

23. december 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

Berinert, pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning

0. D.SP.NR.
26200

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Berinert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Aktivt stof: C1-esteraseinhibitor, human (fra humant plasma).

Berinert indeholder 500 IE per hætteglas.

Styrken af humane C1-esteraseinhibitorer udtrykkes i internationale enheder (IE), som er relateret til den gældende WHO-standard for præparater med C1-esteraseinhibitor.

Berinert indeholder 50 IE/ml human C1-esteraseinhibitor efter opløsning med 10 ml vand til injektionsvæsker.

Den færdige opløsning af Berinert 500 IE har et totalindhold af protein på 6,5 mg/ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:
Natrium op til 486 mg (cirka 21 mmol) per 100 ml opløsning.
Alle hjælpestoffer er anført under pkt.6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Hvidt pulver.
Klar, farveløs solvens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Hereditært angioødem type I og II (HAE).

Behandling af akutte anfald og forebyggelse af anfald før et indgreb.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Behandlingen bør indledes under overvågning af en læge, der har erfaring med behandling af mangel på C1-esteraseinhibitor.

Dosering

Voksne

Til behandling af akutte anfald af angioødem:

20 IE pr. kilogram legemsvægt (20 IE/kg legemsvægt)

Forebyggelse af anfald af angioødem før et indgreb:

1000 IE mindre end 6 timer før et medicinsk eller kirurgisk indgreb eller tandbehandling.

Pædiatrisk population

Til behandling af akutte anfald af angioødem:

20 IE pr. kilogram legemsvægt (20 IE/kg legemsvægt)

Forebyggelse af anfald af angioødem før et indgreb:

15 til 30 IE pr. kilogram legemsvægt (15-30 IE/kg legemsvægt) mindre end 6 timer før et medicinsk eller kirurgisk indgreb eller tandbehandling. Doseringen skal fastsættes under hensyntagen til de kliniske omstændigheder (f.eks. type indgreb og sygdomsgrad).

Administration

Berinert opløses som beskrevet i pkt. 6.6. Den færdige opløsning af Berinert, pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning 500 IE skal være farveløs og klar. Opløsningen indgives som langsom i.v. injektion. Berinert, pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning 500 IE kan også indgives som infusion (4 ml/minut).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hos patienter med kendt tendens til allergi bør antihistaminer og kortikosteroider gives profylaktisk.

Hvis der opstår en allergisk eller anafylaktisk reaktion, skal behandlingen med Berinert omgående seponeres (dvs. injektionen/infusionen stoppes), og der indledes passende behandling. Behandlingen afhænger af bivirkningens art og sværhedsgrad. Den gældende medicinske behandling mod shock bør følges.

Patienter med larynxødem kræver særlig omhyggelig overvågning med midler til behandling af akut shock i beredskab.

Berinert bør ikke anvendes til ikke-godkendt behandling af vaskulær lækage-syndrom (se også pkt. 4.8).

Berinert 500 IE indeholder op til 49 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 2,5 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Hjemmebehandling og selvmedicinering

Der foreligger begrænsede data om dette lægemiddel, når det anvendes til hjemmebehandling eller selvmedicinering. De potentielle risici forbundet med hjemmebehandling er relateret til selve administrationen samt håndtering af eventuelle bivirkninger – især overfølsomhed. Beslutningen om at lade behandlingen af en patient foregå som hjemmebehandling skal træffes af den behandlende læge, som bør sørge for den fornødne oplæring og for at revurdere beslutningen med mellemrum.

Virussikkerhed

Standardmetoder til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler tilberedt ud fra humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af enkelt donationer og plasmapools for specifikke markører for infektion samt inklusion af effektive produktionstrin til inaktivering/fjernelse af vira. Til trods for dette kan muligheden for at overføre infektiøse stoffer ikke helt udelukkes ved administration af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller nyopdagede vira og andre patogener.

Forholdsreglerne anses for at være effektive over for indkapslede vira som HIV, HBV og HCV og for uindkapslede vira HAV og parvovirus B19.

Passende vaccination (hepatitis A og B) bør generelt overvejes for patienter, der løbende/gentagne gange behandles med præparater, der stammer fra human plasma.

Det anbefales kraftigt at notere præparatnavn og batchnummer, hver gang Berinert gives til en patient, for at bevare koblingen mellem patienten og det pågældende batch.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Berinert er en fysiologisk bestanddel af humant plasma. Derfor er der ikke udført dyreforsøg til undersøgelse af reproduktions- og udviklingstoksicitet, og der forventes ingen skadelig virkning på graviditeten, fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling hos mennesker.

Graviditet

Den begrænsede datamængde indikerer, at der ikke er en øget risiko ved anvendelse af Berinert til gravide. Berinert er en fysiologisk bestanddel af humant plasma. Derfor er der ikke udført dyreforsøg til undersøgelse af reproduktions- og udviklingstoksicitet, og der forventes ingen skadelig virkning på graviditeten, fostrets udvikling, fødslen eller den postnatale udvikling hos mennesker. Derfor bør Berinert kun gives til gravide på tvingende indikation.

Amning

Det vides ikke om Berinert udskilles i modermælk, men på grund af den høje molekylvægt forekommer det usandsynligt. Imidlertid er amning næppe tilrådelig hos mødre, der lider af arveligt angioødem. Der skal tages beslutning om, hvorvidt amningen eller Berinertbehandling skal afbrydes, idet der foretages en afvejning af fordelene ved amning for barnet og ved behandlingen for kvinden.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Berinert påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningerne nedenfor er baseret på de erfaringer, som er opnået efter markedsføringen og fra den videnskabelige litteratur. Hyppighed angives med følgende kategorier:

Meget almindelig: $\geq 1/10$

Almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Ikke almindelig: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Sjælden: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Meget sjælden: $< 1/10.000$, ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Bivirkninger med Berinert er sjældne.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Vaskulære sygdomme				Udvikling af trombose*	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				Temperaturstigning, reaktion på injektionsstedet	
Immunsystemet				Allergiske eller anafylaktoide reaktioner (f.eks. takykardi, hyper- eller hypotension, flushing, nældefeber, dyspnø, hovedpine, svimmelhed, kvalme)	Shock

* Behandlingsforsøg med høje doser Berinert til forebyggelse eller behandling af vaskulær lækagesyndrom før, under og efter en hjerteoperation med ekstrakorporal cirkulation (ikke godkendt behandling og dosis), i enkelte tilfælde med fatal udgang.

Sikkerhed vedrørende overførsel af infektiøse stoffer, se pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering
Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

4.10 Udlevering
BEGR

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation
ATC- kode: B06AC01. C1-inhibitor, fra plasma.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

En C1-esteraseinhibitor er et plasmaglykoprotein med en molekylvægt på 105 kD og 40 % kulhydrat. Koncentrationen i human plasma ligger i området 240 mg/l. Ud over at forekomme i human plasma findes C1-esteraseinhibitor også i moderkagen, leverceller, monocytter og blodplader.

C1-esteraseinhibitor tilhører serpingruppen (serin-proteasehæmmere) i human plasma i lighed med andre proteiner så som antitrombin III, α -2-antiplasmin, α -1-antitrypsin og andre.

Under fysiologiske betingelser blokerer C1-esteraseinhibitoren komplementsystemets sædvanlige mekanisme ved at inaktivere de enzymatiske aktive komponenter C1s og C1r. Det aktive enzym danner et kompleks med inhibitoren i et støkiometrisk forhold på 1:1.

Desuden udgør C1-esteraseinhibitoren den vigtigste hæmmer i kontaktaktiveringen af koagulation ved at hæmme faktor XIIa og dennes fragmenter. Endvidere fungerer det ligesom α -2-makroglobulin som den væsentligste hæmmer af plasma-kallikrein.

Den terapeutiske virkning af Berinert mod hereditært angioødem induceres ved substitution af den manglende C1-esteraseinhibitoraktivitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Præparatet indgives intravenøst og er straks tilgængeligt i plasma med en plasma-koncentration svarende til den indgivne dosis.

Berinerts farmakokinetiske egenskaber er undersøgt i to studier.

I et fase I-studie udført med 15 raske, voksne forsøgspersoner fremkom farmakokinetiske data, der blev anvendt til at vurdere den relative biotilgængelighed af Berinert, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning 1500 IE og Berinert, pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning 500 IE. Der blev påvist sammenlignelig biotilgængelighed af Berinerts to dispenseringsformer. For C1-INH antigenkoncentrationer var de geometriske gennemsnitsratioer for C_{max} og AUC_{0-last} (90 % CI) henholdsvis 1,02 (0,99, 1,04) og 1,02 (0,99, 1,05). Halveringstiden blev estimeret i en delmængde af forsøgspersonerne ved hjælp af non-kompartmental analyse af farmakokinetiske data. Den gennemsnitlige halveringstid for Berinert, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning 1500 IE og Berinert, pulver og solvens til injektions-/infusionsvæske, opløsning 500 IE var henholdsvis 87,7 timer og 91,4 timer.

De farmakokinetiske egenskaber er blevet undersøgt hos patienter med arveligt angioødem (34 patienter > 18 år, 6 patienter < 18 år). De omfattede 15 patienter i profylaktisk behandling (med hyppige/svære anfald) samt 25 patienter med mindre hyppige/milde anfald og p.n.-behandling. Data blev genereret i et anfaldsfrit interval.

Den mediane bedring in vivo var 86,7 % (interval: 54,0-254,1 %). Hos børn var bedringen lidt højere (98,2 %, interval: 69,2-106,8 %) end hos voksne (82,5 %, interval: 54,0-254,1 %). Patienter med alvorlige anfald opnåede højere værdier (101,4 %) sammenlignet med patienter med milde anfald (75,8 %, interval: 57,2-195,9 %).

Den mediane stigning i aktiviteten var 2,3%/IE/kg legemsvægt (interval: 1,4-6,9 %/IE/kg legemsvægt). Der var ingen signifikant forskel mellem voksne og børn. Patienter med alvorlige anfald havde en lidt større stigning i aktiviteten end patienter med milde anfald (2,9 ; interval: 1,4-6,9 vs. 2,1 ; interval: 1,5-5,1 %/IE/kg legemsvægt).

Den maksimale koncentration af human C1-esteraseinhibitoraktiviteten i plasma blev nået i løbet af 0,8 timer efter indgivelse af Berinert uden signifikante forskelle mellem patientgrupperne.

Den mediane halveringstid var 36,1 timer. Den var lidt kortere hos børn end hos voksne (32,9 vs. 36,1 timer) og hos patienter med alvorlige anfald end hos patienter med milde anfald (30,9 vs. 37,0 timer).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Berinert indeholder human C1-esteraseinhibitor som det aktive indholdsstof. Det er udvundet af human plasma og har den samme virkning som de endogene substanser i plasma. Efter indgivelse af enkeltdoser af Berinert i rotter og mus og af gentagne doser sås ingen tegn på toksicitet.

Der er ikke udført prækliniske studier med gentagne doser for at undersøge karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet, da disse ikke kan udføres i konventionelle dyremodeller på grund af dannelsen af antistoffer som følge af indgivelse af heterologe humane proteiner.

Ouchterlony in vitro-test og in vivo-model med passiv kutan anafylaksi i marsvin viste ingen tegn på nydannede antigene determinanter i Berinert efter pasteurisering.

Berinert er undersøgt for in vivo-trombogenicitet i kaniner med doser på op til 800 IE/kg legemsvægt. Der sås ingen risiko for protrombotisk effekt ved i.v. administration af Berinert i doser på op til 800 IE/kg legemsvægt.

Studier af lokal tolerance i kaniner har påvist, at Berinert var klinisk, lokalt og histologisk veltolereret efter intravenøs, subkutan, intraarteriel og intramuskulær anvendelse.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Pulver

Glycin

Natriumchlorid

Natriumcitrat

Solvens
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler eller fortyndingsmidler i sprøjten/injektions-/infusionssettet.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstituering er dokumenteret i 48 timer ved stuetemperatur (maksimum 30°C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal det rekonstituerede præparat bruges med det samme, da Berinert ikke indeholder konserveringsmiddel. Opbevaringstiden må ikke overstige 8 timer ved stuetemperatur, hvis præparatet ikke indgives med det samme.

Det rekonstituerede lægemiddel må kun opbevares i **hætteglasset**.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30° C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Pulver (500 IE) i et hætteglas (type II-glas) med prop (brombutylgummi), mørkegul hætte (aluminium) og limegrønt flip-off-lukke (plast).

10 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med prop (chlorbutylgummi eller brombutylgummi), blå hætte (aluminium) og blå flip-off-lukke (plast).

Indhold:

Æske indeholdende:

1 hætteglas med pulver

1 hætteglas med solvens (10 ml)

1 overføringssæt med filter 20/20

Tilbehør til administration (indre æske):

1 engangssprøjte 10 ml

1 kanyle+slange

2 spritservietter

1 plaster

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

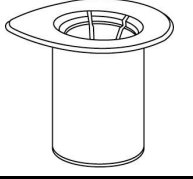
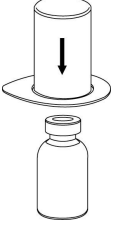


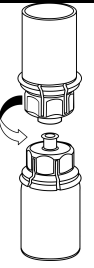
Administrationsmetode


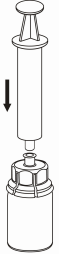
Generel vejledning

- Opløsningen af Berinert skal være farveløs og klar. Efter filtrering/fyldning af sprøjten (se nedenfor) skal det rekonstituerede præparat inspiceres visuelt for partikelindhold og misfarvning, før det indgives.
- Anvend ikke opløsninger der er uklare eller indeholder bundfald.
- Fremstilling af opløsningen og fyldning af sprøjten skal ske under aseptiske forhold. Anvend den sprøjte, der udleveres sammen med lægemidlet.

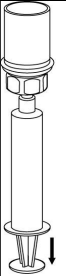
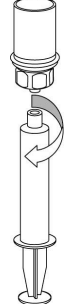
Fremstilling af opløsningen

Opvarm solvensen til stuetemperatur. Fjern plastlukkerne på hætteglassene med pulver og solvens. Rengør propperne udenpå med antiseptisk opløsning og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakken åbnes.

 <p>1</p>	<p>1. Åbn Mix2Vial-pakken ved at trække forseglingen af. Fjern ikke Mix2Vial fra blisterpakken!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Placer solvenshætteglasset på en plan, ren overflade, og hold fast i hætteglasset. Tag pakken med Mix2Vial-sættet, og tryk spidsen af den blå adapter-ende lige ned gennem solvenshætteglassets prop.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Fjern forsigtigt emballagen fra Mix2Vial-sættet ved at holde i kanten og trække lodret opad. Sørg for kun at fjerne emballagen og ikke Mix2Vial-sættet.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Placer hætteglasset med pulver på et plant og fast underlag. Vend hætteglasset med solvens med Mix2Vial-sættet monteret og tryk spidsen af det transparente mellemstykke lige ned gennem proppen på hætteglasset med pulver. Solvensen vil automatisk blive overført til hætteglasset med pulver.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med pulver er monteret og med den anden hånd fat i den side af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med solvens er monteret, og skil sættet forsigtigt ad i to dele. Kasser solvenshætteglasset med det blå Mix2Vial-sæt monteret.</p>

	 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Vip forsigtigt hætteglasset med pulver med det transparente mellemstykke monteret, indtil pulveret er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.</p>
	 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Træk luft ind i en tom steril sprøjte. Anvend den sprøjte, der udleveres sammen med lægemidlet. Monter sprøjten på Mix2Vial's Luer Lock-fatning, mens hætteglasset med pulver stadig er stående. Sprøjt luft ind i hætteglasset.</p>

Fyldning af sprøjte og administration

	 <p style="text-align: right;">8</p>	<p>8. Hold stemplet i bund og vend op og ned på hætteglasset (sammen med sæt og sprøjte). Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.</p>
	 <p style="text-align: right;">9</p>	<p>9. Nu er opløsningen blevet overført til sprøjten. Hold godt fast om sprøjten (hold sprøjten med stemplet nedad) og afmonter det transparente Mix2Vial-sættet fra sprøjten.</p>

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Repræsentant
 CSL Behring AB
 Berga Backe 2
 182 17 Danderyd
 Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

43945

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

20. februar 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

23. december 2021