

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Berinert 500 IU, Injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Berinert 1500 IU, Injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: Ihmisen C1-esteraasi-inhibiittori (ihmisen plasmasta)

Yksi Berinert 500 IU-injektio/pullo sisältää 500 yksikköä (IU).

Yksi Berinert 1500 IU-injektio/pullo sisältää 1500 yksikköä (IU).

Ihmisen C1-esteraasi-inhibiittorien teho ilmaistaan WHO:n C1-esteraasi-inhibiittoreita koskevan voimassa olevan standardin mukaisesti kansainvälisinä yksikköinä (International Units, IU).

Berinert 500 IU sisältää 50 IU/ml ihmisen C1-esteraasi-inhibiittoria, kun se on saatettu käyttövalmiiksi sekoittamalla 10 ml:aan injektioneisiin käytettävää vettä.

Berinert 1500 IU sisältää 500 IU/ml ihmisen C1-esteraasi-inhibiittoria, kun se on saatettu käyttövalmiiksi sekoittamalla 3 ml:aan injektioneisiin käytettävää vettä.

Käyttövalmiiksi sekoitetun 500 IU liuoksen kokonaisproteiinisäältö on 6,5 mg/ml.

Käyttövalmiiksi sekoitetun 1500 IU liuoksen kokonaisproteiinisäältö on 65 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Natriumia enintään 486 mg (noin 21 mmol) per 100 ml liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Berinert 500 IU:

Injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Berinert 1500 IU:

Injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen jauhe.

Kirkas, väritön liuotin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hereditaarinen angioedeema, tyyppi I ja II (HAE)

Akuuttien HAE-kohtausten hoito ja lääketieteellistä toimenpidettä edeltävä HAE-kohtausten ennaltaehkäisy.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava C1-esteraasi-inhibiittorien puutoksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aikuiset

Akuuttien HAE-kohtausten hoito:

20 IU:ta painokiloa kohden (20 IU/kg).

Lääketieteellistä toimenpidettä edeltävä HAE-kohtausten ennaltaehkäisy:

1000 IU:ta korkeintaan 6 tuntia ennen lääkintä-, hammas- tai kirurgista toimenpidettä.

Pediatriset potilaat

Akuuttien HAE-kohtausten hoito:

20 IU:ta painokiloa kohden (20 IU/kg).

Lääketieteellistä toimenpidettä edeltävä HAE-kohtausten ennaltaehkäisy:

15–30 IU:ta painokiloa kohden (15–30 IU/kg) korkeintaan 6 tuntia ennen lääkintä-, hammas- tai kirurgista toimenpidettä. Annoksen valinnassa on huomioitava kliiniset olosuhteet (esim. toimenpiteen laatu ja sairauden vakavuus).

Antotapa

Berinert sekoitetaan käyttövalmiiksi kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti. Käyttövalmiiksi sekoitettu

- 500 IU liuos on väritön ja kirkas
- 1500 IU liuos on väritön ja kirkas tai hieman opalisoiva.

Liuos annetaan hitaana injektiona laskimoon. Berinert 500 IU voidaan myös antaa infuusiona (4 ml/minuutti).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla tiedetään olevan taipumusta allergioihin, hänelle on annettava estohoitona antihistamiineja ja kortikosteroideja.

Jos potilaalla ilmenee allergisia tai anafylaktistyyppisiä reaktioita, Berinert-valmisteen antaminen on lopetettava heti (esim. injektion/infuusion antaminen on keskeytettävä) ja asianmukainen hoito on aloitettava. Hoitotoimenpiteet riippuvat haittavaikutuksen tyypistä ja vaikeusasteesta. Sokin hoidossa on noudatettava voimassa olevia hoitosuosituksia.

Jos potilaalla on kurkunpään turvotusta, hänen vointiaan on seurattava erityisen tarkoin ja ensiavun on oltava heti saatavilla.

Berinert-valmisteen käyttöä muuhun kuin hyväksytyyn käyttötarkoitukseen tai kapillaarivuoto-oireyhtymän (capillary leak syndrome, CLS) hoitoon ei suositella (ks. myös kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Berinert 500 IU sisältää enintään 49 mg natriumia per injektio-pullo, mikä vastaa 2,5 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Berinert 1500 IU sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Kotihoito ja itseannostelu

Tämän lääkevalmisteen käytöstä kotihoidossa ja itseannostelussa on rajallisesti tietoa. Kotihoidon mahdolliset riskit liittyvät itse lääkkeen antamiseen sekä haittavaikutusten, erityisesti yliherkkyysreaktioiden, hoitoon. Päätös kotihoidosta yksittäisen potilaan kohdalla kuuluu hoitavalle

lääkärille, jonka täytyy varmistaa riittävän opastuksen tarjoaminen ja tarkistaa oikea käyttö säännöllisesti.

Virusturvallisuus

Vakiintuneita toimenpiteitä ihmisen verestä tai plasmasta valmistetuista lääkevalmisteista aiheutuvien infektioiden estämiseksi ovat verenluovuttajien valinta, erityisten infektiomerkkiaineiden seulominen luovutetusta verestä ja plasmapooleista sekä valmistuksenaikaiset tehokkaat toimenpiteet virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Tästä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymisen mahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytössä olevien toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten HI-virukseen, hepatiitti B- ja C-viruksiin sekä vaipattomiin viruksiin kuten hepatiitti A -virus ja parvovirus B19.

Ihmisen plasmasta valmistettuja valmisteita säännöllisesti/toistuvasti saavien potilaiden on tavallisesti harkittava asianmukaisten rokotusten (hepatiitti A:ta ja B:tä vastaan) ottamista.

Valmisteen nimi, eränumero ja potilaalle annettu lääkemäärä kehoitetaan kirjaamaan Berinert-valmisteen jokaisen antokerran yhteydessä, jotta potilas ja valmiste-erä voidaan yhdistää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Käytössä olevat tiedot viittaavat siihen, etteivät riskit ole lisääntyneet, kun naiset ovat saaneet Berinert-hoitoa raskauden aikana. Berinert on ihmisen plasman fysiologinen aineosa. Reproduktiotoksisuutta ja kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta ei siksi ole tutkittu eläimillä eikä ihmisellä odoteta esiintyvän haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, prenataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen. Berinert-valmistetta ei siksi pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Berinert rintamaitoon, mutta erittyminen on epätodennäköistä koska sen molekyylipaino on suuri. On kuitenkin kyseenalaista, tulisiko hereditaarista angioedeemaa sairastavien naisten imettää. Imetyksen edut lapselle ja hoidon edut äidille on otettava huomioon, kun päätetään, onko imettäminen tai Berinert-hoito lopetettava.

Hedelmällisyys

Berinert on ihmisen plasman fysiologinen aineosa. Reproduktiotoksisuutta ja kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta ei siksi ole tutkittu eläimillä eikä ihmisellä odoteta esiintyvän haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, prenataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Berinertillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutustiedot perustuvat myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen sekä tieteelliseen kirjallisuuteen. Haittavaikutukset on esitetty seuraavien käyttöön vakiintuneiden esiintyvyyksien mukaisesti:

Hyvin yleiset: ≥ 1/10

Yleiset:	≥	1/100, < 1/10
Melko harvinaiset:	≥	1/1 000, < 1/100
Harvinaiset:	≥	1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinaiset:	<	1/10 000 (mukaan lukien yksittäiset raportit)

Haittavaikutukset ovat Berinert-hoidon yhteydessä harvinaisia.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Verisuonisto				Tromboosin kehittyminen*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Ruumiinlämmön nousu, injektiokohdan reaktiot	
Immuunijärjestelmä				Allergiset tai anafylaktistyyppiset reaktiot (esim. takykardia, hyper- tai hypotensio, punastelu, nokkosihottuma, hengenahdistus, päänsärky, huimaus, pahoinvointi)	Sokki

* Suuria Berinert-annoksia on annettu tarkoituksena antaa potilaalle estohoitoa kapillaarivuoto-oireyhtymään tai hoitaa sitä ennen sydänleikkausta, jossa on käytetty kehonulkoista verenkiertoa tai tällaisen leikkauksen aikana tai jälkeen (käyttöaihetta ja annostusta ei ole hyväksytty), ja tämä on johtanut yksittäistapauksissa potilaan kuolemaan.

Turvallisuus tarttuvien taudinaiheuttajien suhteen, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta (ks. yhteystiedot alla).

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteiini-C1 estäjät

ATC-koodi: B06AC01

C1-esteraasi-inhibiittori on plasman glykoproteiini, jonka molekyylipaino on 105 kD, ja sen hiilihydraattiosa on 40 %. Sen pitoisuus ihmisen plasmassa on noin 240 mg/l. C1-esteraasi-inhibiittoria esiintyy ihmisen plasman lisäksi myös istukassa, maksasoluissa, monosyyteissä ja trombosyyteissä.

C1-esteraasi-inhibiittorit kuuluvat ihmisen plasman seriini-proteaaasi-inhibiittori-(serpiini)-järjestelmään samoin kuin muut proteiinit, kuten antitrombiini III, alfa₂-antiplasmiini, alfa₁-antitrypsiini ja muut proteiinit.

C1-esteraasi-inhibiittori estää fysiologisissa olosuhteissa komplementtijärjestelmän klassista aktivaatiotietä inaktivoimalla entsyymaattisesti aktiivisia komponentteja C1s ja C1r. Aktiivinen entsyymi muodostaa kompleksin inhibiittorin kanssa suhteessa 1:1.

C1-esteraasi-inhibiittori on lisäksi yksi tärkeimmistä koagulaation kontaktiaktivaation estäjistä, koska se estää tekijää XIIa ja sen osia. Se on alfa₂-makroglobuliinin lisäksi plasman kallikreinin tärkein estäjä.

Berinert-valmisteen terapeutinen vaikutus hereditaarisen angioedeeman hoitoon on seurausta puutteellisen C1-esteraasi-inhibiittorin aktiivisuuden substituutiosta.

5.2 Farmakokinetiikka

Valmiste annetaan laskimoon, joten sitä on heti plasmassa annettua annosta vastaavina pitoisuuksina.

Berinertin farmakokinetiikkaa on tutkittu kahdessa tutkimuksessa.

Berinert 1500 IU ja Berinert 500 IU-valmisteiden suhteellista hyötyosuutta arvioitiin terveillä aikuisilla (n=15) tehdystä faasin I tutkimuksesta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella. Berinert-vahvuuksien hyötyosuudet olivat vertailukelpoiset. C1-INH:n antigeenipitoisuuksien C_{max}-arvojen geometrinen keskiarvojen suhde (90 %:n CI) oli 1,02 (0,99, 1,04) ja AUC_{0-last}-arvojen vastaava luku 1,02 (0,99, 1,05). Puoliintumisaika arvioitiin tutkimushenkilöiden osajoukosta tilamallista riippumattomilla farmakokineettisillä analyyseillä. Berinert 1500 IU-valmisteen keskimääräinen puoliintumisaika oli 87,7 tuntia ja Berinert 500 IU-valmisteen 91,4 tuntia.

Farmakokinetiikkaa on tutkittu hereditaarista angioedeemaa sairastavilla potilailla (34 potilasta oli yli 18 vuotta, 6 potilasta alle 18 vuotta). Näistä potilaista 15 sai estohoitoa (usein toistuvien/vaikeisiin HAE-kohtauksiin), ja 25 potilasta sai hoitoa harvemmin esiintyviin/lieviin HAE-kohtauksiin sekä tarvittaessa. Tiedot kerättiin kohtauksettoman ajanjaksona.

Saannon (ns. *in-vivo* recovery, IVR) mediaani oli 86,7 % (vaihteluväli: 54,0–254,1 %). Lasten saanto (IVR) oli hieman suurempi (98,2 %, vaihteluväli: 69,2–106,8 %) kuin aikuisten (82,5 %, vaihteluväli: 54,0–254,1 %). Jos potilaan kohtaukset olivat vaikea-asteisia, heidän saantonsa (IVR) oli suurempi (101,4 %) kuin silloin, kun potilaan kohtaukset olivat lieviä (75,8 %, vaihteluväli: 57,2–195,9 %).

Aktiivisuuden lisääntymisen mediaani oli 2,3 %/IU/painokilo (vaihteluväli: 1,4–6,9 %/IU/painokilo). Aikuisten ja lasten välillä ei havaittu merkitseviä eroja. Kun potilaan kohtaukset olivat vaikea-asteisia, heillä havaittiin hieman suurempi aktiivisuuden lisääntyminen kuin potilailla, joiden kohtaukset olivat lieviä (2,9, vaihteluväli: 1,4–6,9 vs 2,1, vaihteluväli: 1,5–5,1 %/IU/painokilo).

Ihmisen C1-esteraasi-inhibiittorin aktiivisuuden huippupitoisuus saavutettiin plasmassa 0,8 tunnin kuluessa Berinert-valmisteen antamisen jälkeen eikä potilasryhmien välillä esiintynyt merkitseviä eroja.

Puoliintumisajan mediaani oli 36,1 tuntia. Se oli lapsilla hieman lyhyempi kuin aikuisilla (32,9 vs 36,1 tuntia) samoin kuin potilailla, joiden kohtaukset olivat vaikea-asteisia, verrattuna potilaisiin, joiden kohtaukset olivat lieviä (30,9 vs 37,0).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Berinert sisältää vaikuttavana aineena ihmisen C1-esteraasi-inhibiittoria. Sitä saadaan ihmisen plasmasta ja se vaikuttaa samalla tavoin kuin plasman endogeeninen aineosa. Berinert- kerta-annos rotille ja hiirille ja toistuvaisannos rotille ei viitannut toksisuuteen.

Toistetuilla annoksilla tehtäviä prekliinisiä tutkimuksia karsinogeenisuuden ja reproduktiivisen toksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty, koska niitä ei voi toteuttaa järkevästi tavanomaisilla eläinmalleilla heterologisten ihmisen proteiinien annon jälkeen kehittyvien vasta-aineiden vuoksi.

Ouchterlonyn koe *in vitro* ja marsun PCA-malli *in vivo* eivät viitanneet siihen, että Berinert-valmisteseen ilmaantuisi uusia antigeenideterminantteja pastöroinnin jälkeen.

Kaneilla suoritettiin *in vivo* trombogeenisuustutkimuksia Berinert-annoksilla, jotka olivat enintään 800 IU/kg. Protromboottista riskiä ei havaittu, kun Berinert-valmistetta annettiin laskimoon enintään 800 IU/kg.

Kaneilla tehtyjen paikallisten siedettävyydetutkimusten perusteella Berinert oli kliinisesti, paikallisesti ja histologisesti hyvin siedetty, kun sitä annettiin laskimoon, ihon alle, valtimoon ja lihakseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumsitraatti

Liuetin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden ja liuottimien kanssa samaan ruiskuun/injektioon-/infuusiolaiteeseen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta

Berinert 500 IU -valmisteen fysikaalis-kemiallisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia huoneenlämmössä (enintään 30 °C) käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Berinert 1500 IU -valmisteen fysikaalis-kemiallisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C). Mikrobiologisesti kannalta katsottuna käyttövalmisliuos tulee käyttää heti valmistamisen jälkeen, koska se ei sisällä säilytysainetta. Jos valmistetta ei käytetä heti, sitä saa säilyttää enintään 8 tuntia huoneenlämpötilassa. Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on säilytettävä **injektiopullossa**.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoort)

Sisäpakkaukset:

Berinert 500 IU: Kuiva-aine (500 IU) injektiopullossa (tyypin II lasia), jossa on suljain (bromobutyylilikumia), vanhan kullan värinen sinetti (alumiinia) ja limetinvärinen irti napsautettava flip-off-suljain (muovia).

10 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on suljain (klorobutyyli- tai bromobutyylilikumia), sininen sinetti (alumiinia) ja sininen irti napsautettava flip-off-suljain (muovia).

Berinert 1500 IU: Kuiva-aine (1500 IU) injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on suljain (bromobutyylilikumia), sininen sinetti (alumiinia) ja oranssi irti napsautettava flip-off-suljain (muovia).

3 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on suljain (klorobutyyli- tai bromobutyylilikumia), sininen sinetti (alumiinia) ja oranssi irti napsautettava flip-off-suljain (muovia).

Pakkaukset:

Ulkopakkauksen sisältö:

yksi injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta

yksi injektiopullo, joka sisältää liuotinta (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 3 ml)

yksi suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Annostelutarvikkeet (sisälaatikko):

yksi kertakäyttöinen ruisku (Berinert 500 IU: 10 ml, Berinert 1500 IU: 5 ml)

yksi laskimopunktiolaite

kaksi alkoholipyyhettä

yksi laastari

Kaikkia pakkauskookoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

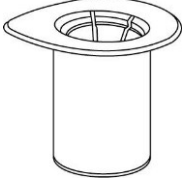

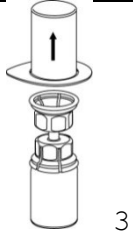
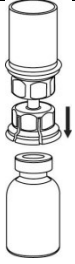
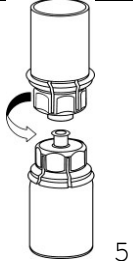

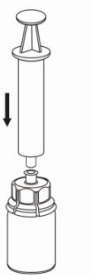
Antotapa

Yleiset ohjeet

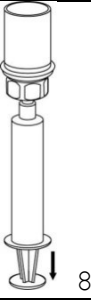
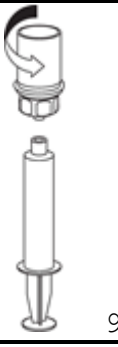
- Berinert 500 IU injektionesteen on oltava väritöntä ja kirkasta.
- Berinert 1500 IU injektionesteen on oltava väritöntä ja kirkasta tai hieman opaalinhoitoista.
- Kun käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste on suodatettu/vedetty ruiskuun (ks. seuraavassa), valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia eikä värinmuutoksia.
- Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.
- Valmisteen käyttövalmiiksi sekoittaminen ja vetäminen ruiskuun on tehtävä aseptisissä olosuhteissa. Käytä valmisteen mukana toimitettua ruiskua.

Käyttövalmiiksi saattaminen

Anna liuottimen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Varmista, että kuiva-aineen ja liuottimen sisältävien injektiopullojen irti napsautettavat flip-off-sulkimet on poistettu ja tulpat on käsitelty antiseptisellä liuoksella. Tulpan on sen jälkeen annettava kuivua ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista.

 <p>1</p>	<p>1. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä suojakansi pois. Älä ota Mix2Vial-laitetta pois pakkauksesta!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Aseta liuottimen sisältävä injektiopullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja ota injektiopullostu tukeva ote. Ota Mix2Vial sekä pakkaus ja paina sinisen sovittimen piikki suoraan liuotinpullon tulpan läpi.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Poista pakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta siten, että pidät pakkauksen reunasta kiinni ja vedät kohtisuoraan ylöspäin. Varmista, että vedät pois vain pakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Aseta injektiopullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial ylösalaisin, ja paina läpinäkyvän sovittimen piikki suoraan kuiva-aineinjektiopullon tulpan läpi. Liuotin siirtyy automaattisesti kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Ota toisella kädellä kiinni Mix2Vial-laitteen kuiva-aineen sisältävän injektiopullon puolelta ja toisella kädellä liuottimen sisältävän injektiopullon puolelta ja kierrä laite varovasti kahteen osaan. Hävitä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty sininen Mix2Vial-sovitin.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Pyörittele kuiva-aineinjektiopulloa ja siihen kiinnitettyä läpinäkyvää sovitinta, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Ei saa ravistaa.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Vedä tyhjään, steriiliin ruiskuun ilmaa. Käytä valmisteen mukana toimitettua ruiskua. Kun kuiva-aineen sisältävä injektiopullo on oikeinpäin, kiinnitä ruisku Mix2Vial-sovittimen Luer Lock-liittimeen. Ruiskuta ilma kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.</p>

Valmisteen vetäminen ruiskuun ja anto

		<p>8. Kun ruiskun mäntä on alas painettuna, käännä laite ja injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.</p>
		<p>9. Kun liuos on nyt siirretty ruiskuun, ota tukeva ote ruiskun kammiosta (pitäen ruiskun mäntää samalla alaspäin) ja irrota ruiskusta läpinäkyvä Mix2Vial-sovitin.</p>

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25444
32029

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

500 IU: 29.1.2009/12.12.2013
1500 IU: 29.1.2009/12.12.2013/21.1.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.10.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Berinert 500 IU, pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Berinert 1500 IU, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktivt innehållsämne: C1-esterashämmare, human (från human plasma)

Berinert 500 IU innehåller 500 IU per injektionsflaska.

Berinert 1500 IU innehåller 1500 IU per injektionsflaska.

Styrkan för human C1-esterashämmare uttrycks med internationella enheter (IU), som är relaterade till den nuvarande WHO-standarden för C1-esterashämmarprodukter.

Berinert 500 IU innehåller 50 IU/ml human C1-esterashämmare efter beredning med 10 ml vatten för injektionsvätskor.

Berinert 1500 IU innehåller 500 IU/ml human C1-esterashämmare efter beredning med 3 ml vatten för injektionsvätskor.

Det totala proteininnehållet i färdigberedd lösning för 500 IU är 6,5 mg/ml.

Det totala proteininnehållet i färdigberedd lösning för 1500 IU är 65 mg/ml.

Hjälpämnen med känd effekt:

Natrium upp till 486 mg (cirka 21 mmol) per 100 ml lösning.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Berinert 500 IU:

Pulver och vätska till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Berinert 1500 IU:

Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

Klar, färglös spädningsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hereditärt angioödem typ I och II (HAE)

Behandling av akuta anfall och prevention av anfall före ingrepp.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandling ska påbörjas under ledning av en läkare med erfarenhet av behandling av

C1-esterashämmarbrist.

Dosering

Vuxna

För behandling av akuta anfall av angioödem:
20 IU per kilogram kroppsvikt (20 IU/kg kroppsvikt).

Prevention av anfall av angioödem före ingrepp:
1000 IU mindre än 6 timmar före medicinskt, dentalt eller kirurgiskt ingrepp.

Pediatrik population

För behandling av akuta anfall av angioödem:
20 IU per kilogram kroppsvikt (20 IU/kg kroppsvikt).

Prevention av anfall av angioödem före ingrepp:
15 till 30 IU per kilogram kroppsvikt (15 - 30 IU/kg kroppsvikt) mindre än 6 timmar före medicinskt, dentalt eller kirurgiskt ingrepp. Dosen bör väljas med hänsyn till kliniska förhållanden (t.ex. typ av ingrepp och sjukdomens svårighetsgrad).

Administreringssätt

Berinert ska beredas enligt avsnitt 6.6. Den färdigberedda lösningen för

- Berinert 500 IU ska vara färglös och klar.
- Berinert 1500 IU ska vara färglös och klar till lätt opaliserande.

Lösningen ska administreras genom långsam intravenös injektion. Berinert 500 IU kan också administreras genom infusion (4 ml/minut).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med känd benägenhet för allergier, bör antihistaminer och kortikosteroider ges profylaktiskt.

Om allergiska reaktioner eller reaktioner av anafylaktisk typ skulle inträffa, ska injektionen/infusionen med Berinert stoppas omedelbart (det vill säga avbryta injektionen/infusionen) och adekvat behandling ska sättas in. Typ av biverkning och allvarlighetsgrad avgör vilka behandlingsåtgärder som sätts in. Vid chock skall medicinsk standardbehandling för chock sättas in.

Patienter med larynxödem kräver särskilt noggrann övervakning med akutbehandling i beredskap.

Användning av Berinert utanför indikation mot "Capillary Leak Syndrome" (CLS) rekommenderas inte (se även avsnitt 4.8 Biverkningar).

Berinert 500 IU innehåller upp till 49 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 2,5% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Berinert 1500 IU innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska dvs är näst intill "natriumfritt".

Hembehandling och självadministrering

Det finns begränsad mängd data från användning av detta läkemedel vid hembehandling eller självadministrering. Möjliga risker förknippade med hembehandling är i samband med själva

administreringen och hanteringen av biverkningar, särskilt överkänslighet. Beslut om hembehandling för enskild patient bör fattas av den behandlande läkaren, som ska försäkra att lämplig träning genomförs och att användningen ses över med intervall.

Virussäkerhet

Standardåtgärder för att förhindra att infektioner överförs från läkemedel tillverkade ur humant blod eller plasma, inkluderar urval av givare, test av individuella donationer och plasmapooler för specifika infektionsmarkörer samt att effektiva tillverkningssteg för inaktivering/eliminering av virus är en del av tillverkningsprocessen. Trots detta kan risken för överföring av infektiösa agens inte helt uteslutas när läkemedel framställda ur humant blod eller plasma ges. Detta gäller även nya, hittills okända virus samt andra patogener.

De åtgärder som vidtas anses effektiva mot höljeförsedda virus som HIV, HBV, HCV och för icke höljeförsedda virus såsom HAV och parvovirus B19.

Adekvat vaccinering (hepatit A och B) rekommenderas för patienter som regelbundet/upprepat behandlas med humana plasmaderiverade preparat.

Det rekommenderas starkt att varje gång Berinert ges till en patient ska produktnamn och satsnummer noteras för att upprätthålla en koppling mellan patienten och produktens satsnummer.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av Berinert som indikerar att det inte finns någon ökad risk hos gravida kvinnor. Berinert är en fysiologisk komponent i human plasma. Därför har inga reproduktions- och teratogenicitetsstudier utförts på djur och inga oväntade effekter på fertilitet, peri-/postnatal utveckling förväntas hos människa.

Berinert ska därför endast användas under graviditet om det är klart indicerat.

Amning

Det är okänt om Berinert utsöndras i bröstmjolk, men på grund av dess höga molekylärvikt är överföring av Berinert till bröstmjolk osannolik. Amning är dock diskutabel hos kvinnor med arvetärt angioödem. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller Berinert-behandlingen, inberäknat nyttan för barnet att ammas och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Berinert är en fysiologisk komponent i human plasma. Därför har inga reproduktions- och teratogenicitetsstudier utförts på djur och inga oväntade effekter på fertilitet, peri- och postnatal utveckling förväntas hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Berinert har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar baseras på erfarenhet efter marknadsföring såväl som på vetenskaplig litteratur. Följande frekvenskategorier har använts:

Mycket vanliga	≥	1/10
Vanliga	≥	1/100, <1/10

Mindre vanliga	≥	1/1000, <1/100
Sällsynta	≥	1/10 000, <1/10000
Mycket sällsynta	<	1/10 000 (inklusive rapporterade enstaka händelser)

Biverkningar av Berinert är sällsynta.

Organklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Blodkärl				Utveckling av trombos*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället				Förhöjd kroppstemperatur, reaktioner vid injektionsstället	
Immunsystemet				Allergiska eller anafylaxi-liknande reaktioner (t.ex. takykardi, hyper- eller hypotension, rodnad, nässelutslag, dyspné, huvudvärk, yrsel, illamående)	Chock

*Vid behandlingsförsök med höga doser Berinert för profylax eller behandling av "Capillary Leak Syndrome" (CLS) före, under eller efter hjärtkirurgi under extrakorporal cirkulation (ej godkänd indikation och dosering), i enstaka fall med dödlig utgång.

För säkerhet beträffande smittoämnen, se avsnitt 4.4.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: C1-inhibitor, plasmaderiverat
ATC-kod: B06AC01

C1-esterashämmare är ett plasmaglykoprotein med molekylärvikten 105 kD och med en kolhydratandel på 40 %. Koncentrationen i human plasma ligger runt 240 mg/l. Förutom förekomst i human plasma, innehåller även placenta, leverceller, monocyter och blodplättar C1-esterashämmare.

C1-esterashämmare tillhör serin-proteas-hämmar-(serpin)-systemet i human plasma, tillsammans med andra proteiner såsom antitrombin III, alfa-2-antiplasmin, alfa-1-antitrypsin med flera.

Under fysiologiska förhållanden blockerar C1-esterashämmaren den klassiska vägen för komplementsystemet genom att inaktivera de enzymatiskt aktiva komponenterna C1s och C1r. Det aktiva enzymet bildar ett komplex med hämmaren med stökiometriskt förhållande 1:1.

C1-esterashämmaren representerar den viktigaste hämmaren av kontaktaktiveringen i koagulationen genom att hämma faktor XIIa och dess fragment. Dessutom fungerar den, vid sidan av alfa-2-makroglobulin som den huvudsakliga inhibitorn av plasma-kallikrein.

Den terapeutiska effekten av Berinert vid arvet angioödem framkallas genom substitution av den bristande C1-esterashämmaraktiviteten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Produkten ska administreras intravenöst och är omedelbart tillgänglig i plasma, med en plasmakoncentration motsvarande den administrerade dosen delat på distributionsvolymen.

De farmakokinetiska egenskaperna för Berinert har undersökts i två studier.

Farmakokinetisk data från en fas I studie hos 15 friska vuxna personer användes till att undersöka den relativa biotillgängligheten av Berinert 1500 IU och Berinert 500 IU. Jämförbar biotillgänglighet påvisades för de två presentationerna. För C1-INH antigenkoncentrationer var ratiot för det geometriska genomsnittet (90 % CI) för C_{max} och AUC_{0-last} 1,02 (0,99; 1,04) respektive 1,02 (0,99; 1,05). Halveringstiden uppskattades i en undergrupp genom användning av icke-kompartments farmakokinetiska analyser. Den genomsnittliga halveringstiden av Berinert 1500 IU och Berinert 500 IU var 87,7 timmar respektive 91,4 timmar.

Farmakokinetiska egenskaper har undersökts hos patienter med arvet angioödem (34 patienter > 18 år, 6 patienter < 18 år). Detta inkluderade 15 patienter med profylaktisk behandling (med frekventa/allvarliga anfall), och 25 patienter med mindre frekventa/milda anfall och vid behovsbehandling. Datan genererades i ett anfallsfritt intervall.

Medianvärdet för *in vivo*-utbytet (IVR) var 86,7 % (intervall: 54,0 – 254,1 %). IVR för barn var något högre (98,2 %, intervall: 69,2 – 106,8 %) än för vuxna (82,5 %, intervall: 54,0 % - 254,1 %). Patienter med svåra anfall hade högre IVR (101,4 %) jämfört med patienter med milda anfall (75,8 %, intervall: 57,2 % - 195,9 %)

Medianvärdet av ökningen av aktivitet var 2,3 %/IU/kg kroppsvikt (intervall: 1,4 – 6,9 %/IU/kg kroppsvikt). Ingen signifikant skillnad sågs mellan vuxna och barn. Patienter med svåra anfall visade en något högre ökning av aktivitet än patienter med milda anfall (2,9 %, intervall: 1,4 – 6,9 vs. 2,1, intervall 1,5 – 5,1 %/IU/kg kroppsvikt).

Maximal koncentration av human C1-esterashämmaraktivitet i plasma nåddes inom 0,8 timmar efter administrering av Berinert utan signifikanta skillnader mellan patientgrupperna.

Medianvärdet för halveringstiden var 36,1 timmar. Den var något kortare hos barn än hos vuxna (32,9

vs. 36,1 timmar) och hos patienter med svåra anfall än hos patienter med milda anfall (30,9 vs. 37,0).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Berinert innehåller som aktivt innehållsämne human C1-esterashämmare. Det deriveras från human plasma och verkar som en endogen beståndsdel i plasma. Engångsdosen av Berinert till råttor och mus och upprepad dosering till råttor visade inte några tecken på toxicitet.

Prekliniska studier med upprepad dosering för att undersöka karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet har inte utförts därför att de av praktiska skäl inte kan utföras hos försöksdjur på grund av antikropps bildning mot artfrämmande humanproteiner.

In-vitro Ouchterlony-testet och *in-vivo* PCA-modellen i marsvin visade inte några tecken för nyuppkomna antigena egenskaper i Berinert efter pastörisering.

In-vivo trombogenicitetstester hos kanin utfördes med doser upp till 800 IU/kg av Berinert. Det var ingen protrombotisk risk associerad med intravenös administrering av Berinert i doser upp till 800 IU/ml.

Studier av lokal tolerans hos kanin visade att Berinert var kliniskt, lokalt och histologiskt vältolererad efter intravenös, subkutan, intraarteriell och intramuskulär applikation.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pulver:

Glycin

Natriumklorid

Natriumcitrat

Spädningsvätska:

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel och spädningsvätskor i sprutan/infusionssetet.

6.3 Hållbarhet

36 månader

Efter beredning har den fysikalisk-kemiska stabiliteten för Berinert 500 IU visats i 48 timmar vid rumstemperatur (högst 30 °C). För Berinert 1500 IU har den fysikalisk-kemiska stabiliteten visats i 48 timmar efter beredning vid rumstemperatur (högst 25 °C). Ur mikrobiologisk synpunkt och eftersom Berinert inte innehåller något konserveringsmedel, ska den färdigberedda produkten användas omedelbart. Om den inte ges omedelbart, ska den förvaras högst 8 timmar i rumstemperatur. Den färdigberedda produkten ska bara förvaras i **injektionsflaskan**.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Innerförpackning:

Berinert 500 IU: Pulver (500 IU) i injektionsflaska (Typ II glas) med propp (brombutylgummi), guldfärgad försegling (aluminium) och limegrönt flip-off lock (plast).
10 ml spädningsvätska i injektionsflaska (Typ I glas) med propp (klorbutyl- eller brombutylgummi), blå försegling (aluminium) och blått flip-off lock (plast).

Berinert 1500 IU: Pulver (1500 IU) i injektionsflaska (Typ I glas) med propp (brombutylgummi), blå försegling (aluminium) och orangefärgat flip-off lock (plast).
3 ml spädningsvätska i injektionsflaska (Typ I glas) med propp (klorbutyl- eller brombutylgummi), blå försegling (aluminium) och orangefärgat flip-off lock (plast).

Förpackningar

Kartong som innehåller:

- 1 injektionsflaska med pulver
- 1 injektionsflaska med spädningsvätska (Berinert 500 IU: 10 ml, Berinert 1500 IU: 3 ml)
- 1 överföringsset med filter 20/20

Tillbehör för administrering (innerkartong):

- 1 engångsspruta (Berinert 500 IU: 10 ml, Berinert 1500 IU: 5 ml)
- 1 injektionsset
- 2 alkoholtorkar
- 1 plåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.


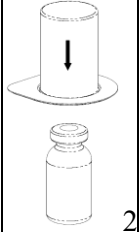
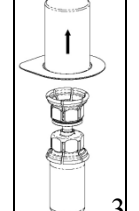
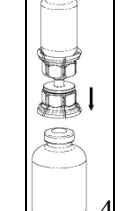
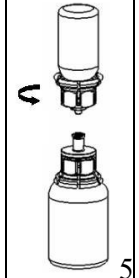

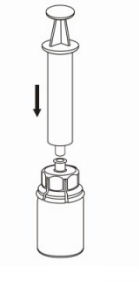
Administreringssätt

Allmänna instruktioner


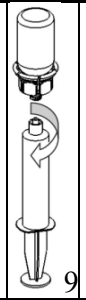
- Lösningen för Berinert 500 IU ska vara färglös och klar.
- Lösningen för Berinert 1500 IU ska vara färglös och klar till lätt opaliserande.
- Efter beredning/fyllning av sprutan (se nedan) ska lösningen inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.
- Använd inte lösning som är grumlig eller innehåller fällning.
- Under beredning och fyllning av spruta måste aseptisk teknik upprätthållas. Använd sprutan som medföljer produkten.

Beredning

Värm vätskan till rumstemperatur. Avlägsna plastlocken från flaskan med pulver och flaskan med spädningsvätskan. Behandla gummipropparnas ytor med antiseptisk lösning och låt dem torka innan Mix2Vial-förpackningen öppnas.

			<p>1. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Ta inte ut Mix2Vial ur förpackningen!</p>
			<p>2. Placera flaskan med vätska på en plan, ren yta och håll fast flaskan stadigt. Ta förpackningen med Mix2Vial-setet och tryck fast den blå delen rakt ner på vätskeflaskans propp.</p>
			<p>3. Ta försiktigt bort förpackningen från Mix2Vial-setet genom att ovanifrån ta tag om kanten och dra rakt upp. Se till att endast förpackningen tas bort, inte Mix2Vial-setet.</p>
			<p>4. Ställ flaskan med pulver på ett plant, fast underlag. Vänd vätskeflaskan med det fastsatta Mix2Vial-setet och tryck fast den transparenta adaptern rakt ner på pulverflaskans propp. Vätskan kommer automatiskt att rinna över till pulverflaskan.</p>
			<p>5. Fatta tag i den del av Mix2Vial-setet där pulverflaskan sitter med ena handen och den del av Mix2Vial-setet där vätskeflaskan sitter med den andra handen och skruva isär setet i 2 delar. Kassera vätskeflaskan med den blå delen fastsatt.</p>
			<p>6. Roter pulverflaskan med den transparenta adaptern försiktigt tills pulvret löst sig fullständigt. Skaka inte flaskan.</p>
			<p>7. Dra in luft i en tom, steril spruta. Använd sprutan som medföljer produkten. Medan pulverflaskan står rakt upp kopplas sprutan ihop med Luer-lock inpassningen på Mix2Vial-delen. Spruta in luft i flaskan.</p>

Fyllning av spruta och administrering

		<p>8. Med sprutkolven intryckt vänds flaskan (tillsammans med set och spruta) upp och ned. Dra in lösningen i sprutan genom att föra kolven långsamt tillbaka.</p>
		<p>9. När all lösning har förts över till sprutan, fatta ett fast tag om sprutan (håll sprutan med kolven nedåt) och koppla bort Mix2Vial-setet från sprutan.</p>

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25444
32029

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

500 IU: 29.1.2009/12.12.2013
1500 IU: 29.1.2009/12.12.2013/21.1.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.10.2021