МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

БЕРИНЕРТ / BERINERT

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Беринерт / Berinert.

Группировочное наименование: ингибитор С1-эстеразы человека / human C1-esterase inhibitor.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

СОСТАВ

Наименование компонентов	Количество	
	в 1 флаконе с лиофилизатом	в восстановленном растворе
Действующее вещество		
Ингибитор С1-эстеразы человека	400–625 Ед (500 Ед)	40,0–62,5 Ед/мл
Вспомогательные вещества		
Глицин	85–115 мг	8,5–11,5 мг/мл
Натрия хлорид	70–100 мг	7,0–10 мг/мл
Натрия цитрата дигидрат	25–35 мг*	2,5–3,5 мг/мл*

* - в пересчете на натрия цитрат безводный

1 флакон с растворителем содержит:

Вода для инъекций	10,0 мл

ОПИСАНИЕ

Лиофилизат: аморфная масса белого цвета.

Восстановленный раствор: бесцветная прозрачная жидкость.

Растворитель: бесцветная прозрачная жидкость.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

С1-ингибитор.

Код АТХ: B02AB03.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Ингибитор С1-эстеразы является гликопротеином плазмы с молекулярной массой 105 кДа и углеводной долей 40 %. Концентрация в плазме человека составляет около 240 мг/л. Кроме наличия в плазме крови человека, ингибитор С1-эстеразы содержится также в плаценте, клетках печени, моноцитах и тромбоцитах.

Ингибитор С1-эстеразы принадлежит к группе ингибиторов сериновых протеиназ (серпинов) плазмы человека, как и другие протеины, такие как антитромбин III, альфа-2-антиплазмин, альфа-1-антитрипсин и другие.

В физиологических условиях ингибитор С1-эстеразы блокирует классический путь системы комплемента путем инактивации ферментативной активности компонентов C1s и C1r. Активные ферменты образуют комплекс с ингибитором в стехиометрическом соотношении 1:1.

Кроме того, ингибитор С1-эстеразы представляет собой наиболее важный ингибитор контактной активации коагуляции, так как подавляет активность фактора XIIa и его фрагментов. К тому же, наряду с альфа-2-макроглобулином, он служит основным ингибитором калликреина плазмы.

Терапевтический эффект препарата «Беринерт» при наследственном ангионевротическом отеке объясняется восполнением дефицита активности ингибитора С1-эстеразы.

Фармакокинетика

При внутривенном введении препарат немедленно поступает в плазму, при этом плазменная концентрация прямо пропорциональна вводимой дозе.

Фармакокинетические свойства были изучены у 40 пациентов (6 пациентов < 18 лет) с наследственным ангионевротическим отеком. Из них 15 пациентов получали профилактическое лечение (с частыми и/или тяжелыми приступами), а также 25 пациентов с менее частыми и/или легкими приступами с лечением «по требованию». Оценка полученных данных производилась в период между приступами.

Медиана уровня восстановления *in vivo* (*in vivo* recovery — IVR) составила 86,7 % (диапазон: 54,0–254,1 %). IVR у детей была незначительно выше (98,2 %, диапазон: 69,2–106,8 %), чем у взрослых (82,5 %, диапазон: 54,0–254,1 %). Пациенты с тяжелыми приступами имели более высокую IVR (101,4 %) в сравнении с пациентами с легкими приступами (75,8 %, диапазон: 57,2–195,9 %).

Медиана увеличения активности составила 2,3 %/Ед/кг массы тела (диапазон: 1,4-6,9 %/Ед/кг массы тела). Значительных различий у взрослых и детей не отмечалось. Пациенты с тяжелыми приступами демонстрировали несколько больший рост в активности, чем пациенты с легкими приступами (2,9, диапазон: 1,4–6,9 против 2,1, диапазон: 1,5–5,1 %/Ед/кг массы тела).

Максимальная активность ингибитора С1-эстеразы в плазме достигалась в течение 0,8 часа после введения препарата «Беринерт» без существенных различий между группами пациентов.

Средний период полувыведения составил 36,1 часа. Период полувыведения был незначительно короче у детей, чем у взрослых (32,9 против 36,1 часа), и у пациентов с тяжелыми приступами по сравнению с пациентами с легкими приступами (30,9 против 37,0).

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Наследственный ангионевротический отек I или II типа (НАО).

Лечение острых приступов НАО.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Детский возраст до 2 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность

Имеющееся небольшое количество данных не показало повышения риска для беременных женщин при применении препарата «Беринерт». «Беринерт» является физиологическим компонентом плазмы крови человека, поэтому исследований токсичности препарата на репродуктивную функцию и развитие плода на животных не проводилось. Неблагоприятное воздействие на репродуктивную функцию, пре- и постнатальное развитие у человека не ожидается. Следовательно, «Беринерт» можно назначать беременным женщинам только при наличии безусловных показаний.

Лактация

Неизвестно, проникает ли «Беринерт» в грудное молоко, но вследствие высокой молекулярной массы проникновение препарата «Беринерт» в грудное молоко считается

маловероятным. Однако целесообразность грудного вскармливания сомнительна для женщин, страдающих наследственным ангионевротическим отеком. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении лечения препаратом «Беринерт» должно приниматься при сравнении пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение следует начинать под наблюдением врача, имеющего опыт лечения дефицита ингибитора С1-эстеразы.

«Беринерт» содержит 500 единиц ингибитора С1-эстеразы во флаконе. 1 единица эквивалентна ингибирующей активности С1-эстеразы в 1 мл свежей цитратной плазмы здоровых доноров, 1 единица эквивалентна 6 единицам Леви-Лепова.

Препарат после разведения в 10 мл воды для инъекций содержит 50 Ед/мл ингибитора С1-эстеразы.

Общее содержание белка в восстановленном растворе составляет 6,5 мг/мл.

Содержание натрия до 486 мг (приблизительно 21 ммоль) в 100 мл раствора.

Дозировка

20 единиц на 1 килограмм массы тела (20 Ед/кг массы тела).

Особые группы пациентов

Дети от 2 лет

Доза составляет 20 единиц на 1 килограмм массы тела (20 Ед/кг массы тела).

Способ применения

Готовят восстановленный раствор препарата «Беринерт» и вводят его путем медленной внутривенной инъекции или инфузии (4 мл/мин).

Применение в домашних условиях и самостоятельное применение

Имеется ограниченное количество данных в отношении использования данного препарата в домашних условиях или самостоятельного применения. Возможный риск при домашнем использовании связан с самостоятельным применением препарата, а также с действиями, которые необходимо предпринимать при развитии нежелательных явлений, особенно гиперчувствительности. Решение о возможности применения препарата отдельными пациентами в домашних условиях должно приниматься лечащим врачом. Врач должен убедиться, что соответствующее обучение пациента проведено, и время от времени проверять технику использования препарата пациентом.

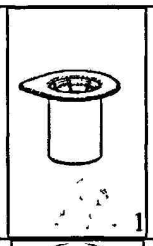
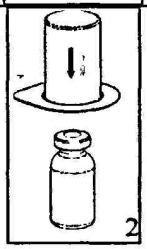
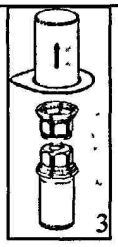
Приготовление восстановленного раствора

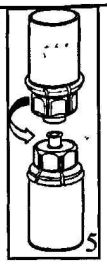
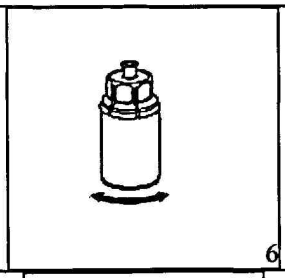
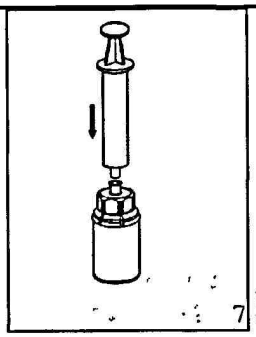
Общие указания

1. Восстановленный раствор должен быть бесцветным и прозрачным. После фильтрации и перед введением рекомендуется осмотреть восстановленный препарат на наличие частиц и изменение окраски. Не используйте мутный раствор или раствор, содержащий осадок (мелкие частицы) после фильтрации.
2. Приготовление восстановленного раствора препарата и набор в шприц производятся в асептических условиях.
3. Неиспользованный препарат или раствор препарата, а также его упаковку следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

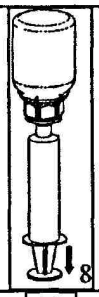
Приготовление восстановленного раствора

Нагреть растворитель до комнатной температуры. Убедиться, что крышки с флаконов с растворителем и препаратом удалены, пробки обработаны антисептическим раствором и высушены до открытия устройства для добавления растворителя со встроенным фильтром*.

	1. Снимите крышку с упаковки устройства для добавления растворителя со встроенным фильтром. **Не** вынимайте устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром из блистерной упаковки!
	2. Поместите флакон с растворителем на ровную чистую поверхность, не вскрывая его. Возьмите устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром вместе с блистерной упаковкой и, крепко удерживая флакон, острым стержнем синей части устройства проткните пробку флакона с растворителем, надавливая **вертикально вниз**.
	3. Аккуратно придерживая за край блистерной упаковки, снимите блистерную упаковку по направлению **вертикально вверх** с устройства для добавления растворителя. Убедитесь, что вы удалили только блистерную упаковку, а не само устройство.
	4. Поместите флакон с препаратом на твердую ровную поверхность и переверните над ним флакон с растворителем вместе с прикрепленным к нему устройством для добавления растворителя, затем острым стержнем прозрачной части устройства для добавления растворителя проткните пробку флакона с препаратом, надавливая **вертикально вниз**. Растворитель автоматически переместится во флакон с

	препаратом.
	5. Одной рукой обхватите устройство для добавления растворителя со стороны флакона с препаратом, другой – со стороны флакона с растворителем и аккуратно развинтите устройство на две части. Флакон из-под растворителя с синей частью устройства для добавления растворителя следует выбросить.
	6. Аккуратно покрутите флакон с препаратом и прикрепленной к нему прозрачной частью устройства для добавления растворителя до полного растворения препарата. Не встряхивайте флакон.
	7. Наберите воздух в пустой стерильный шприц и, удерживая флакон с препаратом в вертикальном положении, присоедините шприц к наконечнику Люэра на устройстве для добавления растворителя со встроенным фильтром. Введите воздух во флакон с препаратом.

Забор и утилизация препарата

	8. Нажимая на поршень шприца, переверните флакон вместе со шприцем. Плавно оттягивая поршень шприца, наберите в него восстановленный раствор.
	9. После того, как восстановленный раствор набран в шприц, обхватите цилиндр шприца (удерживая шприц поршнем вниз) и отсоедините прозрачную часть устройства для добавления растворителя со встроенным фильтром от шприца.

*Устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром («Mix-2Vial™ 20/20») предназначено для одноразового использования; не использовать устройство в случае повреждения упаковки, а также после истечения срока годности, который указан на бумажной части блистерной упаковки следующим образом: «EXP. год-месяц».

После растворения, с микробиологической точки зрения и поскольку «Беринерт» не содержит консервантов, восстановленный раствор следует использовать немедленно.

Восстановленный раствор остается химически и физически стабильным в течение 48 часов при комнатной температуре (не выше 25°С). Тем не менее, если введение не производится немедленно, хранение восстановленного раствора не должно превышать 8 часов при комнатной температуре.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании постмаркетингового наблюдения и данных научной литературы.

Нежелательные явления при применении препарата «Беринерт» развиваются редко.

Частота встречаемости нежелательных явлений

Нарушения со стороны сосудов

Редко: Развитие тромбоза**

Нарушения со стороны иммунной системы

Редко: Реакции аллергического или анафилактического типа (например, тахикардия, гипер- или гипотензия, приливы крови к лицу, крапивница, одышка, головная боль, головокружение, тошнота)

Очень редко: Шок

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Редко: Повышение температуры, реакция в месте инъекции

** При попытке введения высоких доз препарата «Беринерт» для профилактики или терапии синдрома повышенной проницаемости капилляров (Capillary Leak Syndrome) до, во время или после операций на сердце с использованием экстракорпорального кровообращения (применение не по показаниям с нарушением режима дозирования), в отдельных случаях с летальным исходом.

Информация о вирусной безопасности препарата представлена в разделе «Особые указания».

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Сообщений о передозировке не поступало.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

«Беринерт» не следует смешивать с другими лекарственными препаратами и растворителями в шприце или аппарате для инфузий.

Исследования о взаимодействии препарата «Беринерт» с другими лекарственными препаратами не проводились.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Пациентам с отягощенным аллергологическим анамнезом следует с профилактической целью назначать антигистаминные препараты и кортикостероиды.

При возникновении аллергической или анафилактической реакции введение препарата «Беринерт» следует немедленно остановить (то есть прекратить инъекцию или инфузию) и начать соответствующее лечение. Терапевтические меры зависят от типа и тяжести нежелательных явлений. При развитии шока следует применять стандартные методы лечения.

При развитии отека гортани может потребоваться неотложная терапия и наблюдение за пациентом.

Применение препарата «Беринерт» не по показаниям или для лечения синдрома повышенной проницаемости капилляров (Capillary Leak Syndrome) не рекомендуется (см. также раздел «Побочное действие»).

«Беринерт» содержит до 486 мг натрия (приблизительно 21 ммоль) в 100 мл раствора. Это следует принимать во внимание при лечении пациентов, находящихся на диете по контролю натрия.

Вирусная безопасность

Стандартные меры по предотвращению инфицирования при применении лекарственных препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, включают отбор доноров, проверку индивидуальных порций крови и пула плазмы на специфические маркеры инфекции и применение эффективных мер для инактивации и/или удаления вирусов в процессе производства препарата. Несмотря на это, при применении медицинских препаратов, изготовленных из крови или плазмы человека, возможность передачи инфекционных агентов не может быть полностью исключена. Это также относится к неизвестным или новым вирусам и другим инфекционным агентам.

Предпринимаемые меры считаются эффективными как для вирусов, имеющих оболочку, таких как ВИЧ, вирусы гепатита В и С, так и для безоболочечных вирусов, таких как вирус гепатита А и парвовирус В19.

Пациенты, регулярно или повторно получающие препараты, произведенные из плазмы человека, должны быть вакцинированы против гепатитов А и В.

Настоятельно рекомендуется при каждом применении препарата «Беринерт» регистрировать имя пациента и номер серии препарата, который ему вводится, для поддержания связи между пациентом и серией препарата.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследований влияния на способность управлять автомобилем и механизмами не проводилось.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 500 Ед.

По 500 Ед во флаконе бесцветного прозрачного стекла (тип II, Евр.Ф.), укупоренном резиновой пробкой, обкатанном алюминиевым колпачком с пластиковым диском; в комплекте с растворителем (водой для инъекций) по 10 мл во флаконе бесцветного прозрачного стекла (тип I, Евр.Ф.), укупоренном резиновой пробкой и обкатанном алюминиевым колпачком с пластиковым диском.

Устройство для добавления растворителя со встроенным фильтром 15 мкм («Mix-2Vial™ 20/20») упаковано в блистер полиэтилентерефталат/бумага, ламинированная полиэтиленом.

По 1 флакону с лиофилизатом, 1 флакону с растворителем и 1 устройству для добавления растворителя со встроенным фильтром с инструкцией по применению в картонную пачку.

Дополнительно прилагается комплект для внутривенного введения.

Комплект для внутривенного введения препарата (одноразовый шприц 10 мл, игла-бабочка, 2 дезинфицирующие салфетки в индивидуальных герметичных упаковках и нестерильный лейкопластырь) в отдельную картонную пачку.

Одна картонная пачка с лиофилизатом, растворителем, устройством для добавления растворителя и одна картонная пачка с комплектом для внутривенного введения сложены вместе и скреплены пластиковой лентой.

СРОК ГОДНОСТИ

30 месяцев.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25°С в защищенном от света месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

СиЭсЭл Беринг ГмбХ / CSL Behring GmbH

Эмиль-фон-Беринг Штрассе, 76, 35041 Марбург, Германия /

Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Germany

За дополнительной информацией обращаться:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Закрытое акционерное общество «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» ОГРН 1027739011486 Для документов МОСКВА

Крылова Е.Н.