

1. LEGEMIDLETS NAVN

Berinert 500 IU pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
Berinert 1500 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: C1-esterasehemmer (fra humant plasma)

Berinert 500 IU inneholder 500 IU pr. hetteglass.

Berinert 1500 IU inneholder 1500 IU pr. hetteglass.

Styrken på humane C1-esterasehemmere uttrykkes i internasjonale enheter (IU), som relateres til gyldig WHO-standard for produkter med C1-esterasehemmere.

Berinert 500 IU inneholder 50 IU/ml human C1-esterasehemmer etter rekonstituering med 10 ml vann til injeksjonsvæsker.

Berinert 1500 IU inneholder 500 IU/ml human C1-esterasehemmer etter rekonstituering med 3 ml vann til injeksjonsvæsker.

Totalt proteininnhold i rekonstituert oppløsning for 500 IU er 6,5 mg/ml.

Totalt proteininnhold i rekonstituert oppløsning for 1500 IU er 65 mg/ml.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Natrium inntil 486 mg (ca. 21 mmol) pr. 100 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Berinert 500 IU:

Pulver og væske til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Berinert 1500 IU:

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt pulver.

Klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hereditært angioødem type I og II (HAE). Behandling av akutte anfall og forebygging av anfall før medisinske prosedyrer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør startes opp under overvåkning av en lege med erfaring i behandling av mangel på C1-esterasehemmer.

Dosering

Voksne

Behandling av akutte anfall av angioødem:

20 IU pr. kg kroppsvekt (20 IU/kg kroppsvekt).

Forebygging av anfall av angioødem før medisinske prosedyrer:

1000 IU mindre enn 6 timer før en medisinsk, dental eller kirurgisk prosedyre.

Pediatrisk populasjon

Behandling av akutte anfall av angioødem:

20 IU pr. kg kroppsvekt (20 IU/kg kroppsvekt).

Forebygging av anfall av angioødem før medisinske prosedyrer:

15-30 IU pr. kg kroppsvekt mindre enn 6 timer før en medisinsk, dental eller kirurgisk prosedyre.

Dosen skal velges med hensyn til kliniske omstendigheter (det vil si type prosedyre og sykdommens alvorlighet).

Administrasjonsmåte

Berinert skal rekonstitueres i henhold til pkt. 6.6. Ferdig tilberedt oppløsning for

- Berinert 500 IU skal være fargeløs og klar.
- Berinert 1500 IU skal være fargeløs og klar til svakt opaliserende.

Oppløsningen skal administreres ved langsom intravenøs injeksjon. Berinert 500 IU kan også administreres ved infusjon (4 ml/minutt).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hos pasienter med kjente tendenser til allergier bør antihistaminer og kortikosteroider administreres profylaktisk.

Dersom allergiske eller anafylaktiske reaksjoner opptrer, skal behandlingen med Berinert stoppes umiddelbart (dvs. avbryt injeksjonen/infusjonen) og passende behandling iverksettes. Terapeutiske tiltak vil avhenge av reaksjonens type og alvorlighetsgrad. Standard medisinsk behandling av sjokk skal iakttas.

Pasienter med larynxødem krever spesielt nøye overvåkning med umiddelbar akuttbehandling tilgjengelig.

Bruk av Berinert ved ikke-godkjent indikasjon eller behandling av "Capillary Leak Syndrome" (CLS) anbefales ikke (se pkt. 4.8 Bivirkninger).

Berinert 500 IU inneholder opptil 49 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 2,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Berinert 1500 IU inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Hjemmebehandling og egenadministrering

Det er begrensede data fra bruk av preparatet ved hjemme- eller egenadministrering. Mulig risiko ved hjemmebehandling relateres til selve administreringen samt håndtering av bivirkninger, spesielt hypersensitivitet. Behandlende lege skal avgjøre hvorvidt hjemmebehandling er aktuelt for den enkelte pasient, sikre at tilstrekkelig trening blir gitt, og at bruken kontrolleres jevnlig.

Virussikkerhet

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma omfatter utvelgelse av blodgivere, testing av hver tapping og hver plasmapool for spesifikke

infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive metoder som inaktiverer/fjerner virus i produksjonsprosessen. Til tross for dette kan ikke overføring av smittestoffer utelukkes fullstendig ved bruk av legemidler framstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også ukjente virus eller virus under utvikling, samt andre patogener.

Tiltakene som gjøres anses for å være effektive mot kappekledde virus som HIV, HBV, HCV og mot ikke-kappekledde virus som HAV og parvovirus B19.

Passende vaksinasjoner (hepatitt A og B) bør generelt vurderes for pasienter som regelmessig/gjentatte ganger får preparater som er framstilt fra humant plasma.

Det anbefales sterkt at navn og batchnummer på preparatet registreres hver gang Berinert administreres til en pasient for å kunne knytte pasienten til preparatbatchen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrenset mengde data som ikke indikerer økt risiko ved bruk av Berinert hos gravide kvinner. Berinert inneholder en fysiologisk komponent i humant plasma. Det er derfor ikke utført reproduksjonstoksikologiske studier hos dyr og det forventes ingen skadelige effekter på fertilitet eller pre- og postnatal utvikling hos mennesker. Berinert skal kun brukes under graviditet dersom det er helt klart nødvendig.

Amming

Det er ukjent om Berinert utskilles i morsmelk, men på grunn av dets høye molekylvekt, synes overgang til morsmelk usannsynlig. Det er imidlertid omdiskutert hvorvidt kvinner med arvet angioødem bør amme. På bakgrunn av en vurdering av barnets nytte av amming og morens behov for behandling, må det tas en avgjørelse om ammingen eller behandlingen skal avbrytes.

Fertilitet

Berinert inneholder en fysiologisk komponent i humant plasma. Det er derfor ikke utført reproduksjonstoksikologiske studier hos dyr, og det forventes ingen skadelige effekter på fertilitet eller pre- og postnatal utvikling hos mennesker.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Berinert har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger er basert på erfaringer gjort etter markedsføring av preparatet og vitenskapelig litteratur. Følgende frekvensgruppering er brukt:

Svært vanlige: $\geq 1/10$

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

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/100$

Svært sjeldne: $< 1/10\ 000$ (inkludert rapporterte enkelttilfeller)

Bivirkninger ved bruk av Berinert er sjeldne.

Organklasse	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Karsykdommer				Utvikling av trombose*	
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				Stigning i temperatur, reaksjoner ved injeksjonsstedet	
Forstyrrelser i immunsystemet				Allergisk eller anafylaktisk reaksjon (f.eks. takykardi, hyper- eller hypotensjon, hudrødme, utslett, dyspné, hodepine, svimmelhet, kvalme)	Sjokk

* Enkelttilfeller med fatal utgang er sett ved forsøksvis behandling med høyere doser av Berinert ved profylakse eller behandling av "Capillary Leak Syndrome" (CLS) før, under eller etter hjertekirurgi med bruk av hjerte/lungemaskin (ikke-godkjent indikasjon og dose).

For sikkerhet med hensyn til smitteoverføring, se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: C1-hemmer, plasmaderivert
ATC-kode: B06AC01

C1-esterasehemmer er et plasmaglykoprotein med molekylvekt på 105kD og en karbohydratenhet som utgjør 40 %. Konsentrasjonen i humant plasma er i området 240 mg/l. I tillegg til forekomst i plasma, finnes C1-esterasehemmere i placenta, leverceller, monocytter og blodplater.

C1-esterasehemmere tilhører serinproteasehemmer-(serpin)-systemet i humant plasma, som også omfatter proteiner som antitrombin III, alfa-2-antiplasmin, alfa-1-antitrypsin og andre.

Under fysiologiske forhold blokkerer C1-esterasehemmere den klassiske kjeden til komplementsystemet ved å inaktivere de enzymatisk aktive komponentene C1s og C1r. Det aktive enzymet danner et kompleks med inhibitoren i forholdet 1:1.

C1-esterasehemmere representerer videre den viktigste inhibitoren av kontaktaktivering av koagulasjon ved å hemme faktor XIIa og dets fragmenter. I tillegg, fungerer det ved siden av alfa-2-makroglobulin, som den viktigste inhibitoren av plasmakallikrein.

Terapeutisk effekt av Berinert ved arvet angioødem skyldes substitusjon av utilstrekkelig C1-esterasehemmeraktivitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Preparatet gis intravenøst og er umiddelbart tilgjengelig i plasma med plasmakonsentrasjon tilsvarende administrert dose.

Farmakokinetiske egenskaper for Berinert er undersøkt i to studier.

Farmakokinetiske data fra en fase I studie hos 15 friske, voksne personer ble brukt til å vurdere den relative biotilgjengeligheten av Berinert 1500 IU og 500 IU. Biotilgjengeligheten for de to presentasjonene var sammenlignbar. For C1-INH antigen konsentrasjoner var ratio for det geometriske gjennomsnittet (90 % konfidensintervall) for C_{max} og AUC_{0-last} henholdsvis 1,02 (0,99, 1,04) og 1,02 (0,99, 1,05). Halveringstiden ble estimert i en undergruppe ved bruk av ikke-kompartiment farmakokinetiske analyser. Gjennomsnittlig halveringstid for Berinert 1500 IU og Berinert 500 IU var henholdsvis 87,7 timer og 91,4 timer.

Farmakokinetiske egenskaper er også undersøkt hos pasienter med arvet angioødem (34 pasienter > 18 år, 6 pasienter < 18 år). Dette inkluderte 15 pasienter som fikk forebyggende behandling (med hyppige/alvorlige anfall), og 25 pasienter med mindre hyppige/milde anfall, og behandling ved behov. Data ble generert i et anfallsfritt intervall.

Median *in vivo* recovery (IVR) var 86,7 % (range: 54,0-254,1 %). IVR for barn var noe høyere (98,2 %, range: 69,2-106,8 %) enn for voksne (82,5 %, range: 54,0-254,1 %). Pasienter med alvorlige anfall hadde en høyere IVR (101,4 %) sammenlignet med pasienter med milde anfall (75,8 %, range: 57,2-195,9%).

Median aktivitetøkning var 2,3 %/IU/kg kroppsvekt (range: 1,4-6,9 %/IU/kg kroppsvekt). Det ble ikke sett noen signifikant forskjell mellom barn og voksne. Pasienter med alvorlige anfall viste en noe høyere økning i aktivitet enn pasienter med lette anfall (2,9, range 1,4-6,9 vs. 2,1, range: 1,5-5,1 %/IU/kg kroppsvekt).

Maksimal konsentrasjon av human C1-esterasehemmeraktivitet i plasma ble nådd innen 0,8 timer etter administrering av Berinert, uten signifikante forskjeller mellom pasientgruppene.

Median halveringstid var 36,1 timer. Den var noe kortere hos barn enn hos voksne (32,9 vs. 36,1 timer) og hos pasienter med alvorlige anfall sammenlignet med milde anfall (30,9 vs. 37,0).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Berinert inneholder human C1-esterasehemmer som virkestoff. Det er fremstilt fra humant plasma og virker som en endogen bestanddel av plasma. Administrering av en enkeltdose Berinert til rotte og mus og gjentatt dosering til rotte viste ingen tegn til toksisitet.

Det er ikke utført prekliniske studier med gjentatt dosering for å undersøke karsinogenitet og reproduksjonstoksikologi, fordi studiene ikke kan bli forsvarlig gjennomført i konvensjonelle dyremodeller pga. dannelsen av antistoffer etter dosering av heterologe humane proteiner.

In vitro Ouchterlony test og *in vivo* PCA modeller i marsvin viste ikke tegn til nylig stigning i antigen-bestemmende faktorer i Berinert etter pasteurisering.

In vivo trombogenisitet test i kanin er utført med doser opp til 800 IU/kg. Det var ingen pro-trombotisk risiko assosiert med intravenøs administrering av Berinert i doser opp til 800 IU/kg.

Studier av lokal toleranse i kanin viste at Berinert var klinisk, lokalt og histologisk godt tolerert etter intravenøs, subkutan, intraarteriell og intramuskulær applikasjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Glysin

Natriumklorid

Natriumsitrat

Oppløsningsvæske:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler eller væsker i sprøyten/injeksjons-/infusjonssettet.

6.3 Holdbarhet

36 måneder

Etter rekonstituering har fysikalsk-kjemisk stabilitet for Berinert 500 IE vært demonstrert for 48 timer ved romtemperatur (maks 30 °C). For Berinert 1500 IE har fysikalsk-kjemisk stabilitet vært demonstrert for 48 timer etter rekonstituering ved romtemperatur (maks 25 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt og fordi Berinert ikke inneholder konserveringsmidler, bør rekonstituert legemiddel benyttes umiddelbart. Hvis det imidlertid ikke administreres umiddelbart, skal oppbevaring ved romtemperatur ikke overskride 8 timer. Det rekonstituerte produktet skal kun oppbevares i **hetteglasset**.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Indre emballasje:

Berinert 500 IU: Pulver (500 IU) i et hetteglass (type II glass), med propp (bromobutylgummi), mørkegul forsegling (aluminium) og limefarget avtrekkbar hette (plast).

10 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med propp (klorobutyl- eller bromobutylgummi), blå forsegling (aluminium) og blå avtrekkbar hette (plast).

Berinert 1500 IU: Pulver (1500 IU) i et hetteglass (type I glass), med propp (bromobutylgummi), blå forsegling (aluminium) og oransje avtrekkbar hette (plast).

3 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med propp (klorobutyl- eller bromobutylgummi), blå forsegling (aluminium) og oransje avtrekkbar hette (plast).

Pakninger:

Eske som inneholder:

1 hetteglass med pulver

1 hetteglass med oppløsningsvæske (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 3 ml)

1 overføringssett med filter 20/20

Tilbehør for administrering (indre emballasje):

1 engangssprøyte (Berinert 500 IU 10 ml, Berinert 1500 IU 5 ml)

1 venepunkturslange

2 spritservietter

1 plaster.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

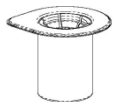
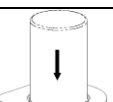
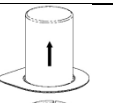
Administrasjonsmåte

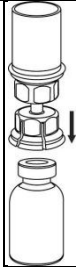
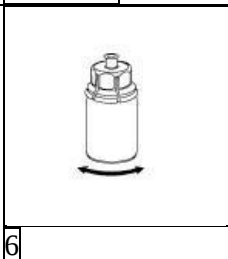
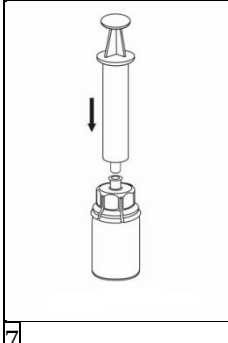
Generelle anbefalinger

- Tilberedt oppløsning for Berinert 500 IU skal være fargeløs og klar.
- Tilberedt oppløsning for Berinert 1500 IU skal være fargeløs og klar til svakt opaliserende.
- Etter filtrering eller opptrekk (se under), bør oppløsningen kontrolleres visuelt for små partikler eller misfarging før administrering.
- Bruk ikke oppløsninger som er blakket eller som har partikler/bunnfall.
- Rekonstituering og opptrekk skal foregå under aseptiske forhold. Bruk sprøyten som følger med produktet.

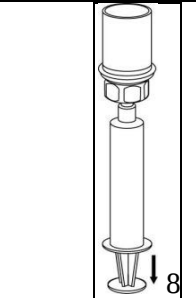
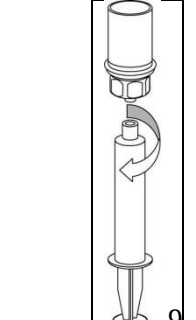
Rekonstituering

Oppløsningsvæsken skal ha romtemperatur. Beskyttelseshettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske skal være fjernet og proppene vasket med en antiseptisk oppløsning og lufttørket før pakningen med Mix2Vial åpnes.

 1	1. Åpne Mix2Vial-pakningen ved å trekke av forseglingen. Ikke fjern Mix2Vial fra blisterpakningen.
 2	2. Plasser hetteglasset med oppløsningsvæsken på en jevn og ren overflate og hold det godt fast. Ta pakningen med Mix2Vial inni og press spissen på den blå adapterdelen rett ned gjennom proppen på hetteglasset med oppløsningsvæske.
 3	3. Fjern forsiktig blisterpakningen fra Mix2Vial-settet ved å holde på kanten og trekk rett opp . Sørg for at du kun tar bort emballasjen og ikke Mix2Vial-settet.

	4. Plasser hetteglasset med pulver trygt på en jevn og fast overflate. Snu hetteglasset med oppløsningsvæsken med Mix2Vial-settet festet på opp ned, og press spissen på den gjennomsiktige adapterdelen rett ned gjennom proppen til hetteglasset med pulver. Oppløsningsvæsken vil automatisk overføres til pulverhetteglasset.
	5. Med en hånd rundt pulverdelen av Mix2Vial-settet og den andre hånden rundt oppløsningsvæskedelen, skrus settet forsiktig fra hverandre til to deler. Kast oppløsningsvæskens hetteglass med det blå Mix2Vial adapterdelen festet på.
	6. Roter forsiktig pulverhetteglasset med den gjennomsiktige adapterdelen festet, inntil alt pulveret er helt oppløst. Må ikke rystes.
	7. Trekk luft inn i en tom, steril sprøyte. Bruk sprøyten som følger med produktet. Mens pulverhetteglasset står loddrett kopler du sprøyten til Mix2Vial-settets luer-lock. Press luft inn i pulverhetteglasset.

Opptrekk og applikasjon

	8. Mens sprøytestemplet holdes nede snur du systemet opp ned og trekker oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stempelet sakte ut.
	9. Når oppløsningen er overført til sprøyten tar du et godt tak i sprøytesylinderen (hold sprøyten med stempelet nedover) og kopler det gjennomsiktige Mix2Vial-adapterdelen fra sprøyten.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 IU: 08-6216
1500 IU: 13-9927

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

500 IU: 20.07.2009 /12.12.2013
1500 IU: 15.04.2015 / 23.12.2019

10. OPPDATERINGSDATO

02.11.2021