

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Berinert 500

500 UI

Poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion

Berinert 1500

1500 UI

Poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active : Inhibiteur humain de la C1 estérase

Berinert 500 contient 500 UI par flacon à injecter.

Berinert 1500 contient 1500 UI par flacon à injecter.

L'activité en Inhibiteur de C1 estérase est exprimée en Unité Internationale (UI), conformément au standard de l'OMS.

Berinert 500 contient 50 UI/ml d'inhibiteur de la C1 estérase après reconstitution avec 10 ml d'eau pour préparations injectables.

Berinert 1500 contient 500 UI/ml d'inhibiteur de la C1 estérase après reconstitution avec 3 ml d'eau pour préparations injectables.

La teneur en protéines totales de la solution 500 UI reconstituée est de 6,5 mg/ml.

La teneur en protéines totales de la solution 1500 UI reconstituée est de 65 mg/ml.

Excipient à effet notoire :

Sodium jusqu'à 486 mg (approximativement 21 mmol) pour 100 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Berinert 500

Poudre et solvant pour solution injectable / pour perfusion.

Berinert 1500

Poudre et solvant pour solution injectable.

Poudre blanc.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Angioœdème héréditaire de type I et II (AEH).

Traitement et prévention avant une intervention des poussées aiguës.

4.2. Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement du déficit de l'inhibiteur de la C1 estérase.

Posologie

Adultes

Traitement des crises d'angioedème aiguës :
20 UI par kilogramme de poids corporel (20 UI/kg p.c).

Prévention des crises d'angioedème avant une intervention :
1000 UI moins de 6 heures avant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale

Population pédiatrique

Traitement des crises d'angioedème aiguës
20 UI par kilogramme de poids corporel (20 UI/kg p.c).

Prévention des crises d'angioedème avant une intervention :
15 à 30 UI par kilogramme de poids corporel (15 à 30 UI/kg p.c) moins de 6 heures avant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale. La dose doit être choisie en tenant compte des circonstances cliniques (par exemple type d'intervention et sévérité de la maladie).

Mode d'administration

Berinert doit être reconstitué selon la rubrique 6.6. La solution reconstituée doit être

- Berinert 500 : doit être incolore et limpide
- Berinert 1500 : doit être incolore et limpide à légèrement opalescente

La solution doit être administrée lentement (4 ml/minute) par voie intraveineuse injectable. Berinert 500 peut aussi être administrée par perfusion.

4.3. Contre-indications

Allergie connue à l'un des composants du médicament.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour les patients présentant des antécédents allergiques connus, des antihistaminiques et corticostéroïdes doivent être administrés en prophylaxie.

En cas de survenue d'une réaction allergique ou de type anaphylactique, il convient d'arrêter immédiatement l'administration de Berinert et d'instaurer un traitement approprié. Les mesures thérapeutiques dépendent du type et de la sévérité de l'effet indésirable. Les normes médicales actuelles pour le traitement de choc doivent être considérées.

Les patients présentant un œdème laryngé nécessitent une surveillance intensive au sein d'une structure disposant de traitements d'urgence.

L'utilisation hors indication ou traitement du syndrome de fuite capillaire avec Berinert (voir également la rubrique 4.8 « Effets indésirables ») n'est pas conseillé.

Berinert contient jusqu'à 486 mg de sodium (approximativement 21 mmol) pour 100 ml de solution. A prendre en compte chez les patients qui suivent un régime contrôlé de sodium.

Traitement à domicile et auto-administration

Les données sur l'utilisation de ce médicament à domicile ou en auto-administration sont limitées. Les risques potentiels associés au traitement à domicile sont liés à l'administration elle-même ainsi qu'à l'apparition d'éventuels effets indésirables, particulièrement l'hypersensibilité. La décision de traiter à domicile un patient doit être prise par le médecin traitant, qui doit s'assurer de la formation appropriée du patient et des révisions à intervalles réguliers de l'utilisation.

Sécurité virale

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et VHC, ainsi que pour les virus non enveloppés VHA et le parvovirus B19.

Une vaccination appropriée (hépatite A et B) doit être envisagée chez les patients recevant régulièrement ou de façon répétée des produits dérivés du plasma humain.

Il est fortement recommandé que chaque fois que Berinert est administré à un patient, le nom et le numéro de lot du produit soit enregistré afin de maintenir un lien entre le patient et le numéro du lot du produit.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse :

Les données disponibles sur un risque accru de l'utilisation de Berinert chez la femme enceinte sont limitées. Berinert est un composant physiologique du plasma humain. Par conséquent, aucune étude sur la toxicité vis-à-vis de la reproduction et du développement de l'embryon et du fœtus n'a été réalisée chez les animaux et aucun effet indésirable sur la fertilité, le développement pré- et postnatal n'est attendu chez l'homme. En conséquence, Berinert ne doit être utilisé au cours de la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Allaitement :

Il n'y a pas de données sur le passage de Berinert dans le lait maternel, mais du fait de son haut poids moléculaire, son passage dans le lait maternel semble peu probable. Cependant, l'allaitement reste discutable chez les femmes souffrant d'angioedème héréditaire. Une décision doit être prise de cesser d'allaiter ou d'arrêter le traitement avec Berinert en prenant en considération le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et celui du traitement pour la femme.

Fertilité

Berinert est un composant physiologique du plasma humain. Par conséquent, aucune étude sur la toxicité vis-à-vis de la reproduction et du développement n'a été réalisée chez les animaux et aucun effet indésirable sur la fertilité, le développement pré- et postnatal n'est attendu chez l'homme.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Berinert n'a aucune ou une influence négligable sur l'aptitude à conduire les véhicules ou à utiliser les machines n'a été effectuée.

4.8. Effets indésirables

Les réactions indésirables suivantes sont basées sur l'expérience après commercialisation ainsi que sur la littérature scientifique. Les catégories standard suivantes de fréquence sont utilisées :

Très fréquent :	≥	1/10
Fréquent :	≥	1/100 à <1/10
Peu fréquent :	≥	1/1 000 à <1/100
Rare :	≥	1/10 000 à <1/1 000
Très rare :	<	1/10 000 (dont cas isolés)

Les réactions indésirables avec Berinert sont rares.

Classe d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections vasculaires				Développement de thromboses*	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Elévation de la température, réactions au site d'injection	
Affections du système immunitaire				Réactions allergiques ou de type anaphylactique (par ex. tachycardie, hyper- ou hypotension, rougeurs, urticaire, dyspnée, mal de tête, vertiges, nausées)	Choc

* Lors de tentatives de traitement avec de fortes doses de Berinert en prophylaxie ou curatif du syndrome de fuite capillaire avant, pendant ou après une chirurgie cardiaque avec usage de la circulation extracorporelle (utilisation hors indication et dose), dans des cas rares avec des résultats létales.

Pour la sécurité en ce qui concerne les agents transmissibles, voir la rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

BELGIQUE

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

LUXEMBOURG

Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments

Villa Louvigny – Allée Marconi

L-2120 Luxembourg

Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco thérapeutique : C1-inhibiteur, dérivé du plasma.

Code ATC : B06A C01.

L'inhibiteur de la C1 estérase est une glycoprotéine plasmatique avec un poids moléculaire de 105 kD et une partie d'hydrate de carbone de 40 %. Sa concentration dans le plasma humain est d'environ 240 mg/l. Sans compter son occurrence dans le plasma humain, le placenta, les cellules hépatiques, les monocytes et les plaquettes contiennent aussi de l'inhibiteur de la C1 estérase.

L'inhibiteur de la C1 estérase appartient au système inhibiteur de protéase à sérine (serpin) du plasma humain comme également d'autres protéines : l'antithrombine III, alpha-2 antiplasmine, alpha-1-antitrypsine et d'autres.

Dans les conditions physiologiques, l'inhibiteur de la C1 estérase inhibe la voie classique du système du complément en inactivant les composants enzymatiques actifs C1s et C1r. L'enzyme actif forme un complexe stoechiométrique 1:1 avec l'inhibiteur.

De plus, l'inhibiteur de la C1 estérase représente l'inhibiteur le plus important de l'activation de contact de la coagulation en inhibant le facteur XIIa et ses fragments. De plus, il sert tout comme la macroglobuline alpha-2 d'inhibiteur principal de la kallibréine plasmatique.

L'effet thérapeutique de Berinert dans l'angio-œdème héréditaire est induit par la substitution de l'activité déficiente de l'inhibiteur de C1-estérase.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le produit doit être administré par voie intraveineuse et est immédiatement disponible dans le plasma avec une concentration plasmatique correspondant à la dose administrée.

Des propriétés pharmacocinétiques de Berinert ont été étudiées en deux études.

Une étude de phase I conduite chez 15 sujets sains, adultes a fourni des données de PK a été utilisée afin d'évaluer la biodisponibilité de Berinert 1500 et Berinert 500. Cette biodisponibilité a été démontrée comme étant comparable pour Berinert 500 et 1500. Pour des concentrations d'antigène C1-INH, le C_{max} et les ratios de moyenne géométrique de l' AUC_{0-last} étaient respectivement de 1.02 (0.99, 1.04) et 1.02 (0.99, 1.05). La demi-vie était estimée dans un sous-groupe de sujets non-compartimentable de l'analyse de la PK. La moyenne de la demi-vie de Berinert 1500 et Berinert 500 était de 87.7 heures et 91.4 heures, respectivement.

Les propriétés pharmacocinétiques ont été investiguées chez des patients présentant un angio-oedème héréditaire (34 patients de plus de 18 ans, 6 de moins de 18 ans). Ceci incluait 15 patients sous traitement prophylactique (avec des attaques fréquentes/ sévères), aussi bien que 25 patients avec des attaques moins fréquentes/ moins grave et sans demande de traitement. Les données étaient générées lors des intervalles sans attaques.

Le rétablissement *in vivo* médian (IVR) était 86.7% (intervalle : 54,0 - 254,1%). L'IVR chez les enfants était légèrement plus élevé (98,2 %, intervalle : 69,2 - 106,8%) que pour les adultes (82,5 %, intervalle : 54,0 - 254,1%). Des patients présentant des poussées graves ont eu un niveau plus élevé d'IVR (101,4 %) comparé aux patients avec des poussées moyennes (75,8 %, intervalle : 57,2 – 195,9%).

L'augmentation moyenne de l'activité était 2,3%/UI/kg p.c. (intervalle : 1,4 – 6,9%/UI/Kg p.c. Aucune différence significative n'a été observée entre les adultes et les enfants. Les patients présentant des attaques graves ont montré une augmentation légèrement plus élevée d'activité que des patients présentant des attaques moyennes (2,9, intervalle : 1,4 – 6,9 contre 2,1, intervalle : 1,5 – 5,1% /UI/kg p.c.).

La concentration maximale d'activité de l'inhibiteur de la C1 estérase dans le plasma a été atteinte dans un délai de 0,8 heure après l'administration de Berinert sans différence significative entre les groupes des patients.

La demi-vie moyenne était de 36,1 heures. Elle était légèrement plus courte chez les enfants que chez les adultes (32,9 heures contre 36,1 heures) et chez les patients présentant des attaques graves que chez les patients présentant les attaques moyennes (30,9 heures contre 37,0 heures).

5.3. Données de sécurité préclinique

Berinert contient comme substance active l'inhibiteur de la C1 estérase. Il est dérivé du plasma humain et agit comme un constituant endogène du plasma. Les études de toxicité à dose unique de Berinert chez les rats et les souris et à doses répétées chez les rats n'ont montré aucun effet de toxicité.

Des études précliniques à doses répétées pour étudier la cancérogénicité et la toxicité reproductrice n'ont pas été entreprises parce qu'elles ne peuvent pas être raisonnablement exécutées chez les modèles animaux conventionnels en raison du développement des anticorps suivant l'application des protéines humaines hétérologues.

L'essai *in vitro* du test d'Ouchterlony et le modèle *in vivo* du modèle APC chez les cochons d'inde n'ont montré aucune preuve de critères antigéniques récemment survenus avec Berinert après pasteurisation.

Des tests de thrombogénicité *in vivo* chez le lapin ont été menées avec des doses supérieures à 800 UI/ kg de Berinert. Il n'y a pas eu de risque associé avec l'administration intraveineuse de plus de 800 UI/ kg de Berinert.

Des études de tolérance locale chez le lapin ont démontrées que Berinert était cliniquement, localement et histologiquement bien toléré après injection intraveineuse, sous-cutanée, intra-artériel et intramusculaire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Poudre : glycine, chlorure de sodium, citrate de sodium.

Solvant : eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou solvants dans la seringue/ le set de perfusion.

6.3. Durée de conservation

36 mois.

Après reconstitution, la stabilité physico-chimique du Berinert 500 a été démontrée pendant 48 heures à température ambiante (max. 30 °C). Pour Berinert 1500, la stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 48 heures à température ambiante (max. 25°C). D'un point de vue microbiologique et comme Berinert ne contient aucun conservateur, le produit reconstitué doit être utilisé immédiatement. Si le produit n'est pas administré immédiatement, la durée de conservation ne doit pas dépasser 8 heures à température ambiante. Le produit reconstitué ne doit être conservé que dans le **flacon**.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages primaires :

Beriner 500 : Poudre (500 UI) dans un flacon d'injection (verre Type II) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyl), une capsule (aluminium) et un disque de type flip-off (plastique).

10 ml de solvant dans un flacon d'injection (verre Type I) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyl), une capsule (aluminium) et un disque de type flip-off (plastique).

Beriner 1500 : Poudre (1500 UI) dans un flacon d'injection (verre Type I) avec un bouchon (caoutchouc bromobutyl), une capsule (aluminium) et un disque de type flip-off (plastique).

3 ml de solvant dans un flacon d'injection (verre Type I) avec un bouchon (caoutchouc chlorobutyl), une capsule (aluminium) et un disque de type flip-off (plastique).

Set d'administration : un dispositif de transfert avec filtre 20/20, une seringue à usage unique (Beriner 500 : 10 ml, Beriner 1500 : 3 ml), un nécessaire de ponction veineuse, 2 tampons alcoolisés, un pansement.

Présentations :

Boîte contient :

1 flacon de poudre

1 flacon d'eau pour préparations injectables (Beriner 500 : 10 ml, Beriner 1500 : 3 ml)

1 dispositif de transfert de filtre 20/20

Kit d'administration (boîte intérieure)

1 seringue à usage unique (Beriner 500 : 10 ml, Beriner 1500 : 5 ml)

1 nécessaire de ponction veineuse

2 tampons alcoolisés

1 pansement non stérile

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

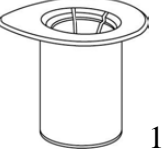
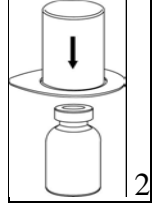
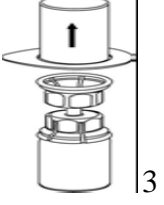
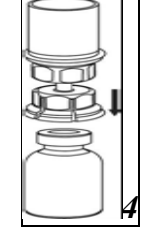
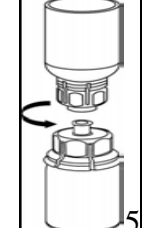
Mode d'administration

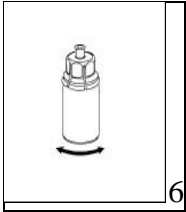
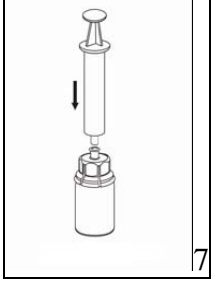
Instructions générales

- La solution de Berinert 500 doit être incolore et limpide.
- La solution de Berinert 1500 doit être incolore et limpide à légèrement opalescente.
- Après filtration/prélèvement (voir ci-dessous) le produit reconstitué doit être contrôlé visuellement pour y déterminer la présence éventuelle de particules de matière ou une décoloration avant administration.
- N'utilisez pas de solutions troubles ou contenant des dépôts.
- La reconstitution et le prélèvement doivent être effectués en conditions aseptiques. Utilisez la seringue délivrée avec le produit.

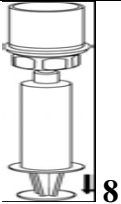
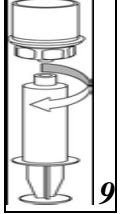
Reconstitution

Amener le solvant à température ambiante. Retirer les capuchons protecteurs des flacons de produit et de solvant et nettoyer les bouchons avec une solution antiseptique puis laisser sécher avant l'ouverture de l'emballage du Mix2vial.

	 <p>1</p>	<p>1. Ouvrir l'emballage du dispositif Mix2Vial en retirant l'opercule. <u>N'enlevez pas</u> le Mix2Vial de l'emballage.</p>
	 <p>2</p>	<p>2. Placer le flacon de solvant sur une surface plane et propre et le maintenir fermement. En tenant le dispositif Mix2Vial à travers son emballage, pousser l'extrémité bleue tout droit à travers le bouchon du flacon de solvant.</p>
	 <p>3</p>	<p>3. Retirer avec précaution l'emballage du dispositif Mix2Vial en tenant les bords et en tirant verticalement vers le haut. Bien s'assurer que vous avez seulement retiré l'emballage et que le dispositif Mix2Vial est bien resté en place.</p>
	 <p>4</p>	<p>4. Poser le flacon de produit sur une surface plane et rigide. Retourner l'ensemble flacon de diluant-dispositif Mix2Vial et pousser la partie transparente de l'adaptateur tout droit à travers le bouchon du flacon de produit. Le solvant coule automatiquement dans le flacon de poudre.</p>
	 <p>5</p>	<p>5. En maintenant la partie produit reconstitué d'une main et la partie solvant de l'autre, séparer les flacons en dévissant le dispositif Mix2Vial. Jeter le flacon de solvant avec la partie bleue attachée de l'adaptateur Mix2Vial.</p>

	<p>6. Agir délicatement le flacon de produit avec la partie transparente de l'adaptateur attaché dessus jusqu'à ce que la substance soit totalement dissoute. Ne pas secouer.</p>
	<p>7. Remplir d'air une seringue stérile vide. Utilisez la seringue délivrée avec le produit. Tout en maintenant verticalement le flacon de produit reconstitué, connecter la seringue au Luer Lock du dispositif Mix2Vial. Injecter l'air dans le flacon de produit.</p>

Prélèvement et administration

	<p>8. Tout en maintenant le piston de la seringue appuyé, retourner l'ensemble et prélever la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston.</p>
	<p>9. Une fois la solution transférée dans la seringue, tenir le corps de la seringue fermement (en maintenant le piston de la seringue dirigé vers le bas) et déconnecter la partie transparente de l'adaptateur Mix2Vial de la seringue.</p>

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Beriner 500 : BE331703

Beriner 1500 : BE470782

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation de Berinert 500: 11 décembre 2008

Date de première autorisation de Berinert 1500 : 27 février 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2018

Approbation : 01/2019