uma vez que estudos clínicos são conduzidos sob condições muito diferentes, as taxas de reações adversas observadas nesses estudos em relação à um medicamento não podem ser diretamente comparadas às taxas dos estudos clínicos realizados com outro medicamentos, e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Estudos clínicos controlados por placebo

No estudo clínico controlado por placebo (veja item 2. **Resultados de Eficácia**), eventos / reações adversas graves emergentes do tratamento, que ocorreram em 5 pacientes, foram: edema laríngeo, crise facial com edema laríngeo, inchaço (ombro e peito), exacerbação do angioedema hereditário, e laringoespasma.

Tabela 1: Reações adversas* que ocorrem em até 4 horas depois da infusão inicial em mais de 4% dos pacientes

Reações adversas	Número (%) de pacientes relatando reações adversas Beriner 20 UI/kg (n = 43)	Número (%) de pacientes relatando reações adversas Grupo Placebo (n = 42)
Náusea**	3 (7%)	5 (11,9%)
Disgeusia	2 (4,7%)	0 (0)
Dor abdominal**	2 (4,7%)	3 (7,1%)
Vômito**	1 (2,3%)	3 (7,1%)
Diarreia**	0 (0)	4 (9,5%)
Dor de cabeça	0 (0)	2 (4,8%)

Tabela 2: Reações adversas* que ocorrem em mais de 4% dos pacientes até 72 horas após a infusão inicial ou medicação de resgate por intenção de tratar

Reações adversas	Número (%) de pacientes relatando reações adversas*** Berinert 20 UI/kg (n = 43)	Número (%) de pacientes relatando reações adversas *** Grupo Placebo (n = 42)
Náusea	3 (7%)	11 (26,2%)
Dor de cabeça	3 (7%)	5 (11,9%)
Dor abdominal	3 (7%)	5 (11,9%)
Disgeusia	2 (4,7%)	1 (2,4%)
Vômito	1 (2,3%)	7 (16,7%)
Dor	1 (2,3%)	4 (9,5%)
Espasmo muscular	1 (2,3%)	4 (9,5%)
Diarréia	0 (0)	8 (19%)
Dor nas costas	0 (0)	2 (4,8%)
Dor facial	0 (0)	2 (4,8%)

* O protocolo do estudo especificou que eventos adversos que iniciaram dentro de 72 horas da administração da medicação em estudos cegos, independentemente da avaliação de causalidade do pesquisador, devem ser classificados como pelo menos possivelmente relacionados ao medicamento do estudo (ou seja, como reações adversas).

** Esses sintomas abdominais foram identificados no protocolo como associados com crises abdominais de AEH: dor abdominal, inchaço, cólicas, náuseas, vômitos e diarreia.

*** Reações adversas após o tratamento inicial e / ou cego de “recuperação”. Como mais pacientes no grupo placebo receberam tratamento de resgate do que no grupo com **Berinert**[®], o período de observação médio nesta análise para os pacientes do grupo placebo foi ligeiramente mais longo do que para os indivíduos randomizados para receber **Berinert**[®].

Os indivíduos foram avaliados na linha base e após 3 meses em relação à possível exposição ao parvovírus B19, hepatite B, hepatite C, HIV-1 e HIV-2. Nenhum indivíduo que se submeteu aos testes evidenciou soroconversão ou reação de cadeia de polimerase emergente ao tratamento positiva para esses patógenos.

Análise de segurança do estudo de extensão aberto

Na análise de segurança do estudo de extensão aberto, 57 indivíduos com crises abdominais, faciais, periféricas e laringeas agudas, moderadas a graves, receberam 20 UI/kg de peso corporal de **Berinert**[®]. Este estudo fornece dados de segurança adicionais em indivíduos que receberam infusões múltiplas do produto para ataques de AEH sequenciais (uma infusão por crise).

A Tabela 3 lista as reações adversas que ocorreram em ≥ 2 pacientes ou associadas a ≥ 5 crises durante a infusão, dentro de 24 horas ou de 72 horas após o final de uma infusão com **Berinert**[®], na análise de segurança do estudo de extensão aberto.

Tabela 3: Incidência de indivíduos e crises com reações adversas* iniciando durante a infusão, dentro de 24 horas ou de 72 horas após o final de uma infusão (apresentadas por ≥ 2 indivíduos ou associadas a ≥ 5 crises em geral) por termo preferido (indivíduos seguros ou população de crise)**

Termo preferido	Número (%) de Pacientes (n = 57)		Número (%) de Ataques (n = 1085)	
	Reações adversas dentro de 24 h	Reações adversas dentro de 72 h	Reações adversas dentro de 24 h	Reações adversas dentro de 72 h
Qualquer termo preferido	13 (22,8%)	20 (35,1%)	27 (2,5%)	41 (3,8%)
Dor de cabeça	2 (3,5%)	4 (7,0%)	3 (0,3%)	6 (0,6%)
Nasofaringite	1 (1,8%)	2 (3,5%)	1 (<0,1%)	2 (0,2%)
Dor ou desconforto abdominal	1 (1,8%)	3 (5,3%)	2 (0,2%)	6 (0,6%)
Infeção do trato respiratório superior	0 (0)	1 (1,8%)	0 (0)	1 (<0,1%)
Angioedema hereditário****	1 (1,8%)	1 (1,8%)	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Doença semelhante à gripe	1 (1,8%)	2 (3,5%)	1 (<0,1%)	2 (0,2%)
Erupção cutânea	2 (3,5%)	2 (3,5%)	2 (0,2%)	2 (0,2%)
Infeção micótica vulvovaginal	0 (0)	2 (3,5%)	0 (0)	2 (0,2%)
Náusea	1 (1,8%)	1 (1,8%)	4 (0,4%)	5 (0,5%)

Tabela 4: Resumo de reações adversas* por tipo de ataque (população de estudo de segurança)***

Tipo de reação adversa	Número de pacientes				
	Abdominal (n = 51)	Periférica (n = 30)	Laríngea (n = 16)	Facial (n = 21)	Outros (n = 3)
Pacientes com reações adversas	17 (33,3%)	7 (23,3%)	2 (12,5%)	0 (0)	0 (0)

Pacientes com reações adversas ao menos possivelmente relacionadas	4 (7,8%)	3 (10,0%)	1 (6,3%)	0 (0)	0 (0)
Pacientes com reações adversas graves	1 (2,0%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Medicação do estudo permanentemente descontinuada devido à reações adversas	1 (2,0%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reações adversas mais frequentes (≥ 3 pacientes no total)					
Dor de cabeça	5 (9,8%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Nasofaringite	1 (2,0%)	2 (6,7%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reações adversas ao menos possivelmente relacionadas					
Desconforto abdominal	0 (0)	1 (3,3%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tontura	1 (2,0%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Boca seca	0 (0)	1 (3,3%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Eritema infeccioso	1 (2,0%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dor de cabeça	1 (2,0%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Reação relacionada à infusão	1 (2,0%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Doença similar à gripe	1 (2,0%)	0 (0)	1 (6,3%)	0 (0)	0 (0)
Prurido	0 (0)	1 (3,3%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erupção cutânea	0 (0)	1 (3,3%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

n = número total de pacientes / crises

*Devido à provisão de medicação de resgate em ambos segmentos do estudo, todos os eventos adversos mencionados foram considerados pelo menos possivelmente relacionados com o medicamento em estudo (por exemplo, as reações adversas), independentemente da opinião do investigador em relação à causalidade.

**Os dados são classificados por ordem decrescente de frequência por número de indivíduos.

***Apenas as reações adversas associadas com crises apresentadas pelos respectivos subgrupos foram incluídas na análise.

****As crises de angioedema hereditário foram apenas relatadas como reação adversa se fossem resultado de um agravamento dos sintomas durante uma crise tratada. Novas crises foram notificadas como reações adversas. Embora em um dos pacientes a reação adversa de angioedema hereditário foi uma nova crise, a qual iniciou-se após a crise anterior estar

completamente resolvida, esta nova crise foi relatada como uma reação adversa, porque a crise não foi incluída no estudo e foi tratada fora do local de estudo, com outro medicamento. A incidência e tipo de reações adversas quando **Beriner**[®] foi administrado para o tratamento de AEH agudas, múltiplas e consecutivas de qualquer tipo foi similar observado no estudo anterior. Como no estudo controlado por placebo, nenhum caso comprovado de infecção devido a HIV-1/2, HAV, HBV, HCV ou parvovírus B19 foi observado durante o estudo.

Experiência pós-comercialização

Relato de eventos adversos suspeitos

O relato de eventos adversos suspeitos após a comercialização de um medicamento é muito importante. Ele permite a avaliação contínua do risco / benefício do medicamento. Os profissionais de saúde devem relatar qualquer evento adverso suspeito.

Como os relatos de reações adversas pós-comercialização são voluntários e vem de uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar de maneira confiável a frequência dessas reações ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao produto.

Reações adversas incluem reações de hipersensibilidade / anafiláticas, dor no local da injeção, vermelhidão no local da injeção, tremores e febre.

Eventos tromboticos associados com o tratamento de AEH

Eventos tromboembólicos, incluindo trombose da artéria basilar, microembolia pulmonar múltipla e trombose, foram relatados após o tratamento de AEH com **Beriner**[®] na dose recomendada.

Eventos tromboticos associados com o uso “off-label”

Os eventos tromboembólicos relatados com o uso de **Beriner**[®] em pacientes que receberam doses altas “off-label” durante uma cirurgia cardíaca incluem trombose da artéria carótida, trombose cerebral, trombose da veia cava inferior, trombose da veia cava superior, trombose da veia jugular interna e trombose venosa periférica.

Reações de hipersensibilidade associadas com o tratamento com Beriner[®]

Reações de hipersensibilidade relatadas após o tratamento com **Beriner**[®] incluem desconforto peitoral, cianose, vertigem, dispneia, rubor, dor de cabeça, hipertensão / hipotensão, náusea, erupção cutânea, choque, inchaço da face, síncope, taquicardia, urticária e chiado. Veja também seção **5. Advertências e Precauções**.

As seguintes reações adversas, identificadas conforme sua classe, foram atribuídas ao **Beriner**[®] durante o uso pós-comercialização:

- Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade / anafiláticas e choque.
- Gerais: dor com a injeção, vermelhidão no local de injeção, tremores e febre.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0125

Farm. Resp.: Cristina J. Nakai

CRF – SP 14.848

Fabricado por:

CSL Behring GmbH

Marburg – Alemanha

Importado por:

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32

CEP 04547-004 – São Paulo – SP

CNPJ 62.969.589/0001-98



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

CCDS_v14.0_V3



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2014	0802587/14-8	10463 – PRODUTO BIOLÓGICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2010	599332/10-6	1528 – PRODUTO BIOLÓGICO – Registro de Produto Novo	13/01/2014	NA	NA	NA
			10/06/2013	0459760/13-5	7164 – MEDICAMEN TOS E INSUMOS FARMACÊUTI COS – (Alteração na AFE) de IMPORTADOR A do –	24/03/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	500 UI Pó liófilo injetável + solução diluente
			11/06/2013	0462042/13-9	7162 - MEDICAMEN TOS E INSUMOS FARMACÊUTI COS - (Alteração da AFE) de	21/07/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	500 UI Pó liófilo injetável + solução diluente

CSL Behring

					IMPORTADOR A do produto – ENDEREÇO DA SEDE				
27/10/2016	2432258/16-0	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	0798687/14-4	7115 - Alteração na AFE/AE – Responsável Técnico (automático)	25/09/2014	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	500 UI Pó liófilo injetável + solução diluente
20/04/2017	0673206/17-2	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	500 UI Pó liófilo injetável + solução diluente
13/07/2018	0562666/18-8	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	07/12/2016	2569728/16-5	1519 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	19/12/2016	Apresentação	VP/VPS	500 UI Pó liófilo injetável + solução diluente
13/08/2018	0796054/18-9	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de	06/02/2018	0101160/18-8	7162 – MEDICAMEN TOS E INSUMOS	16/04/2018	Apresentação; Composição; 4. O que devo saber antes de	VP/VPS	500 UI Pó liofilizado para solução injetável +

		alteração de texto de bula – RDC 60/12			FARMACÊUTI COS - (Alteração na AFE) de IMPORTADOR A do produto - ENDEREÇO DA SEDE		usar este medicamento?; Dizeres Legais		diluyente
28/10/2019	2612947/19-7	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	18/03/2019	1)0276529/19-2 2)0276539/19-2	1) 1513 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração dos cuidados de conservação 2) 10408 - PRODUTO BIOLÓGICO - Ampliação do prazo de validade do produto terminado	21/10/2019	5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?/ 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas Dizeres Legais	VP/VPS	500 UI Pó liofilizado para solução injetável + diluyente

CSL Behring

25/11/2020	-	10456 – PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	7.Cuidados de armazenamento do medicamento 9.Reações adversas	VPS	500 UI Pó liófilo injetável + solução diluente
------------	---	---	----	----	----	----	---	-----	---

Beriner[®]t SC

inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano

CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

2000 UI

Beriner[®] SC

inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano

APRESENTAÇÕES

Beriner[®] SC 2000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 2000 UI de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 4 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro e 1 kit de administração (1 seringa descartável de 5 mL, 1 agulha hipodérmica, 1 dispositivo de infusão subcutânea, 2 compressas embebidas com álcool e 1 curativo não estéril).

VIA SUBCUTÂNEA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 8 ANOS****COMPOSIÇÃO****Beriner[®] SC 2000 UI**

Cada frasco-ampola contém:

inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano.....2000 UI

Excipientes: glicina, cloreto de sódio e citrato de sódio.

Diluyente: água para injetáveis

Após reconstituição, **Beriner[®] SC** apresenta 500 UI/mL de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano.

A potência do inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano é expressa em Unidades Internacionais (UI), que estão relacionadas ao padrão da Organização Mundial de Saúde (OMS) para produtos que repõem a enzima inibidora de C1 esterase.

O teor de proteína total da solução reconstituída é de 65 mg/mL.

Excipiente com efeito conhecido: até 486 mg de sódio (aproximadamente 21 mmol) por 100 mL de solução.

Os componentes da embalagem primária (frasco-ampola, tampa de borracha, lacre), bem como os itens do dispositivo de transferência e kit de administração, não contêm látex.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Beriner[®] SC é indicado para a prevenção de rotina do Angioedema Hereditário tipo I e II (AEH) em crianças a partir de 8 anos e adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a segurança de **Beriner[®] SC** na profilaxia rotineira para prevenir ataques de AEH foram demonstradas em um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado (Estudo 3001). O estudo avaliou 90 sujeitos de pesquisa adultos e adolescentes com AEH sintomático tipo I ou II. A idade mediana (faixa) dos sujeitos de pesquisa era de 40 (12 a 72) anos; 60 sujeitos de pesquisa eram do sexo feminino e 30 sujeitos de pesquisa eram do sexo masculino. Os sujeitos da pesquisa foram randomizados para receber 60 UI/kg ou 40 UI/kg de **Beriner[®] SC** em um período de tratamento de 16 semanas e placebo no outro período de tratamento de 16 semanas. Os pacientes auto administraram **Beriner[®] SC** ou placebo por via subcutânea 2 vezes por semana. A eficácia foi avaliada nas últimas 14 semanas de cada período de tratamento. Os pacientes elegíveis poderiam participar também de um estudo

aberto de extensão por até 140 semanas (Estudo 3002). Aproximadamente metade dos indivíduos incluídos no estudo de extensão participaram do Estudo 3001 (64/126, 50,8%), o que contribuiu para as semelhanças entre as populações do estudo.

Estudo 3001:

Doses subcutâneas administradas duas vezes por semana de 60 UI/kg ou 40 UI/kg de **Beriner[®] SC** resultaram em uma diferença significativa no número de ataques de AEH normalizado pelo tempo (a taxa de ataques) em relação ao placebo (Tabela 1). O número de ataques de AEH normalizado pelo tempo em sujeitos de pesquisa tratados com 60 UI/kg foi de 0,52 ataques por mês em comparação a 4,03 ataques por mês enquanto recebiam placebo ($p < 0,001$). O número de ataques de AEH normalizado pelo tempo em sujeitos de pesquisa tratados com 40 UI/kg foi de 1,19 ataques por mês em comparação a 3,61 ataques por mês enquanto recebiam placebo ($p < 0,001$).

Tabela 1: Número de Ataques de AEH Normalizado pelo Tempo (Número/Mês)

	60 UI/kg de Beriner [®] SC Sequências de Tratamento (N = 45)		40 UI/kg de Beriner [®] SC Sequências de Tratamento (N = 45)	
	BERINERT [®] SC	Placebo	BERINERT [®] SC	Placebo
n	43	42	43	44
Média (DP)	0,5 (0,8)	4,0 (2,3)	1,2 (2,3)	3,6 (2,1)
Mín, Máx	0,0 ; 3,1	0,6 ; 11,3	0,0 ; 12,5	0,0 ; 8,9
Mediana	0,3	3,8	0,3	3,8
Média LS (SE)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
IC de 95% para Média LS*	(0,0 ; 1,0)	(3,5 ; 4,6)	(0,5 ; 1,9)	(3 ; 4,3)
Diferença do tratamento (intrassujeitos de pesquisa)	60 UI/kg de Beriner[®] SC – Placebo		40 UI/kg de Beriner[®] SC – Placebo	
Média LS* (IC de 95%)	-3,5 (-4,2 ; -2,8)		-2,4 (-3,4 ; -1,5)	
valor p*	< 0,001		< 0,001	

IC = intervalo da confiança; AEH = angioedema hereditário; N = número de sujeitos de pesquisa randomizados; n = número de sujeitos de pesquisa com dados; LS = Mínimos quadrados.

*De um modelo misto

A redução mediana na porcentagem (25°, 75° percentil) no número de ataques de AEH normalizado pelo tempo em relação ao placebo foi de 95% (79, 100) com 60 UI/kg de **Beriner[®] SC** e 89% (70, 100) com 40 UI/kg de **Beriner[®] SC** em sujeitos de pesquisa com dados avaliáveis em ambos os períodos de tratamento. A porcentagem de responsivos (IC de 95%) recebendo **Beriner[®] SC** com redução $\geq 50\%$ no número de ataques de AEH normalizado pelo tempo em relação ao placebo foi de 83% (73%, 90%). Noventa por cento (90%) dos sujeitos de pesquisa recebendo 60 UI/kg responderam ao tratamento e 76% dos sujeitos de pesquisa recebendo 40 UI/kg responderam ao tratamento.

As porcentagens de sujeitos de pesquisa (IC de 95%) recebendo **Beriner[®] SC** com reduções $\geq 70\%$ e 90% no número de ataques de AEH normalizado pelo tempo em relação ao placebo foram de 74% (64%, 83%) e 50% (39%, 61%), respectivamente. As porcentagens de sujeitos de pesquisa com reduções $\geq 70\%$ e 90% em comparação ao placebo no número de ataques de AEH normalizado pelo tempo foram de 83% e 58% com 60 UI/kg e 67% e 43% com 40 UI/kg. Setenta e um por cento (71%) dos sujeitos de pesquisa recebendo 60 UI/kg e 53% dos sujeitos de pesquisa recebendo 40 UI/kg apresentaram ≥ 1 ataque de AEH por período de 4 semanas recebendo placebo e < 1 ataque de AEH por período de 4 semanas recebendo **Beriner[®] SC**.

No total, 40% dos sujeitos de pesquisa recebendo 60 UI/kg e 38% dos sujeitos de pesquisa recebendo 40 UI/kg não apresentaram ataques e a taxa mediana de ataques de AEH por mês foi de 0,3 com ambas as doses.

Beriner[®] SC resultou em uma diferença significativa no número de usos de medicação de resgate normalizado pelo tempo (a taxa de uso de medicação de resgate) em relação ao placebo. Uma dose de 60 UI/kg resultou em uma taxa média de medicação de resgate de 0,3 usos por mês, em comparação a 3,9 usos por mês com placebo. Uma dose de 40 UI/kg resultou em uma taxa média de uso de medicação de resgate de 1,1 por mês, em comparação a 5,6 usos por mês com placebo.

Estudo 3002:

A segurança e a eficácia a longo prazo de **Beriner[®] SC** na profilaxia de rotina para prevenir ataques de AEH foram demonstradas em um estudo aberto, randomizado, de braços paralelos. O estudo avaliou 126 sujeitos de pesquisa adultos e pediátricos com AEH sintomático tipo I ou II. A idade mediana (faixa) dos sujeitos de pesquisa era de 41,0 (8-72) anos. Os pacientes com uma taxa mensal de 4,3 ataques em 3 meses antes da entrada no estudo foram incluídos e tratados por, em média, 1,5 anos; 44 pacientes (34,9%) tiveram mais de 2 anos de exposição. A atividade funcional média de inibidor de C1 esterase (C1-INH) no estado de equilíbrio aumentou para 52,0% com 40 UI/kg e para 66,6% com 60 UI/kg. A incidência de eventos adversos foi baixa e semelhante em ambos os grupos de dose (11,3 e 8,5 eventos por paciente-ano para 40 UI/kg e 60 UI/kg, respectivamente). Para 40 UI/kg e 60 UI/kg, as taxas medianas de ataques anuais foram de 1,3 e 1,0, respectivamente, e o uso mediano de medicação de resgate foi de 0,2 e 0,0 vezes por ano, respectivamente. Dos 21 pacientes recebendo 40 UI/kg por mais de 2 anos, 16 (76%) não apresentaram ataques durante os meses 25 a 30 do tratamento. Dos 23 pacientes recebendo 60 UI/kg por mais de 2 anos, 19 (83%) não apresentaram ataques durante os meses 25 a 30 do tratamento.

Referências bibliográficas

LONGHURST, Hilary et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 12, p. 1131-1140, 2017.

CRAIG, Timothy et al. Long-term outcomes with subcutaneous C1-inhibitor replacement therapy for prevention of hereditary angioedema attacks. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 7, n. 6, p. 1793-1802. e2, 2019.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Mecanismo de ação/Efeitos farmacodinâmicos

O inibidor de C1 esterase (C1-INH) é uma glicoproteína plasmática com peso molecular de 105 kD e uma parte de carboidrato correspondente a 40%. A sua concentração no plasma humano varia em torno de 240 mg/L. Além de sua ocorrência no plasma humano, a placenta, as células hepáticas, os monócitos e as plaquetas também contêm inibidor de C1 esterase.

O inibidor de C1 esterase pertence ao sistema inibidor de serino-proteases (serpinas) do plasma humano, assim como outras proteínas como antitrombina III, alfa-2-antiplasmina, alfa-1-antitripsina e outras.

Em condições fisiológicas, o inibidor de C1 esterase bloqueia a via clássica do sistema complemento inativando os componentes enzimáticos ativos C1s e C1r. A enzima ativa forma um complexo com o inibidor em uma estequiometria de 1:1.

Além disso, o inibidor de C1 esterase representa o mais importante inibidor da ativação por contato da coagulação, inibindo o fator XIII e seus fragmentos. Adicionalmente, além da alfa-2-macroglobulina, o inibidor de C1 esterase funciona como o principal inibidor da calicreína plasmática.

O efeito terapêutico de **Beriner[®] SC** no angioedema hereditário é produzido pela reposição da atividade deficiente do inibidor de C1 esterase.

Propriedades Farmacocinéticas

As características farmacocinéticas (PK) de **Beriner[®] SC** foram principalmente descritas usando métodos de PK na população em dados agrupados de 3 estudos clínicos em sujeitos saudáveis e pacientes com AEH. Após a administração subcutânea duas vezes por semana, **Beriner[®] SC** é absorvido lentamente, com um tempo mediano (IC 95%) para o pico ($t_{máx}$) de aproximadamente 59 horas (23, 134 horas). Com base em uma meia-vida plasmática aparente mediana (IC 95%) de 69 horas (24, 250 horas), o estado de equilíbrio para C1-INH é esperado dentro de 3 semanas após a dosagem. O estado de equilíbrio mínimo médio (IC 95%) de C1-INH de 48% (25,1 102) é esperado após a administração subcutânea de 60 UI/kg de **Beriner[®] SC** duas vezes por semana. A biodisponibilidade relativa média (IC 95%) (F) após administração subcutânea foi estimada em aproximadamente 43% (35,2, 50,2%).

A média de depuração e volume de distribuição aparente de **Beriner[®] SC** na população (IC 95%) foram estimadas em aproximadamente 83 mL/hr (72,7, 94,2 mL/hr) e 4,33 L (3,51, 5,15 L). Foi observada uma correlação positiva entre a depuração de C1-INH e o peso corporal total. O estado de equilíbrio farmacocinético de **Beriner[®] SC** foi independente da dose entre 20-80 UI/kg em pacientes com AEH. A caracterização e a avaliação da atividade funcional do C1-INH nos sujeitos de pesquisa com AEH no Estudo 3002 foram feitas utilizando o modelo de população PK desenvolvido previamente para a análise agrupada dos sujeitos de pesquisa nos Estudos 1001, 2001 e 3001. Após a inclusão dos dados finais do Estudo 3002, os parâmetros da população PK permanecem inalterados e a atividade funcional do C1-INH foi semelhante em todos os estudos após a administração de **Beriner[®] SC** nas doses de 40 UI/kg e de 60 UI/kg.

Não foram conduzidos estudos para avaliar a PK de C1-INH em populações de pacientes específicos estratificadas por gênero, etnia, idade ou presença de comprometimento renal ou hepático. A análise da população, avaliando a idade (8 a 72 anos), não teve influência sobre a PK de C1-INH.

Dados pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelaram um risco especial para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida e tolerabilidade local.

Testes de trombogenicidade in vivo em coelhos indicam que não houve risco pró-trombótico associado com a administração intravenosa de C1-INH até 800 UI/kg.

Não foram conduzidas investigações sobre a carcinogenicidade e toxicologia reprodutiva.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Indivíduos que apresentaram reações de hipersensibilidade potencialmente fatais, incluindo anafilaxia, a preparações de C1-INH ou a qualquer um dos excipientes listados no item **Composição**.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Beriner[®] SC contém até 486 mg de sódio (aproximadamente 21 mmol) por 100 mL de solução, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes sob dieta de restrição de sódio.

Reações de hipersensibilidade

Se ocorrerem reações alérgicas graves, a administração de **Beriner[®] SC** deve ser interrompida imediatamente (ex. descontinuar a injeção) e o tratamento médico apropriado deve ser iniciado.

No caso de uma crise aguda de AEH, tratamento individualizado deve ser iniciado.

Eventos tromboembólicos

Verificou-se ocorrência de trombose em tentativas de tratamento com altas doses de C1-INH intravenoso para profilaxia ou terapia de síndrome do vazamento capilar antes, durante ou após cirurgia cardíaca em circulação extracorpórea (indicação e dose não aprovadas). Para as doses subcutâneas recomendadas, não foi estabelecida relação causal entre eventos tromboembólicos e o uso de concentrado de C1-INH.

Gravidez

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Há uma quantidade limitada de dados que indicam que não há risco aumentado no uso de produtos inibidores de C1 em geral em mulheres grávidas. O inibidor de C1 é um componente fisiológico do plasma humano. Não foram realizados estudos em animais com **Berinert® SC** relacionados à toxicidade de reprodução e no desenvolvimento. Não são esperados efeitos adversos relacionados à fertilidade, desenvolvimento pré e pós-natal em humanos.

Em um estudo retrospectivo de coleta de caso, 22 mulheres grávidas com AEH tipo I e idade variando de 20 a 38 anos receberam doses de C1-INH de 500 ou 1000 UI por administração intravenosa para o tratamento de ataques agudos antes, durante e/ou após a gravidez (total de 35 gestações). Nenhum evento adverso foi associado ao tratamento com C1-INH antes, durante ou após a gravidez.

Em um registro observacional (de maneira global, 318 indivíduos), foram coletados dados de 11 gestações em 10 indivíduos (16 a 40 anos de idade) recebendo até 3000 UI de C1-INH (administração intravenosa) para tratar ou prevenir ataques de AEH. Nenhum evento adverso foi associado ao tratamento com C1-INH.

Em um estudo aberto de extensão, 4 mulheres grávidas com AEH tipo I e idade variando de 19 a 32 anos receberam C1-INH (administração subcutânea). As pacientes receberam 40-60 UI/kg por administração subcutânea por 4 – 8 semanas (9 – 15 doses) durante o primeiro trimestre. Todas as quatro mulheres deram à luz bebês saudáveis.

Lactação

Não há informações a respeito da excreção de **Berinert® SC** no leite humano, efeito no bebê lactente ou efeitos na produção de leite. Os benefícios no desenvolvimento e na saúde da amamentação devem ser avaliados juntamente à necessidade clínica da mãe no recebimento de **Berinert® SC** e quaisquer potenciais efeitos adversos no bebê lactente ou relacionados à condição materna subjacente.

Fertilidade

O inibidor de C1 é um componente fisiológico do plasma humano. Não foram realizados estudos em animais com **Berinert® SC** relacionados à toxicidade na reprodução e no desenvolvimento.

Efeito na habilidade de dirigir e utilizar máquinas

Berinert® SC não surte influência na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Segurança viral

As medidas padrão para prevenir infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção de doadores, triagem das doações individuais e “pools” de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de produção eficazes na inativação/remoção de vírus. Apesar disto, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos. As medidas tomadas são consideradas eficazes para os vírus envelopados, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV) e para os vírus não-envelopados, HAV e parvovírus B19.

É altamente recomendado que toda vez que **Berinert® SC** for administrado a um paciente, o nome e número de lote do produto sejam registrados, a fim de manter uma conexão entre paciente e lote do produto.

A vacinação adequada (hepatite A e B) geralmente deve ser considerada para os pacientes que recebem regularmente/repetidamente produtos derivados do plasma humano.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos ou diluentes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Manter o frasco dentro da embalagem externa a fim de proteger da luz.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado.

Do ponto de vista microbiológico, visto que **Beriner[®] SC** não contém conservantes, o produto reconstituído deve ser utilizado imediatamente. Caso não seja administrado imediatamente após reconstituição, o armazenamento não deve exceder 8 horas em temperatura ambiente. O produto reconstituído deve ser armazenado exclusivamente no frasco ampola.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Beriner[®] SC apresenta-se na forma de pó branco. A solução reconstituída deve ser incolor e límpida a levemente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Beriner[®] SC é destinado à autoadministração por injeção subcutânea. O paciente ou cuidador deve ser devidamente treinado para a administração de **Beriner[®] SC**, conforme o necessário.

POSOLOGIA

A dose recomendada de **Beriner[®] SC** é de 60 UI por quilograma de peso corporal duas vezes por semana (a cada 3-4 dias).

MODO DE USAR

Beriner[®] SC deve ser utilizado somente por injeção subcutânea e a uma taxa tolerada pelo paciente.

Sugere-se como local de injeção, a região abdominal. Durante estudos clínicos **Beriner[®] SC** foi administrado em um único local.

Qualquer produto não utilizado ou os resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Método de administração

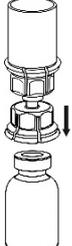
Instruções gerais

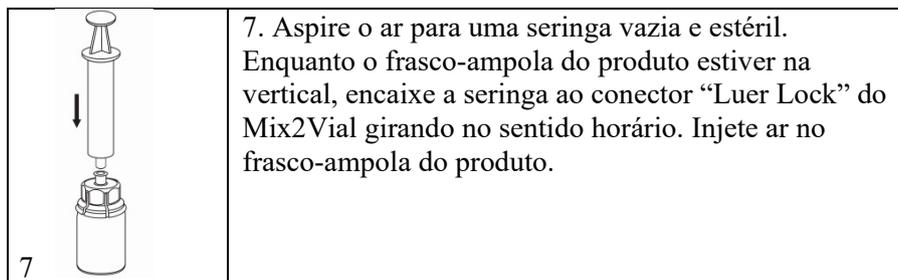
A solução reconstituída de **Beriner[®] SC** deve ser incolor e límpida a levemente opalescente. A dissolução geralmente é alcançada dentro de 5 minutos, mas pode levar até 10 minutos. Após a filtração / aspiração (ver abaixo), o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação. Não use soluções turvas ou que apresentem resíduos (depósitos/partículas).

A reconstituição e aspiração do produto devem ocorrer sob condições assépticas. Utilize a seringa fornecida com o produto ou uma seringa livre de silicone.

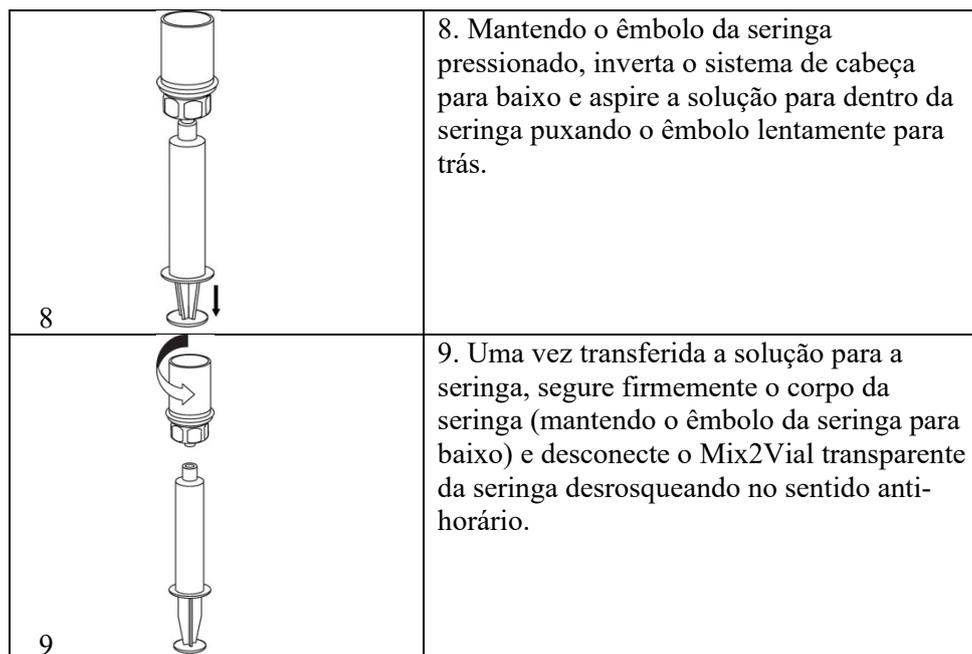
Reconstituição

Antes da abertura da tampa selo da embalagem que envolve o dispositivo de transferência (Mix2Vial), assegure que as tampas removíveis dos frascos do produto e do diluente foram retiradas, as tampas de borracha foram tratadas com solução antisséptica e secas. Siga as instruções abaixo:

<p>1</p> 	<p>1. Abra a embalagem do Mix2Vial puxando a tampa selo. Não retire o Mix2Vial da embalagem!</p>
<p>2</p> 	<p>2. Coloque o frasco-ampola do diluente em uma superfície plana e limpa e segure o frasco-ampola firmemente. Pegue a embalagem com o Mix2Vial e, empurrando para baixo, insira a extremidade do adaptador azul através da tampa do frasco-ampola do diluente.</p>
<p>3</p> 	<p>3. Remova cuidadosamente a embalagem do Mix2Vial segurando na borda e puxando verticalmente para cima. Assegure que somente a embalagem seja retirada e não o dispositivo Mix2Vial.</p>
<p>4</p> 	<p>4. Coloque o frasco-ampola do produto em uma superfície plana e firme. Inverta o frasco-ampola do diluente com o dispositivo Mix2Vial conectado e, empurrando para baixo, insira a ponta do adaptador transparente através da tampa de borracha do frasco-ampola do produto. O diluente fluirá automaticamente para o frasco-ampola do produto.</p>
<p>5</p> 	<p>5. Com uma mão segure a parte do dispositivo Mix2Vial acoplada ao frasco-ampola do produto e com a outra mão segure a parte acoplada ao frasco do diluente e desconecte o conjunto girando cuidadosamente no sentido anti-horário, separando-o em duas partes. Descarte o frasco-ampola de diluente com o adaptador azul do Mix2Vial conectado.</p>
<p>6</p> 	<p>6. Gire suavemente o frasco-ampola do produto com o adaptador transparente conectado até que a substância seja completamente dissolvida (o que normalmente ocorre dentro de 5 minutos, mas pode levar até 10 minutos) . Não agite.</p>



Aspiração e Aplicação



O produto pode ser aplicado utilizando-se uma agulha hipodérmica ou kit de infusão subcutânea.

Tratamento Domiciliar

- Se a autoadministração for considerada apropriada, garanta que o paciente receba instruções claras e treinamento para administração subcutânea em casa ou em outro local apropriado e que tenha demonstrado a capacidade de administrar infusões subcutâneas de forma independente.
- Instrua os pacientes ou cuidadores a registrar o número de lote contido no rótulo dos frascos de **Berinert® SC** antes de cada utilização.
- Aconselhe pacientes do sexo feminino a notificar ao médico caso engravidem ou pretendam engravidar durante o tratamento com **Berinert® SC**.
- Pacientes devem informar ao médico caso estejam amamentando durante o tratamento com **Berinert® SC**.
- Aconselhe o paciente ou cuidador a consultar a bula do paciente para informações / instruções detalhadas sobre a autoadministração de **Berinert® SC**.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas foram coletadas do estudo 3001, estudo pivotal de fase 3 realizado com pacientes (n= 86) com AEH que receberam **Berinert® SC**. Os pacientes elegíveis poderiam participar também de um estudo aberto de extensão (Estudo 3002) por até 140 semanas (n=126). A frequência das reações adversas é baseada em eventos relacionados ao **Berinert® SC**, estimada “por paciente” e classificada da seguinte maneira:

Muito comum	($\geq 1/10$)
Comum	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Incomum	($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Raro	($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Muito raro	($< 1/10.000$)

Classe de Sistema Orgânico do MedDRA	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	Reações no local de injeção ^a	Muito comum
Infecções e infestações	Nasofaringite	Muito comum
Distúrbios do sistema imunitário	Hipersensibilidade (Hipersensibilidade, Prurido, Erupção Cutânea e Urticária)	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Tontura	Comum
^a Equimoses no local de injeção, frio no local de injeção, secreção no local de injeção, eritema no local de injeção, hematoma no local de injeção, hemorragia no local de injeção, induração no local de injeção, edema no local de injeção, dor no local de injeção, prurido no local de injeção, erupção cutânea no local de injeção, reação no local de injeção, cicatriz no local de injeção, inchaço no local de injeção, urticária no local de injeção, calor no local de injeção.		

População pediátrica

A segurança e a efetividade de **Beriner[®] SC** foram avaliadas em um subgrupo de onze pacientes, 8 a < 17 anos de idade, em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado, de profilaxia de rotina (Estudo 3001) e em um estudo aberto de extensão (Estudo 3002). Os resultados da análise de subgrupo por idade foram consistentes com os resultados globais do estudo.

Outras populações especiais

População idosa

A segurança e a efetividade de **Beriner[®] SC** foram avaliadas em um subgrupo de dez pacientes, 65 a < 72 anos de idade, em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado, de profilaxia de rotina (Estudo 3001) e em um estudo aberto de extensão (Estudo 3002). Os resultados da análise de subgrupo por idade foram consistentes com os resultados globais do estudo.

De maneira global, os dados de segurança do estudo aberto de extensão (Estudo 3002), consistindo de 64 pacientes transferidos do Estudo 3001 e 62 pacientes não transferidos, foram consistentes com os dados de segurança de um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado, de profilaxia de rotina (Estudo 3001).

Para segurança em relação a agentes transmissíveis, ver item “5.Advertências e Precauções”.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica, nova via de administração e nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foram relatados casos de superdose. Doses subcutâneas correspondentes a até 117 UI/kg foram administradas duas vezes por semana em um estudo clínico de dose fixa e foram bem toleradas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0125

Farm. Resp.: Cristina J. Nakai

CRF-SP 14.848

Fabricado por: **CSL Behring GmbH**

Marburg - Alemanha

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**

Rua Gomes de Carvalho, 1195 - Cj. 32

CEP 04547-004 - São Paulo - SP

CNPJ 62.969.589/0001-98

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS



CCDS_v3.0_V2



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/04/2021	N/A	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/12/2019	3483503/19-2	1948 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão da Via de Administração	04/01/2021	N/A	VP/VPS	2000 UI
				3483526/19-1	1533 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Concentração				
				3483397/19-8	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País				
				3483433/19-8	1532 - PRODUTO BIOLÓGICO - Alteração de Posologia				