

## Souhrn údajů o přípravku

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Berinert 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

Berinert 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka:

lidský inhibitor C1-esterasy (s.c., z lidské plasmy)

Berinert 2000 IU obsahuje 2000 IU v jedné injekční lahvičce.

Berinert 3000 IU obsahuje 3000 IU v jedné injekční lahvičce.

Účinnost lidského inhibitoru C1-esterasy je vyjádřena v mezinárodních jednotkách (IU), které se vztahují k aktuálnímu WHO standardu pro přípravky s lidským inhibitorem C1-esterasy.

Berinert 2000 IU obsahuje 500 IU/ml lidského inhibitoru C1-esterasy po rekonstituci s 4 ml vody pro injekci.

Berinert 3000 IU obsahuje 500 IU/ml lidského inhibitoru C1-esterasy po rekonstituci s 5,6 ml vody pro injekci.

Celkový obsah bílkovin v roztoku po rekonstituci je 65 mg/ml.

Pomocné látky se známým účinkem:

100 ml roztoku obsahuje až 486 mg sodíku (přibližně 21 mmol).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Berinert 2000 IU:

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Berinert 3000 IU:

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Bílý prášek.

Čiré, bezbarvé rozpouštědlo.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Berinert pro subkutánní injekci je indikován pro prevenci recidivujícího hereditárního angioedému (HAE) u dospívajících a dospělých pacientů s deficitem inhibitoru C1-esterasy.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Berinert je určen k autoaplikaci subkutánní injekcí. Pacient nebo poskytovatel péče musí být proškolen, jak podávat Berinert podle potřeby.

### *Dávkování*

Doporučená dávka přípravku Berinert s.c. je 60 IU/kg tělesné hmotnosti dvakrát týdně (každé 3-4 dny).

### *Pediatrická populace*

Dávkování u dospívajících je stejné jako u dospělých.

### *Způsob podání*

Pouze subkutánní podání.

Pokyny k rekonstituci léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

Doporučené místo pro podkožní injekci přípravku Berinert je oblast břicha. V klinických studiích byl přípravek Berinert injekčně podáván do jediného místa.

Rekonstituovaný přípravek by měl být podáván subkutánní injekcí rychlostí tolerovanou pacientem.

## 4.3 Kontraindikace

Jedinci, u nichž došlo k život ohrožujícím reakcím z přecitlivělosti na přípravky C1-INH, včetně anafylaxe, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

### *Sledovatelnost*

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### *Hypersenzitivní reakce*

Pokud se vyskytnou závažné alergické reakce, podávání přípravku Berinert se musí okamžitě zastavit (např. přerušением injekce) a musí být zahájena vhodná léčba.

V případě akutního HAE ataku musí být zahájena individualizovaná léčba.

### *Tromboembolické příhody (TEE)*

Trombóza se objevila při pokusu s vysokými dávkami C1-INH i.v. pro profylaxi nebo léčbu syndromu zvýšené propustnosti kapilár před, během nebo po srdeční operaci v mimotělním oběhu (neschválená indikace a dávka). Při doporučené s.c. dávce nebyl stanoven kauzální vztah mezi TEE a použitím koncentrátu C1-INH.

### *Virová bezpečnost*

Standardní opatření zabraňující přenosu infekce v souvislosti s používáním léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zahrnují pečlivý výběr dárců, testování jednotlivých odběrů krve a plazmatických poolů na specifické ukazatele infekce a zařazení efektivních výrobních postupů k inaktivaci/eliminaci virů. Přes všechna tato opatření při podávání léčivých přípravků vyráběných z lidské krve nebo plazmy, nelze zcela vyloučit možnost přenosu infekčních agens. To se týká také neznámých nebo nově vznikajících virů a jiných patogenů.

Přijatá opatření jsou považována za účinná proti obaleným virům jako je virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B (HBV), virus hepatitidy C (HCV) a proti neobaleným virům HAV a parvoviru B19.

Doporučuje se zvážit vhodné očkování (hepatitida A a B) u těch pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají přípravky vyrobené z lidské plazmy.

Přípravek Berinert 2000 IU obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lavičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Přípravek Berinert 3000 IU obsahuje až 29 mg sodíku v jedné injekční lavičce, což odpovídá 1,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Neprováděly se žádné studie interakcí.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

K dispozici jsou omezené údaje, které neukazují zvýšené riziko plynoucí z použití přípravků obsahujících lidský inhibitor C1-esterasy u těhotných žen. Lidský inhibitor C1-esterasy je fyziologickou složkou lidské plazmy. Nebyly prováděny žádné studie reprodukční nebo vývojové toxicity na zvířatech. Nejsou očekávány žádné nežádoucí účinky na fertilitu, prenatální a postnatální vývoj u lidí.

Ve třech studiích, které zahrnovaly 344 pacientů, byly shromážděny údaje od 36 žen (50 těhotenství) a žádné nežádoucí příhody nebyly spojeny s léčbou C1-INH před, během, nebo po těhotenství a ženy porodily zdravé děti.

##### Kojení

Nejsou k dispozici žádné informace týkající se vylučování přípravku Berinert do mateřského mléka, účinku na kojené dítě, nebo na produkci mateřského mléka. Zdravotní přínos kojení a jeho vliv na vývoj dítěte by měly být zváženy společně s klinickými potřebami přípravku Berinert pro matku a případnými nežádoucími účinky na kojené dítě způsobených užíváním přípravku Berinert nebo způsobených stavem onemocnění matky.

##### Fertilita

Lidský inhibitor C1-esterasy je fyziologickou složkou lidské plazmy. S přípravkem Berinert nebyly provedeny žádné studie reprodukce a vývojové toxicity na zvířatech.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Berinert nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nežádoucí účinky byly shromážděny z hlavní studie 3001 fáze 3 u pacientů (n = 86) s HAE, kteří dostávali přípravek Berinert subkutánně. Vhodní pacienti se také mohli účastnit otevřené prodloužené studie (Studie 3002) po dobu až 140 týdnů (n = 126). Frekvence nežádoucích účinků je založena na příhodách souvisejících s přípravkem Berinert. Odhaduje se, na základě jednotlivých pacientů a kategorií:

Velmi časté	( $\geq 1/10$ )
Časté	( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )
Méně časté	( $\geq 1/1000$ až $< 1/100$ )
Vzácné	( $\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ )
Velmi vzácné	( $< 1/10000$ )

Standardní třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Nazofaryngitida	Velmi časté
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivita (Hypersenzitivita, pruritus, vyrážka a kopřivka)	Časté
Poruchy nervového systému	Závrať	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě vpichu <sup>a</sup>	Velmi časté
<sup>a</sup> Podlitina v místě vpichu, chlad v místě vpichu, sekrece v místě vpichu, erytém v místě vpichu, hematom v místě vpichu, krvácení v místě vpichu, indurace v místě vpichu, edém v místě vpichu, bolest v místě vpichu, pruritus v místě vpichu, vyrážka v místě vpichu, reakce v místě vpichu, jizva v místě vpichu, zduření v místě vpichu, kopřivka v místě vpichu, teplo v místě vpichu.		

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil přípravku Berinert byl vyhodnocen v podskupině jedenácti pacientů, ve věku 8 až < 17 let, v obou studiích (Studie 3001, Studie 3002), a odpovídal celkovým výsledkům bezpečnosti.

#### Další zvláštní populace

##### Starší populace

Bezpečnostní profil přípravku Berinert byl vyhodnocen v podskupině deseti pacientů, ve věku 65 až 72 let, v obou studiích (Studie 3001, Studie 3002), a odpovídal celkovým výsledkům bezpečnosti.

Informace o bezpečnosti s ohledem na přenos infekčních agens viz bod 4.4

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
Šrobárova 49/48  
100 00 Praha 10  
e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Dávky odpovídající až 117 IU/kg s.c. byly podávány dvakrát týdně v klinické studii s pevnou dávkou a byly dobře tolerovány.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Jiné hematologické látky, léčiva užívaná u hereditárního angioedému, C1 inhibitor, získaný z plazmy  
ATC kód: B06AC01

Inhibitor C1-esterasy je plazmatický glykoprotein s molekulovou hmotností 105 kDa a s obsahem uhlohydrátové složky 40 %. Jeho koncentrace v lidské plazmě je přibližně 240 mg/l. Kromě lidské plazmy je inhibitor C1-esterasy obsažen také v placentě, jaterních buňkách, monocytech a trombocytech.

Inhibitor C1-esterasy patří do systému inhibitorů serinových proteáz (serpin) lidské plazmy spolu s jinými proteiny jako je antitrombin III, alfa-2-antiplasmin, a alfa-1-antitrypsin a další.

### ***Mechanismus účinku***

Za fyziologických podmínek inhibitor C1-esterasy blokuje klasickou cestu systému komplementu tím, že inaktivuje enzymatické aktivní složky C1s a C1r. Aktivní enzym vytváří komplex s inhibitorem ve stechiometrickém poměru 1:1.

Inhibitor C1-esterasy představuje také nejdůležitější inhibitor kontaktní aktivace koagulace tím, že inhibuje faktor XIIa a jeho fragmenty. Navíc slouží, kromě alfa-2-makroglobulinu, jako hlavní inhibitor plazmatického kalikreinu.

Léčebný efekt přípravku Berinert u dědičného angioedému spočívá v substituci chybějící aktivity inhibitoru C1-esterasy.

### **Klinická účinnost a bezpečnost**

Účinnost a bezpečnost přípravku Berinert pro rutinní profylaxi k prevenci záchvatů HAE byla prokázána v multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, překřížené studii (Studie 3001). Studie posuzovala 90 dospělých a dospívajících subjektů se symptomatickým HAE typu I nebo typu II. Medián (rozmezí) věku subjektů byl 40 (12 až 72) let, 60 subjektů byly ženy a 30 subjektů byli muži. Subjekty byly randomizovány, aby dostaly buď 60 IU/kg nebo 40 IU/kg přípravku Berinert v jednom 16týdenním léčebném období a placebo v druhém 16týdenním léčebném období. Pacienti si sami podávali přípravek Berinert nebo placebo subkutánně 2krát týdně. Účinnost byla vyhodnocena pro posledních 14 týdnů každého léčebného období. Vhodní pacienti se také mohli účastnit otevřené prodloužené studie po dobu až 140 týdnů (Studie 3002). Přibližně polovina subjektů zařazených do prodloužené studie se účastnila Studie 3001 (64/126, 50,8 %), což přispělo k podobnosti mezi populacemi studií.

Studie 3001:

Dávky 60 IU/kg nebo 40 IU/kg přípravku Berinert subkutánně dvakrát týdně vedly k významnému rozdílu v časově normalizovanému počtu záchvatů HAE (četnosti záchvatů) ve srovnání s placebem (Tabulka 1). Časově normalizovaný počet záchvatů HAE u subjektů, kterým byla podávána dávka 60 IU/kg byl 0,52 záchvatů měsíčně ve srovnání s 4,03 záchvatů měsíčně při užívání placeba ( $p < 0,001$ ). Časově normalizovaný počet záchvatů HAE u subjektů, kterým byla podávána dávka 40 IU/kg byl 1,19 záchvatů měsíčně ve srovnání s 3,61 záchvatů měsíčně při užívání placeba ( $p < 0,001$ ).

**Tabulka 1. Časově normalizovaný počet záchvatů HAE (počet/měsíc)**

	60 IU/kg Sekvence léčby (N = 45)		40 IU/kg Sekvence léčby (N = 45)	
	PŘÍPRAVEK	Placebo	PŘÍPRAVEK	Placebo
n	43	42	43	44
Průměrná hodnota (SD)	0,5 (0,8)	4,0 (2,3)	1,2 (2,3)	3,6 (2,1)
Min; Max	0,0; 3,1	0,6; 11,3	0,0; 12,5	0,0; 8,9
Medián	0,3	3,8	0,3	3,8
Průměrná hodnota LS (SE)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
95% CI pro průměrnou hodnotu LS*	(0,0; 1,0)	(3,5; 4,6)	(0,5; 1,9)	(3; 4,3)
<b>Rozdíl v léčbě (v rámci subjektů)</b>	<b>60 IU/kg – Placebo</b>		<b>40 IU/kg – Placebo</b>	
Průměrná hodnota LS* (95% CI)	-3,5 (-4,2; -2,8)		-2,4 (-3,4; -1,5)	
p-hodnota*	< 0,001		< 0,001	

CI = konfidenční interval; HAE = hereditární angioedém; N = počet randomizovaných subjektů; n = počet subjektů s údaji; LS = nejmenší čtverce

\* ze smíšeného modelu

Medián (25., 75. percentil) procentuálního snížení časově normalizovaného počtu záchvatů HAE ve srovnání s placebem byl 95 % (79, 100) pro 60 IU/kg a 89 % (70, 100) pro 40 IU/kg přípravku Berinert u subjektů s hodnotitelnými údaji z obou léčebných období.

Procento respondentů (95% CI) s  $\geq 50\%$  snížením časově normalizovaného počtu záchvatů HAE léčených přípravkem Berinert bylo ve srovnání s placebem 83 % (73 %, 90 %). Devadesát procent (90 %) subjektů reagovalo na léčbu 60 IU/kg a 76 % subjektů reagovalo na léčbu 40 IU/kg.

Sedmdesát jedna procent (71 %) subjektů, kteří dostávali 60 IU/kg a 53 % subjektů, kteří dostávali 40 IU/kg mělo  $\geq 1$  záchvat HAE za období 4 týdnů, kdy dostávali placebo a  $< 1$  záchvat HAE za období 4 týdnů, kdy byli léčeni přípravkem Berinert.

Celkem 40 % subjektů, kteří dostávali 60 IU/kg a 38 % subjektů, kteří dostávali 40 IU/kg bylo bez záchvatu, a medián četnosti záchvatů HAE měsíčně byl 0,3 u obou dávek.

Přípravek Berinert vedl ve výsledku k významnému rozdílu v časově normalizovaném počtu užití záchranné medikace (četnosti užívání záchranné medikace) ve srovnání s placebem. Dávka 60 IU/kg vedla k průměrné četnosti 0,3 užití záchranné medikace měsíčně, ve srovnání s 3,9 užití měsíčně s placebem. Dávka 40 IU/kg vedla k průměrné četnosti 1,1 užití záchranné medikace měsíčně, ve srovnání s 5,6 užití měsíčně s placebem.

Studie 3002:

Dlouhodobá bezpečnost a účinnost přípravku Berinert pro rutinní profylaxi k prevenci záchvatů HAE byla ukázána v otevřené, randomizované studii s paralelními rameny. Ve studii bylo hodnoceno 126 dospělých a pediatrických subjektů se symptomatickým HAE typu I nebo typu II, sestávajících z 64 navazujících pacientů ze studie 3001 a 62 nenavazujících pacientů. Medián (rozmezí) věku subjektů byl 41,0 (8 - 72) let. Pacienti s četností 4,3 záchvatů měsíčně v období 3 měsíců před vstupem do studie byli zařazeni a léčeni v průměru 1,5 roku, 44 pacientů (34,9 %) mělo expozici delší než 2 roky. Průměrný ustálený stav funkční činnosti C1 lidského inhibitoru se zvýšil na 52,0 % při podání 40 IU/kg a 66,6 % při podání 60 IU/kg. Výskyt nežádoucích příhod byl nízký a podobný u obou dávkových skupin (11,3 příhod na pacienta ročně pro 40 IU/kg a 8,5 příhod na pacienta ročně pro 60 IU/kg). Průměrný (SD) časově normalizovaný počet záchvatů HAE byl 0,45 (0,737) záchvatů měsíčně pro 40 IU a 0,45 (0,858) záchvatů měsíčně pro 60 IU.

Procento respondentů (95% CI) s  $\geq 50\%$  snížením časově normalizovaného počtu záchvatů HAE léčených přípravkem Berinert vztažené k časově normalizovaným počtům záchvatů HAE použitých pro kvalifikování se k účasti ve Studii 3002 bylo 93,5 % (84,6 %, 97,5 %) v léčebném rameni s 40 IU/kg a 91,7 % (81,9 %, 96,4 %) v léčebném rameni s 60 IU/kg.

Procento subjektů s frekvencí časově normalizovaných HAE záchvatů  $< 1$  HAE za 4týdenní období byla 79,4 pro 40 IU/kg a 85,7 % pro 60 IU/kg.

Procento subjektů bez záchvatu HAE bylo 34,9 % pro 40 IU/kg a 44,4 % pro 60 IU/kg (po celou dobu trvání studie s maximální dobou expozice  $> 2,5$  roku). Z 23 pacientů, kteří dostávali 60 IU/kg po dobu delší než 2 roky, 19 (83 %) bylo bez záchvatu v průběhu 25 až 30 měsíců léčby.

Průměrný časově normalizovaný počet užití záchranné medikace byl 0,26 (0,572) užití měsíčně pro 40 IU/kg a 0,31 (0,804) užití měsíčně pro 60 IU/kg.

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Berinert byla vyhodnocena v podskupině 11 pacientů ve věku 8 až  $< 17$  let v randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, překřížené studii rutinní profylaxe (Studie 3001) a randomizované, otevřené, aktivní léčbou kontrolované studii (Studie 3002). Výsledky analýzy věkových podskupin odpovídaly celkovým výsledkům studie.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetické (PK) charakteristiky subkutánního přípravku Berinert byly primárně popsány pomocí populačních PK metod pomocí shromážděných dat ze 3 klinických studií u zdravých jedinců a pacientů s HAE.

#### Absorpce

Po podání dávky dvakrát týdně subkutánně se Berinert pomalu absorbuje s mediánem (95% CI) až na vrcholovou koncentraci ( $t_{max}$ ) přibližně 59 hodin (23, 134 hodin). Na základě mediánu (95% CI) zdánlivého plazmatického poločasu 69 hodin (24, 250 hodin) se očekává ustálený stav pro C1-INH během 3 týdnů podávání. Průměrná (95% CI) ustálená minimální (trough) hladina funkčního C1-INH 48% (25,1%, 102%) se očekává po podání dávky 60 IU/kg přípravku Berinert dvakrát týdně s.c.

Průměrná (95% CI) relativní biologická dostupnost (F) přípravku Berinert po s.c. podání byla odhadována přibližně na 43% (35,2, 50,2%).

#### Distribuce a eliminace

Průměrná clearance populace (95% CI) a zdánlivý distribuční objem přípravku Berinert byly odhadovány na přibližně 83 ml/hod (72,7, 94,2 ml/hod) a 4,33 l (3,51, 5,15 l). Bylo zjištěno, že clearance C1-INH pozitivně koreluje s celkovou tělesnou hmotností. Bylo zjištěno, že PK charakteristiky přípravku Berinert s.c. v rovnovážném stavu jsou nezávislé na dávce 20-80 IU/kg u pacientů s HAE.

Nebyly provedeny studie hodnotící PK C1 INH u specifických populací pacientů rozdělených podle pohlaví, rasy, věku nebo přítomnosti poškození ledvin nebo jater. Bylo zjištěno, že populační analýza, která hodnotí věk (8 až 72 let), neovlivňuje PK C1-INH.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje po intravenózním a/nebo subkutánním podání neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka na základě konvenčních studií farmakologické bezpečnosti, toxicity po jednorázové a opakované dávce, lokální snášenlivosti a trombogenity.

Žádné výzkumy týkající se karcinogenity a reprodukční toxikologie nebyly provedeny.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Prášek:*

Glycin

Chlorid sodný

Dihydrát natrium-citrátu

*Rozpouštědlo:*

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Vzhledem k absenci studií kompatibility se tento léčivý přípravek nesmí mísit s jinými léčivými přípravky a rozpouštědly.

### 6.3 Doba použitelnosti

36 měsíců

Fyzikálně-chemická stabilita po rekonstituci byla prokázána po dobu 48 hodin při pokojové teplotě (max. 30 °C). Z mikrobiologického hlediska, vzhledem k tomu, že Berinert neobsahuje žádné konzervační látky, se má přípravek po rekonstituci podat okamžitě. Pokud se přípravek nepodá okamžitě, jeho uchovávání nemá překročit 8 hodin při pokojové teplotě.

Rekonstituovaný přípravek musí být uchováván pouze v **injekční lahvičce**.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Vnitřní obaly:

- Berinert 2000 IU: Prášek (2000 IU) v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (brombutylová pryž), modrým uzávěrem (hliník) a šedým odklápěcím víčkem (plast).  
4 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová nebo brombutylová pryž), modrým uzávěrem (hliník) a šedým odklápěcím víčkem (plast).
- Berinert 3000 IU: Prášek (3000 IU) v injekční lahvičce (sklo třídy II) se zátkou (brombutylová pryž), modrým uzávěrem (hliník) a světle žlutým odklápěcím víčkem (plast).  
5,6 ml rozpouštědla v injekční lahvičce (sklo třídy I) se zátkou (chlorbutylová nebo brombutylová pryž), modrým uzávěrem (hliník) a světle zeleným odklápěcím víčkem (plast).

### Velikosti balení:

Krabička obsahuje:

- 1 injekční lahvičku s práškem
- 1 injekční lahvičku s rozpouštědlem (Berinert 2000 IU: 4 ml, Berinert 3000 IU: 5,6 ml)
- 1 prepouštěcí adaptér s filtrem 20/20

Aplikační souprava (vnitřní krabička) obsahuje:

- 1 injekční stříkačku k jednorázovému použití (Berinert 2000 IU: 5 ml, Berinert 3000 IU: 10 ml)
- 1 hypodermickou injekční jehlu
- 1 podkožní injekční soupravu
- 2 tampony s alkoholem
- 1 nesterilní náplast

Vícečetné balení 5 x 2000 IU a 20 x 2000 IU.

Vícečetné balení 5 x 3000 IU a 20 x 3000 IU.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

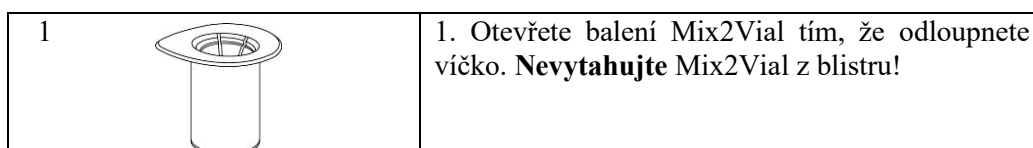
### **Způsob podání**



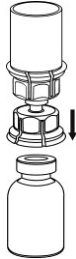


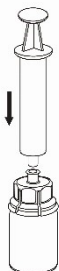
*Všeobecné pokyny:*

- Rekonstituovaný roztok přípravku Berinert má být bezbarvý a čirý až slabě opalescentní
- Po filtraci/nasátí (viz níže) má být rekonstituovaný přípravek před podáním zkontrolován vizuálně, nesmí obsahovat částice a musí být bezbarvý.
- Nepoužívejte roztoky, které jsou zakalené nebo obsahují částice.
- Rekonstituce a nasátí musí být provedeno za aseptických podmínek. Použijte injekční stříkačku dodávanou s přípravkem.

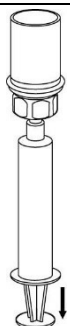

### **Rekonstituce**

Zahřejte rozpouštědlo na pokojovou teplotu. Odstraňte víčka z lahviček s práškem i s rozpouštědlem, očistěte pryžové zátky antiseptickým roztokem a nechte je oschnout než otevřete balení Mix2Vial.



<p>2</p> 	<p>2. Postavte injekční lahvičku s rozpouštědlem na rovný a čistý povrch, držte ji pevně. Uchopte Mix2Vial společně s blistrem a zatlačte hrot modrého konce adaptéru <b>rovně dolů</b> skrz pryžovou zátku injekční lahvičky s rozpouštědlem.</p>
<p>3</p> 	<p>3. Opatrně odstraňte blistr ze soupravy Mix2Vial tak, že ho držíte za okraj a táhnete <b>svisle</b> vzhůru. Přesvědčte se, že jste vytáhli jen blistrový obal, a ne soupravu Mix2Vial.</p>
<p>4</p> 	<p>4. Postavte injekční lahvičku s přípravkem na rovný a pevný povrch. Obráťte injekční lahvičku s rozpouštědlem spolu s nasazenou soupravou Mix2Vial a zatlačte hrot průhledného konce adaptéru <b>přímo dolů</b> skrz pryžovou zátku injekční lahvičky s přípravkem. Rozpouštědlo se samo automaticky nasaje do injekční lahvičky s přípravkem.</p>
<p>5</p> 	<p>5. Uchopte jednou rukou tu část soupravy Mix2Vial, kde je injekční lahvička s přípravkem a druhou rukou tu část, kde je injekční lahvička od rozpouštědla a odšroubujte je od sebe opatrně proti směru hodinových ručiček na dvě části. Odstraňte injekční lahvičku od rozpouštědla s připojeným modrým adaptérem soupravy Mix2Vial.</p>
<p>6</p> 	<p>6. Jemně otáčejte injekční lahvičkou s přípravkem s připojeným průhledným adaptérem, dokud se prášek zcela nerozpustí. Netřepejte s ní.</p>
<p>7</p> 	<p>7. Nasajte vzduch do prázdné sterilní injekční stříkačky. Použijte injekční stříkačku dodávanou s přípravkem. Zatímco je injekční lahvička s přípravkem dnem dolů, spojte injekční stříkačku s koncovkou Luer Lock soupravy Mix2Vial šroubováním ve směru hodinových ručiček. Vstříkněte vzduch do injekční lahvičky s přípravkem.</p>

## Natáhnutí a aplikace

8		8. Zatímco držíte píst injekční stříkačky stlačený, obraťte celý systém dnem vzhůru. Pomalým vytahováním pístu natáhněte roztok do injekční stříkačky.
9		9. Po natažení roztoku do injekční stříkačky uchopte pevně válec injekční stříkačky (píst stále směřuje dolů) a odpojte průhledný adaptér soupravy Mix2Vial od injekční stříkačky odšroubováním proti směru hodinových ručiček.

## Aplikace

Přípravek může být podáván pomocí hypodermické injekční jehly nebo podkožní injekční soupravy.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Strasse 76  
35041 Marburg  
Německo

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Berinert 2000 IU: 16/011/17-C  
Berinert 3000 IU: 16/012/17-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Berinert 2000 IU:  
Datum první registrace: 25. 4. 2018

Berinert 3000 IU:  
Datum první registrace: 25. 4. 2018

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 7. 2025