

**CSL Behring**

**Berinert<sup>®</sup>**

**(inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano)**

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

**Pó liofilizado para solução injetável + diluente**

**500 UI**

**IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Berinert®**

inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano

**APRESENTAÇÃO**

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

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

**Berinert®** contém 500 Unidades Internacionais de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano por frasco-ampola.

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

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

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

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

Diluente: água para injetáveis.

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

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

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

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

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

Os indivíduos foram randomizados para receber uma dose única de 10 UI/kg de peso corporal de **Berinert®** (39 indivíduos), uma dose única de 20 UI/kg de **Berinert®** (43 indivíduos), ou uma dose única de placebo (42 indivíduos), por infusão intravenosa lenta (recomendada a uma taxa de aproximadamente 4 mL/min) em até 5 horas após um ataque de AEH. Pelo menos 70% dos indivíduos de cada grupo de tratamento deveriam ter apresentado uma crise abdominal.

Se um indivíduo não apresentou alívio ou apresentou alívio insuficiente dos sintomas por 4 horas após a infusão, os investigadores poderiam administrar uma segunda infusão de **Berinert®** (20 UI/kg para o grupo de placebo, 10 UI/kg para o grupo de 10 UI/kg), ou de placebo (para o grupo de 20 UI/kg). Esse “medicamento do estudo de recuperação” mascarado (cego) foi administrado nos indivíduos e eles foram então acompanhados até a completa resolução dos sintomas.

Todos os indivíduos que receberam a “medicação de recuperação” antes do alívio dos sintomas foram considerados como “não respondedores”. Portanto, o tempo até ao início do alívio dos sintomas foi marcado como 24 horas se o indivíduo recebeu qualquer medicação de recuperação (como medicação do estudo de

recuperação, analgésicos narcóticos, analgésicos não narcóticos, antieméticos, inibidor de C1 aberto, andrógenos em dose aumentada ou plasma fresco congelado) entre 5 horas antes da administração da medicação em estudo cego até ao tempo de início de alívio.

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

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

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

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

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

### Estudo de extensão aberto

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

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

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

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

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

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

### Propriedades farmacodinâmicas

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

O inibidor de C1 esterase pertence ao sistema inibidor de serino-proteases (serpinas) do plasma humano, assim também como outras proteínas como antitrombina III, alfa-2-antiplasmina, alfa-1-antitripsina e outras. Em condições fisiológicas, o inibidor de C1 esterase bloqueia a via clássica do sistema complemento inativando os componentes enzimáticos ativos C1s e C1r. A enzima ativa forma um complexo com o inibidor em uma estequiometria de 1:1.

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

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

## Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

## Propriedades toxicológicas

**Berinert®** contém como componente ativo o inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano. Este age como um componente endógeno do plasma. A aplicação de dose única de **Berinert®** em ratos e camundongos e a aplicação de dose repetida em ratos não demonstraram qualquer evidência de toxicidade. Não foram realizados estudos pré-clínicos com a aplicação de dose repetida, para investigar a carcinogenicidade e a toxicidade reprodutiva, porque estes estudos não podem ser razoavelmente realizados em modelos animais convencionais, devido ao desenvolvimento de anticorpos após a aplicação de proteínas heterólogas humanas.

O teste Ouchterlony in vitro e o modelo PCA in vivo em cobaias não mostraram nenhuma evidência do recém-aparecimento de determinantes antigênicos em **Berinert®** após a pasteurização.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida a qualquer dos componentes do produto.

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

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

### Gerais

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

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

Eventos trombóticos têm sido relatados após o tratamento de AEH, para a dose recomendada de inibidor de C1 esterase humano, incluindo **Berinert®**. Eventos trombóticos têm sido também relatados em associação

com **Berinert®** quando utilizado off-label e em doses maiores do que as indicadas. Os pacientes que apresentam fatores de risco conhecidos para eventos trombóticos devem ser monitorados de perto. Estudos com animais confirmam o risco de trombose por administração intravenosa de produtos com inibidor de C1 esterase.

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

### **Tratamento domiciliar e autoadministração**

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

### **Gravidez**

#### **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 **Berinert®** em mulheres grávidas. **Berinert®** é um componente fisiológico do plasma humano. Portanto, estudos sobre toxicidade na reprodução e no desenvolvimento não foram realizados em animais e efeitos adversos sobre a fertilidade, desenvolvimento pré e pós-natal não são esperados em seres humanos.

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

### **Lactação**

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

### **Fertilidade**

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

### **Efeito na habilidade de dirigir e utilizar máquinas**

**Berinert®** não possui influencia na habilidade de dirigir ou utilizar máquinas.

### **Segurança viral**

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

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

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

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

**Berinert®** não deve ser misturado com outros medicamentos e diluentes na seringa/dispositivo de infusão.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Não congelar. Manter o frasco dentro da embalagem externa a fim de proteger da luz.

O prazo de validade é de 30 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado.

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

A solução reconstituída deve ser incolor e límpida.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

### Posologia

#### Adultos e População pediátrica

Tratamento de crises agudas de angioedema

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

### Modo de usar

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

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

### Método de administração

#### Instruções gerais

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

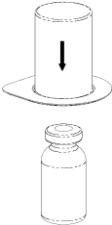
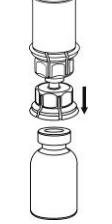
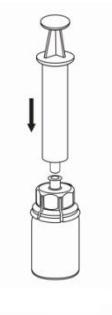
A reconstituição e aspiração do produto para a seringa devem ser realizadas sob condições assépticas. Utilize uma seringa que não contenha silicone.

### Reconstituição

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

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

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

|  |  |
|--|--|
| <br>1   | <p>1. Abra a embalagem do Mix2Vial removendo a tampa selo. <b>Não</b> retire o Mix2Vial da embalagem!</p>  |
| <br>2   | <p>2. Coloque o frasco-ampola do diluente sobre uma superfície plana e limpa e segure o frasco-ampola firmemente. Pegue a embalagem com o Mix2Vial e, <b>empurrando para baixo</b>, insira a extremidade do adaptador azul através da tampa de borracha do frasco-ampola do diluente.</p>  |
| <br>3   | <p>3. Remova cuidadosamente a embalagem do dispositivo Mix2Vial segurando na borda e puxando <b>verticalmente</b> para cima. Assegurar que somente a embalagem seja retirada e não o dispositivo Mix2Vial.</p>   |
| <br>4  | <p>4. Coloque o frasco-ampola do produto sobre uma superfície plana e firme. Inverta o frasco-ampola de diluente com o dispositivo Mix2Vial conectado e, <b>empurrando para baixo</b>, 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> |
| <br>5 | <p>5. Com uma mão segure a parte do dispositivo Mix2Vial acoplada ao frasco-ampola do produto e com a outra mão segure a parte acoplada ao frasco do diluente e desconecte o conjunto cuidadosamente, separando-o em duas partes. Descartar o frasco-ampola de diluente com o adaptador azul do Mix2Vial conectado.</p>  |
| <br>6 | <p>6. Gire suavemente o frasco-ampola do produto com o adaptador transparente conectado até que a substância seja completamente dissolvida. Não agite.</p>   |
| <br>7 | <p>7. Insira ar em uma seringa vazia e estéril. Utilize uma seringa que não contenha silicone. Mantendo o frasco-ampola do produto na posição vertical, adapte a seringa ao encaixe do Mix2Vial. Injeite o ar no frasco-ampola do produto.</p>   |

**Aspiração e Aplicação**

|  |  |
|--|--|
| <br>8 | 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.                       |
| <br>9 | 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 adaptador Mix2Vial transparente da seringa. |

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

### Experiência em estudos clínicos

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

#### Estudos clínicos controlados por placebo

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

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

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

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

| Reações adversas | Número (%) de pacientes relatando reações adversas*** | Número (%) de pacientes relatando reações adversas *** |
|------------------|---|--|
|                  | Berinert 20 UI/kg (n=43)                              | Grupo Placebo (n=42)                                   |
| Nausea           | 3 (7%)  | 11 (26,2%)   |
| Dor de cabeça    | 3 (7%)  | 5 (11.9%)  |
| Dor abdominal    | 3 (7%)  | 5 (11.9%)  |
| Disgeusia        | 2 (4,7%)  | 1 (2,4%)   |
| Vômito           | 1 (2,3%)  | 7 (16.7%)  |
| Dor              | 1 (2,3%)  | 4 (9,5%)   |
| Espasmo muscular | 1 (2,3%)  | 4 (9,5%)   |
| Diarréia         | 0 (0)   | 8 (19%)  |
| Dor nas costas   | 0 (0)   | 2 (4,8%)   |
| Dor facial       | 0 (0)   | 2 (4,8%)   |

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

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

\*\*\* Reações adversas após o tratamento inicial e/ou cego de "recuperação". Como mais pacientes no grupo placebo receberam tratamento de resgate do que no grupo com **Berinert®**, o período de observação médio

nesta análise para os pacientes do grupo placebo foi ligeiramente mais longo do que para os indivíduos randomizados para receber **Berinert®**.

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

#### Análise de segurança do estudo de extensão aberto

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

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

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

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

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

| Tipo de reação adversa  | Número de pacientes |                      |                    |                  |                 |
|---|---------------------|----------------------|--------------------|------------------|-----------------|
|   | Abdominal<br>(n=51) | Periférica<br>(n=30) | Laríngea<br>(n=16) | Facial<br>(n=21) | Outros<br>(n=3) |
| Pacientes com reações adversas  | 17 (33,3%)          | 7 (23,3%)            | 2 (12,5%)          | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Pacientes com reações adversas ao menos possivelmente relacionadas          | 4 (7,8%)            | 3 (10,0%)            | 1 (6,3%)           | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Pacientes com reações adversas graves                                       | 1 (2,0%)            | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Medicação do estudo permanentemente descontinuada devido à reações adversas | 1 (2,0%)            | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |
| <b>Reações adversas mais frequentes (≥ 3 pacientes no total)</b>            |                     |                      |                    |                  |                 |
| Dor de cabeça   | 5 (9,8%)            | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Nasofaringite   | 1 (2,0%)            | 2 (6,7%)             | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |
| <b>Reações adversas ao menos possivelmente relacionadas</b>                 |                     |                      |                    |                  |                 |
| Desconforto abdominal   | 0 (0)               | 1 (3,3%)             | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Tontura   | 1 (2,0%)            | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Boca seca   | 0 (0)               | 1 (3,3%)             | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Eritema infeccioso  | 1 (2,0%)            | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Dor de cabeça   | 1 (2,0%)            | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Reação relacionada à infusão  | 1 (2,0%)            | 0 (0)                | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Doença similar à gripe  | 1 (2,0%)            | 0 (0)                | 1 (6,3%)           | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Prurido   | 0 (0)               | 1 (3,3%)             | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |
| Erupção cutânea   | 0 (0)               | 1 (3,3%)             | 0 (0)              | 0 (0)            | 0 (0)           |

N= número total de pacientes/crises

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

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

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

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

qual iniciou-se após a crise anterior estar completamente resolvida, esta nova crise foi relatada como uma reação adversa, porque a crise não foi incluída no estudo e foi tratada fora do local de estudo, com outro medicamento.

A incidência e tipo de reações adversas quando **Berinert®** foi administrado para o tratamento de AEH agudas, múltiplas e consecutivas de qualquer tipo foi similar observado no estudo anterior.

Como no estudo controlado por placebo, nenhum caso comprovado de infecção devida a HIV-1/2, HAV, HBV, HCV ou Parvovírus B19 foi observado durante o estudo.

## **Experiência Pós-Comercialização**

### **Relato de eventos adversos suspeitos**

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

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

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

### Eventos Trombóticos Associados com o Tratamento de AEH

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

### Eventos Trombóticos Associados com o Uso Off-Label

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

### Reações de hipersensibilidade associadas com o tratamento com **Berinert®**

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

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

- Distúrbios do Sistema Imune: Reações de hipersensibilidade/anafiláticas e choque
- Gerais: Dor com a injeção, vermelhidão no local de injeção, tremores e febre.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

Não foram relatados casos de superdose.

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

## **DIZERES LEGAIS**

MS 1.0151.0125

Farm. Resp.: Ulisses Soares de Jesus

CRF – SP 67.021

Fabricado por:

**CSL Behring GmbH**

Marburg, Alemanha

Importado por:

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

Rua Olimpíadas, 134, 9º andar

CEP: 04551-000 São Paulo – SP - Brasil

CNPJ 62.969.589/0001-98

## **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



CCDS\_30.07.2013\_v 2.0

fr\_25.09.2014



**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

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

|    |    |  |            |                  |   |            |                   |          |  |
|----|----|--|------------|------------------|---|------------|-------------------|----------|--|
| NA | NA | 10456 –<br>PRODUTO<br>BIOLÓGICO<br>– Notificação<br>de alteração<br>de texto de<br>bula – RDC<br>60/12 | 25/09/2014 | 0798687/14-<br>4 | 7115 - Alteração na<br>AFE/AE –<br>Responsável<br>Técnico<br>(automático) | 25/09/2014 | DIZERES<br>LEGAIS | VP E VPS | 500 UI<br>Pó liófilo<br>injetável +<br>solução<br>diluente |
|----|----|--|------------|------------------|---|------------|-------------------|----------|--|