

Beriner[®] SC

inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano

APRESENTAÇÃO

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 e 2 compressas embebidas com álcool).

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.

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 autoadministraram **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 Berinert® SC Sequências de Tratamento (N = 45) | | 40 UI/kg de Berinert® 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 Berinert® SC – Placebo | | 40 UI/kg de Berinert® 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 **Berinert® SC** e 89% (70, 100) com 40 UI/kg de **Berinert® SC** em sujeitos de pesquisa com dados avaliáveis em ambos os períodos de tratamento. A porcentagem de responsivos (IC de 95%) recebendo **Berinert® 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 **Berinert® 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 **Berinert® 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.

Berinert® 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 XIIa e seus fragmentos. Adicionalmente, além da alfa-2-macroglobulina, o inibidor de C1 esterase funciona como o principal inibidor da caliceína 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

Excipiente com efeito conhecido:

Este medicamento contém até 486 mg de sódio (aproximadamente 21 mmol) por 100 mL de solução, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em 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 **Beriner**[®] **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 **Beriner[®] 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 **Beriner[®] SC** e quaisquer potenciais efeitos adversos no bebê lactente ou relacionados à condição materna subjacente.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

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

Efeito na habilidade de dirigir e utilizar máquinas

Beriner[®] 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 **Beriner[®] 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

Armazenar 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

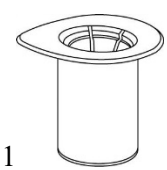
Instruções gerais



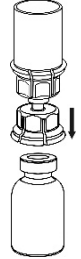
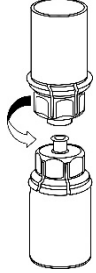

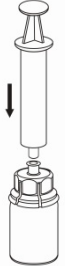
A solução reconstituída de **Beriner[®] SC** deve ser incolor e límpida a levemente opalescente. A dissolução geralmente é alcançada dentro de 5 minutos, mas pode levar até 10 minutos. Após a filtração / aspiração (ver abaixo), o produto reconstituído deve ser inspecionado visualmente quanto à presença 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.

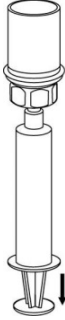

Reconstituição

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> |
|  <p>7</p> | <p>7. Aspire o ar para uma seringa vazia e estéril. Enquanto o frasco-ampola do produto estiver na vertical, encaixe a seringa ao conector “Luer Lock” do Mix2Vial girando no sentido horário. Injete 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> |
| <p>9</p>  | <p>9. Uma vez transferida a solução para a seringa, segure firmemente o corpo da seringa (mantendo o êmbolo da seringa para baixo) e desconecte o Mix2Vial transparente da seringa desrosqueando no sentido anti-horário.</p> |

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 (≥1/10)
- Comum (≥1/100 a <1/10)
- Incomum (≥1/1.000 a <1/100)
- Raro (≥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

Registro: 1.0151.0125

Produzido por:
CSL Behring GmbH
Marburg - Alemanha

Importado e Registrado 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
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

CCDS_v3.0_V3

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 06/03/2025.

