

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Berinert 2000 IU, Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.
Berinert 3000 IU, Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: Ihmisen C1-esteraasi-inhibiittori (ihmisen plasmasta) annettavaksi ihon alle (s.c.)

Yksi Berinert 2000 IU-injektiopullo sisältää 2000 kansainvälistä yksikköä (IU).

Yksi Berinert 3000 IU-injektiopullo sisältää 3000 kansainvälistä yksikköä (IU).

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

Berinert 2000 IU sisältää 500 IU/ml ihmisen C1-esteraasi-inhibiittoria, kun se on saatettu käyttövalmiiksi sekoittamalla 4 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

Berinert 3000 IU sisältää 500 IU/ml ihmisen C1-esteraasi-inhibiittoria, kun se on saatettu käyttövalmiiksi sekoittamalla 5,6 ml:aan injektionesteisiin käytettävää vettä.

Käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen kokonaisproteiinisältö 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 2000 IU: Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Berinert 3000 IU: Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen jauhe.

Kirkas, väritön liuotin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ihon alle annettava Berinert on tarkoitettu perinnöllisen angioedeeman (HAE) toistuvien kohtausten ehkäisyyn nuorilla ja aikuisilla, joilla on C1-esteraasi-inhibiittorin puutos.

4.2 Annostus ja antotapa

Berinert on tarkoitettu pistettäväksi itse injektiona ihon alle. Potilasta tai hoitajaa opastetaan pistämään Berinert itse tarvittaessa.

Annostus

Suosittelua Berinert-annos ihon alle on 60 IU painokiloa kohden kahdesti viikossa (3–4 päivän välein).

Pediatriset potilaat

Nuorilla annostus on sama kuin aikuisilla.

Antotapa

Vain injektiona ihon alle.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Berinert annetaan ihonalaisena injektiona mieluiten vatsan alueelle. Kliinisissä tutkimuksissa Berinert injisoitiin yhteen pistoskohtaan.

Käyttövalmis liuos annetaan injektiona ihon alle potilaalle sopivalla antonopeudella.

4.3 Vasta-aiheet

Henkilöt, joilla on esiintynyt henkeä uhkaavia yliherkkyysoireita, anafylaksia mukaan lukien, C1-inhibiittorivalmisteille tai kohdassa 6.1 mainituille aineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyysoireet

Jos potilaalla ilmenee vaikeita allergisia reaktioita, Berinert-valmisteiden antaminen on lopetettava heti (esim. injektion antaminen on keskeytettävä) ja asianmukainen hoito on aloitettava.

Akuitissa HAE-kohtauksessa on annettava yksilöllistä hoitoa.

Tromboemboliset tapahtumat

Tromboosin kehittymistä on todettu, kun suuria C1-inhibiittoriannoksia on annettu laskimoon 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). Syy-yhteyttä tromboembolisten tapahtumien ja C1-inhibiittorikonsentraatin käytön välillä ei ole osoitettu suosittelulla ihon alle annettavilla annoksilla.

Virusturvallisuus

Vakiintuneita toimenpiteitä ihmisen verestä tai plasmasta valmistetuista lääkevalmisteista aiheutuvien infektioiden estämiseksi ovat verenluovuttajien valinta, erityisten infektiomerkkiaineiden seulominen luovutetusta verestä ja plasmapooleista sekä valmistusajankohdalla 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 ihmisen immuunikatovirukseen (HIV), hepatiitti B-virukseen (HBV) ja hepatiitti C-virukseen (HCV) 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.

Berinert 2000 IU sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Berinert 3000 IU sisältää 29 mg natriumia per injektioampulli, joka vastaa 1,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

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 ihmisen C1-esteraasi-inhibiittorivalmisteita raskauden aikana. Ihmisen C1-esteraasi-inhibiittori on ihmisen plasman fysiologinen aineosa. Berinert-valmisteen lisääntymistoksisuutta ja kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta ei ole tutkittu eläimillä. Ihmisellä ei odoteta esiintyvän haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, prenataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen.

Kolmessa tutkimuksessa oli mukana 344 potilasta, ja tietoja saatiin 36 naisesta (50 raskautta). C1-inhibiittorihoitoon ei liittynyt haittatapahtumia raskautta ennen, raskauden aikana tai sen jälkeen, ja naiset saivat terveitä lapsia.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Berinert ihmisen rintamaitoon tai vaikuttaako se imeväiseen tai maidon tuotantoon. Imetyksen hyötyjä lapsen kehitykselle ja terveydelle on puntaroitava äidin kliiniseen Berinert-hoidon tarpeeseen sekä imeväiselle Berinert-valmisteesta tai äidin sairaudesta aiheutuviin mahdollisiin haittoihin nähden.

Hedelmällisyys

Ihmisen C1-esteraasi-inhibiittori on ihmisen plasman fysiologinen aineosa. Berinert-valmisteen lisääntymistoksisuutta ja kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta ei ole tutkittu eläimillä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Berinertillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on kerätty 3001-pivotaalitutkimuksesta (vaihe 3) HAE-potilailta (n=86), jotka saivat Berinert-valmistetta ihon alle. Soveltuvat potilaat pystyivät osallistumaan myös avoimeen jatkotutkimukseen (tutkimus 3002), jonka kesto oli enintään 140 viikkoa (n=126). Haittavaikutusten esiintymistiheys perustuu Berinert-valmisteeseen liittyviin tapahtumiin. Ne on arvioitu potilaskohtaisesti ja luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset:	($\geq 1/10$)
Yleiset:	($\geq 1/100, < 1/10$)
Melko harvinaiset:	($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
Harvinaiset:	($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
Hyvin harvinaiset:	(< 1/10\ 000)

MedDRA elinjärjestelmäluokitus	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Nasofaryngiitti	Hyvin yleiset
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (yliherkkyys, kutina, ihottuma ja nokkosihottuma)	Yleiset
Hermosto	Heitehuimaus	Yleiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektiokohdan reaktiot ^a	Hyvin yleiset
^a Injektiokohdan mustelma, injektiokohdan kylmyys, eritevuoto injektiokohdassa, injektiokohdan punoitus, hematooma injektiokohdassa, verenvuoto injektiokohdassa, kovettuma injektiokohdassa, edeema		

injektiokohdassa, injektiokohdan kipu, injektiokohdan kutina, ihottuma injektiokohdassa, injektiokohdan reaktio, arpi injektiokohdassa, injektiokohdan turpoaminen, nokkosihottuma injektiokohdassa, lämmöntunne injektiokohdassa.

Pediatriset potilaat

Kummassakin tutkimuksessa (tutkimus 3001 ja tutkimus 3002) Berinert-valmisteeseen turvallisuusprofiilia arvioitiin alaryhmässä, jossa oli 11 potilasta (ikä 8–< 17 vuotta). Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kokonaisturvallisuutta koskevien tulosten kanssa.

Muut erityiset potilasryhmät

Iäkkäät

Kummassakin tutkimuksessa (tutkimus 3001 ja tutkimus 3002) Berinert-valmisteeseen turvallisuusprofiilia arvioitiin alaryhmässä, jossa oli 10 potilasta (ikä 65–72 vuotta). Turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen kokonaisturvallisuutta koskevien tulosten kanssa.

Turvallisuus tarttuvien taudinaiheuttajien suhteen, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteeseen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteeseen hyöty-haittatasapainon 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. Annoksia, jotka vastaavat enimmillään 117 IU/kg, on annettu ihon alle kahdesti viikossa kiinteillä annoksilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa ja ne ovat olleet hyvin siedettyjä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut hematologiset valmisteet, Hereditaarisen angioödeeman hoitoon tarkoitetut lääkkeet: proteiini-C1-estäjät
ATC-koodi: B06AC01

C1-esteraasi-inhibiittori on plasman glykoproteiini, jonka molekyylipaino on 105 kD, josta hiilihydraattiosa on 40 %. Sen pitoisuus ihmisen plamassa 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-proteaasi-inhibiittori-(serpiini)-järjestelmään samoin kuin muut proteiinit, kuten antitrombiini III, alfa₂-antiplasmiiini, alfa₁-antitrypsiini ja muut proteiinit.

Vaikutusmekanismi

C1-esteraasi-inhibiittori estää fysiologisissa olosuhteissa komplementtijärjestelmän klassista aktivaatitietä 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 hoidossa on seurausta puutteellisen C1-esteraasi-inhibiittorin aktiivisuuden substituutiosta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Berinert-valmisteen teho ja turvallisuus HAE-kohtausten ehkäisyn rutiiniprofylaksissa osoitettiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa vaihtovuoroisessa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 3001). Tutkimuksessa oli mukana 90 tutkimushenkilöä (aikuisia ja nuoria), joilla oli oireinen tyyppi I tai II HAE. Tutkimushenkilöiden mediaani-ikä oli 40 vuotta (vaihteluväli 12–72 vuotta); 60 heistä oli naisia ja 30 miehiä. Tutkimushenkilöt satunnaistettiin saamaan Berinert-valmistetta joko 60 IU/kg tai 40 IU/kg 16 viikkoa kestävä hoitojakson ajan ja lumelääkettä toisen 16 viikkoa kestävä hoitojakson ajan. Potilaat annostelivat itse Berinert-valmistetta tai lumelääkettä ihon alle kahdesti viikossa. Tehoa arvioitiin jokaisen hoitojakson viimeisten 14 viikon aikana. Soveltuvat potilaat pystyivät myös osallistumaan avoimeen jatkotutkimukseen, jonka kesto oli enintään 140 viikkoa (tutkimus 3002). Noin puolet jatkotutkimukseen mukaan otetuista tutkimushenkilöistä osallistui myös tutkimukseen 3001 (64/126, 50,8 %), joten tutkimusryhmien välillä oli samankaltaisuuksia.

Tutkimus 3001:

Kahdesti viikossa ihon alle annetut Berinert-annokset 60 IU/kg tai 40 IU/kg saivat aikaan merkittävän eron HAE-kohtausten aikanormalisoidussa määrässä (kohtaustiheys) lumelääkkeeseen verrattuna (Taulukko 1). HAE-kohtausten aikanormalisoitu määrä annosta 60 IU/kg saaneilla tutkimushenkilöillä oli 0,52 kohtausta kuukaudessa ja lumelääkettä saaneilla 4,03 kohtausta kuukaudessa ($p < 0,001$). Aikanormalisoitu HAE-kohtausten määrä annosta 40 IU/kg saaneilla tutkimushenkilöillä oli 1,19 kohtausta kuukaudessa ja lumelääkettä saaneilla 3,61 kohtausta kuukaudessa ($p < 0,001$).

Taulukko 1. HAE-kohtausten aikanormalisoitu määrä (lukumäärä/kk)

	60 IU/kg Hoitosekvenssit (N = 45)		40 IU/kg Hoitosekvenssit (N = 45)	
	VALMISTE	Lumelääke	VALMISTE	Lumelääke
n	43	42	43	44
Keskiarvo (SD)	0,5 (0,8)	4,0 (2,3)	1,2 (2,3)	3,6 (2,1)
Min, Max	0,0, 3,1	0,6, 11,3	0,0, 12,5	0,0, 8,9
Mediaani	0,3	3,8	0,3	3,8
LS-keskiarvo (SE)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
LS-keskiarvon 95 % CI*	(0,0, 1,0)	(3,5, 4,6)	(0,5, 1,9)	(3, 4,3)
Hoitoero (yksilökohtainen)	60 IU/kg – lumelääke		40 IU/kg – lumelääke	
LS-keskiarvo* (95 % CI)	-3,5 (-4,2, -2,8)		-2,4 (-3,4, -1,5)	
p-arvo*	< 0,001		< 0,001	

CI = luottamusväli; HAE = perinnöllinen angioedeema; N = satunnaistettujen henkilöiden määrä; n = niiden henkilöiden määrä, joista on tutkimustietoa; LS = pienimmän neliösumman menetelmällä laskettu.

* sekamallista.

HAE-kohtausten aikanormalisoidun määrän prosentuaalisen vähenemisen mediaani (25. ja 75. persenttiili) suhteessa lumelääkkeeseen oli 95 % (79, 100) Berinert-annoksella 60 IU/kg ja 89 % (70, 100) Berinert-annoksella 40 IU/kg niillä tutkimushenkilöillä, joista saatiin arvioitavaa dataa kummastakin hoitojaksosta.

Vasteen Berinert-hoitoon saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus (95%:n luottamusväli) suhteessa lumelääkkeeseen oli 83 % (73 %, 90 %). Vasteen saavuttaneiksi laskettiin henkilöt, joilla HAE-kohtausten aikanormalisoitu määrä väheni ≥ 50 %. Tutkimushenkilöistä 90 % vastasi hoitoannokseen 60 IU/kg ja 76 % vastasi hoitoannokseen 40 IU/kg.

Annoksella 60 IU/kg hoidetuista tutkimushenkilöistä 71 %:lla ja annoksella 40 IU/kg hoidetuista tutkimushenkilöistä 53 %:lla ilmeni ≥ 1 HAE-kohtaus 4 viikon lumelääkehoitojakson aikana ja < 1 HAE-kohtaus 4 viikon Berinert-hoitojakson aikana.

Kaiken kaikkiaan 40 % annosta 60 IU/kg saavista tutkimushenkilöistä ja 38 % annosta 40 IU/kg saavista tutkimushenkilöistä oli kohtauksettomia, ja HAE-kohtausten mediaani oli 0,3 kohtausta kuukaudessa kummallakin annoksella.

Berinert sai aikaan merkittävän eron kohtauslääkkeiden käytön aikanormalisoidussa määrässä (kohtauslääkkeiden käyttötiheys) lumelääkkeeseen verrattuna. Annoksella 60 IU/kg keskimääräinen kohtauslääkkeiden käyttötiheys oli 0,3 kertaa kuukaudessa ja lumelääkkeellä 3,9 kertaa kuukaudessa. Annoksella 40 IU/kg keskimääräinen kohtauslääkkeiden käyttötiheys oli 1,1 kertaa kuukaudessa ja lumelääkkeellä 5,6 kertaa kuukaudessa.

Tutkimus 3002:

Berinert-valmisteen pitkän ajan turvallisuus ja teho HAE-kohtausten ehkäisyyn rutiiniprofylaksiassa osoitettiin avoimessa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa. Tutkimuksessa oli mukana 126 tutkimushenkilöä (aikuisia ja lapsia), joilla oli oireinen tyyppi I tai II HAE. Heistä 64 oli jo ollut mukana tutkimuksessa 3001 ja 62 oli uusia potilaita. Tutkimushenkilöiden mediaani-ikä oli 41,0 vuotta (vaihteluväli 8–72 vuotta). Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla kohtausiäisyys oli ollut 4,3 kohtausta kuukaudessa kolmen kuukauden aikana ennen tutkimuksen alkamista, ja heitä hoidettiin keskimäärin 1,5 vuotta; 44 potilaalla (34,9 %) altistus kesti yli 2 vuotta. Keskimääräinen vakaan tilan C1-inhibiittorin funktionaalinen aktiivisuus kasvoi 52,0 % annoksella 40 IU/kg ja 66,6 % annoksella 60 IU/kg. Haittatapahtumien ilmaantuvuus oli vähäistä ja samankaltaista kummassakin annosryhmässä (11,3 tapahtumaa potilasvuotta kohti annoksella 40 IU/kg ja 8,5 tapahtumaa potilasvuotta kohti annoksella 60 IU/kg). HAE-kohtausten keskimääräinen (SD) aikanormalisoitu määrä oli 0,45 (0,737) kohtausta kuukaudessa annoksella 40 IU ja 0,45 (0,858) kohtausta kuukaudessa annoksella 60 IU.

Vasteen Berinert-hoitoon saavuttaneiden potilaiden prosenttiosuus (95 %:n luottamusväli) oli 93,5 % (84,6 %, 97,5 %) hoitoryhmässä, jossa annos oli 40 IU/kg, ja 91,7 % (81,9 %, 96,4 %) hoitoryhmässä, jossa annos oli 60 IU/kg. Vasteen saavuttaneiksi laskettiin henkilöt, joilla HAE-kohtausten aikanormalisoitu määrä väheni ≥ 50 % suhteessa tutkimuksen 3002 osallistumiskriteerit täyttävään HAE-kohtausten aikanormalisoituun määrään.

Niiden tutkimushenkilöiden prosenttiosuus, joilla HAE-kohtausten aikanormalisoitu esiintymistiheys oli < 1 HAE-kohtaus neljän viikon aikana, oli 79,4 % annoksella 40 IU/kg ja 85,7 % annoksella 60 IU/kg.

Kohtauksettomien tutkimushenkilöiden prosenttiosuus oli 34,9 % annoksella 40 IU/kg ja 44,4 % annoksella 60 IU/kg (koko tutkimuksen keston aikana pisimmän altistuksen ollessa $> 2,5$ vuotta). Annosta 60 IU/kg yli 2 vuoden ajan saaneista 23 potilasta 19 (83 %) oli kohtauksettomia hoitokuukausien 25–30 aikana.

Keskimääräinen kohtauslääkkeiden aikanormalisoitu käyttökertojen määrä oli 0,26 (0,572) kertaa kuukaudessa annoksella 40 IU/kg ja 0,31 (0,804) kertaa kuukaudessa annoksella 60 IU/kg.

Pediatriset potilaat

Berinert-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 11 potilasta käsittävässä alaryhmässä (ikä 8–<17 vuotta) satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, vaihtovuoroisessa rutiiniprofylaksiatutkimuksessa (tutkimus 3001) sekä satunnaistetussa, avoimessa, aktiivihoitokontrolloidussa tutkimuksessa (tutkimus 3002). Alaryhmien iän mukaisessa analyysissä tulokset olivat yhdenmukaisia tutkimusten kokonaistulosten kanssa.

5.2 Farmakokineetiikka

Ihon alle annettavan Berinertin farmakokineettisiä ominaisuuksia on kuvattu lähinnä populaatiofarmakokineettisten mallien avulla yhdistämällä kolmesta kliinisestä terveillä tutkimushenkilöillä ja HAE-potilailla tehdystä tutkimuksesta saadut tutkimustulokset.

Imeytyminen

Kahdesti viikossa ihon alle annettaessa Berinert imeytyy hitaasti ja huippupitoisuuden (t_{max}) saavuttamiseen kuluvan ajan mediaani (95 % CI) on noin 59 tuntia (23, 134 tuntia). Näennäisen puoliintumisaian mediaani (95 % CI) plasmassa on 69 tuntia (24, 250 tuntia), joten C1-inhibiittorin vakaa tila voidaan saavuttaa 3 viikon sisällä annostelusta. Toiminnallisen C1-inhibiittorin vakaan tilan minimipitoisuudeksi voidaan odottaa keskimäärin (95 % CI) 48 % (25,1–102 %), kun Berinert-valmistetta annostellaan 60 IU/kg kahdesti viikossa ihon alle. Keskimääräinen (95 % CI) suhteellinen hyötyosuus (F) annettaessa Berinert ihon alle on arviolta noin 43 % (35,2, 50,2 %).

Jakautuminen ja eliminaatio

Populaatiossa Berinertin keskimääräisen (95 % CI) puhdistuman arvioitiin olevan noin 83 ml/h (72,7, 94,2 ml/h) ja ilmeisen jakautumistilavuuden noin 4,33 litraa (3,51, 5,15 litraa). C1-inhibiittorin puhdistumassa todettiin positiivinen korrelaatio kehonpainon kanssa. Ihon alle annettavan Berinertin vakaan tilan farmakokineetiikka oli riippumaton annoksesta, kun HAE-potilaiden saama annos oli 20–80 IU/kg.

Sellaisia tutkimuksia ei ole tehty, joissa arvioitaisiin C1-inhibiittorin farmakokineetiikkaa sukupuolen, rodun, iän tai maksan tai munuaisten vajaatoiminnan mukaan jaotelluissa erityisryhmissä. Populaatioanalyysissä (8–72-vuotiaat) todettiin, että ikä ei vaikuta C1-inhibiittorin farmakokineetiikkaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, kerta-annoksen ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, paikallista siedettävyyttä ja trombogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset laskimoon ja/tai ihon alle annettuna eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumsitraatti

Liutin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden ja liuotimien kanssa.

6.3 Kesto-aika

36 kuukautta

Valmisteen fysikaalis-kemiallisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia huoneenlämmössä (enintään 30 °C) käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Mikrobiologiselta 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 pakkauskoko (pakkauskoot)

Berinert 2000 IU: Kuiva-aine (2000 IU) injektiopullossa (tyypin II lasia), jossa on suljain (bromobutyylilikumia), sininen sinetti (alumiinia) ja harmaa irti napsautettava flip-off-suljain (muovia).

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

Berinert 3000 IU: Kuiva-aine (3000 IU) injektiopullossa (tyypin II lasia), jossa on suljain (bromobutyylilikumia), sininen sinetti (alumiinia) ja sitruunankeltainen irti napsautettava flip-off-suljain (muovia).

5,6 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on suljain (klorobutyyli- tai bromobutyylilikumia), sininen sinetti (alumiinia) ja limetinvihreä irti napsautettava flip-off-suljain (muovia).

Pakkaukset:

Ulkopakkauksen sisältö:

1 injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta

1 injektiopullo, joka sisältää liuotinta (Berinert 2000 IU: 4 ml, Berinert 3000 IU: 5,6 ml)

1 suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Annostelutarvikkeet (sisälaatikko):

1 kertakäyttöinen ruisku (Berinert 2000 IU: 5 ml, Berinert 3000 IU: 10 ml)

1 hypodermisen neula

1 injektiosetti ihonalaista injektiota varten

2 alkoholipyyhettä

1 laastari.

Pakkaukset: 1 x 2000 IU tai 1 x 3000 IU.

Pakkaus, jossa 5 x 2000 IU tai 20 x 2000 IU.

Pakkaus, jossa 5 x 3000 IU tai 20 x 3000 IU.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

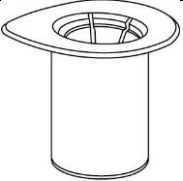


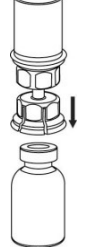
Antotapa



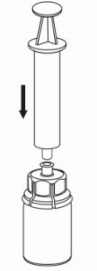
Yleiset ohjeet

- Käyttövalmiin Berinert-liuoksen 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.

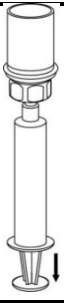

Käyttövalmiiksi saattaminen

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. Tulppien on sen jälkeen annettava kuivua ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista.

	1. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä suojakansi pois. Älä ota Mix2Vial-laitetta pois pakkauksesta!
	2. Aseta liuottimen sisältävä injektiopullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja ota injektiopullosta tukeva ote. Ota Mix2Vial sekä pakkaus ja paina sinisen sovittimen piikki suoraan liuotinpullon tulpan läpi.
	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.
	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 style="text-align: right;">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 vastapäivään kahteen osaan. Hävitä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty sininen Mix2Vial-sovitin.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Pyörittele kuiva-aineinjektiopulloa ja siihen kiinnitettyä läpinäkyvää sovitinta, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Ei saa ravistaa.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Vedä tyhjään, steriiliin ruiskuun ilmaa. Käytä valmisteen mukana toimitettua ruiskua. Kun kuiva-aineen sisältävä injektiopullo on oikeinpäin, kiinnitä ruisku Mix2Vial-sovitin Luer Lock -liittimeen kiertämällä myötäpäivään. Ruiskuta ilma kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.</p>

Valmisteen vetäminen ruiskuun ja anto

 <p style="text-align: right;">8</p>	<p>8. Kun ruiskun mäntä on alas painettuna, käännä laite ja injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.</p>
 <p style="text-align: right;">9</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 kiertämällä vastapäivään.</p>

Anto

Valmiste voidaan antaa käyttämällä hypodermistä neulaa tai infuusiosettiä ihonalaiseen antoon.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

CSL Behring GmbH

Emil-von-Behring-Strasse 76
35041 Marburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34926
34927

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.1.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

24.02.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Berinert 2000 IU, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.
Berinert 3000 IU, pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Aktivt innehållsämne: human C1-esterashämmare (från human plasma) subkutan (s.c.)

Berinert 2000 IU innehåller 2000 IU per injektionsflaska.

Berinert 3000 IU innehåller 3000 IU per injektionsflaska.

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

Berinert 2000 IU innehåller 500 IU/ml human C1-esterashämmare efter beredning med 4 ml vatten för injektionsvätskor.

Berinert 3000 IU innehåller 500 IU/ml human C1-esterashämmare efter beredning med 5,6 ml vatten för injektionsvätskor.

Det totala proteininnehållet i färdigberedd lösning 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 2000 IU: Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Berinert 3000 IU: Pulver och vätska till injektionsvätska, lösning.

Vitt pulver.

Klar, färglös spädningsvätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Berinert för subkutan injektion är avsett för prevention av återkommande anfall av hereditärt angioödem (HAE) hos ungdomar och vuxna patienter med brist på C1-esterashämmare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Berinert är avsedd för självadministrering genom subkutan injektion. Patienten eller vårdgivaren ska utbildas i hur Berinert administreras.

Dosering

Den rekommenderade dosen av subkutan Berinert är 60 IU/kg kroppsvikt två gånger i veckan (var 3-

4:e dag).

Pediatrisk population

Doseringen hos ungdomar är densamma som hos vuxna.

Administreringsätt

Endast subkutan injektion.

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Det föreslagna området för subkutan injektion av Berinert är bukområdet. I de kliniska prövningarna, injicerades Berinert i endast ett område.

Den färdigberedda lösningen ska administreras genom subkutan injektion med en hastighet som tolereras av patienten.

4.3 Kontraindikationer

Individer som har upplevt livshotande överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, mot C1-esterashämmarepreparat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsårsnummer dokumenteras.

Överkänslighetsreaktioner

Om allvarliga allergiska reaktioner skulle inträffa, måste administreringen med Berinert stoppas omedelbart (det vill säga avbryta injektionen) och lämplig medicinsk vård måste initieras.

Vid ett akut anfall av HAE, ska individanpassad behandling initieras.

Tromboemboliska händelser

Trombos har inträffat vid behandlingsförsök med höga doser av C1-esterashämmare givet intravenöst som profylax eller behandling av kapillär-läckagesyndrom före, under eller efter hjärtkirurgi under extrakorporeal cirkulation (ej godkänd indikation och dosering). Vid de rekommenderade subkutana doserna, har ett kausalt orsakssamband mellan tromboemboliska händelser och användningen av C1-esterashämmarkoncentrat inte fastställts.

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 humant immunbristvirus (HIV), hepatit B-virus (HBV), hepatit C-virus (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.

Berinert 2000 IU innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Berinert 3000 IU innehåller upp till 29 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 1,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad data från användningen av humana C1-esterashämmare som indikerar att det inte finns någon ökad risk hos gravida kvinnor. Human C1-esterashämmare är en fysiologisk komponent i human plasma. Inga reproduktions- och teratogenicitetsstudier har utförts med Berinert på djur. Inga oväntade effekter på fertilitet, peri-/postnatal utveckling förväntas hos människa.

I tre studier, som inkluderade 344 patienter, samlades data in från 36 kvinnor (50 graviditeter) och inga biverkningar associerades med C1-INH-behandling före, under eller efter graviditet och kvinnorna födde friska spädbarn.

Amning

Det finns ingen information om utsöndring av Berinert i bröstmjölk, effekten på det ammande spädbarnet eller effekterna på mjölkproduktionen. Fördelarna med amning för barnets utveckling och hälsa bör beaktas tillsammans med moderns kliniska behov av Berinert och eventuella negativa effekter på det ammande barnet orsakade av Berinert eller av moderns underliggande tillstånd.

Fertilitet

Human C1-esterashämmare är en fysiologisk komponent i human plasma. Inga reproduktions- och teratogenicitetsstudier har utförts med Berinert på djur.

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

Biverkningar samlades in från studie 3001, den pivotala fas 3-studien hos patienter (n=86) med HAE som fick Berinert subkutant. Inkluderbara patienter kunde också delta i en öppen förlängningsstudie (studie 3002) i upp till 140 veckor (n=126). Frekvensen av biverkningar är baserad på händelser relaterade till Berinert. Den är uppskattad per patient och kategoriseras som:

Mycket vanliga	($\geq 1/10$)
Vanliga	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Mindre vanliga	($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
Sällsynta	($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
Mycket sällsynta	($< 1/10\ 000$)

MedDRA organklass	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Nasofaryngit	Mycket vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet (överkänslighet, klåda, utslag, och nässeletsutslag)	Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanliga

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner vid injektionsstället ^a	Mycket vanliga
^a Blåmärken vid injektionsstället, köldkänsla vid injektionsstället, utsöndring vid injektionsstället, erytem vid injektionsstället, hematom vid injektionsstället, blödning vid injektionsstället, induration vid injektionsstället, ödem vid injektionsstället, smärta vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, utslag vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället, ärrbildning vid injektionsstället, svullnad vid injektionsstället, nässelutslag vid injektionsstället, värmekänsla vid injektionsstället.		

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för Berinert utvärderades i en subgrupp på elva patienter i åldern 8 till <17 år, i båda studierna (studie 3001, studie 3002), och överensstämde med de övergripande säkerhetsresultaten.

Andra särskilda populationer

Äldre

Säkerhetsprofilen för Berinert utvärderades i en subgrupp på tio patienter i åldern 65 till 72 år, i båda studierna (studie 3001, studie 3002), och överensstämde med de övergripande säkerhetsresultaten.

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. Doser motsvarande upp till 117 IU/kg har administrerats subkutant två gånger i veckan i en klinisk studie med fast dos, och tolererades väl.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga hematologiska medel, medel använda vid ärftligt angioödem: C1-esterashämmare, plasmaderiverad
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.

Verkningsmekanism

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.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av Berinert som rutinemässig profylax för att förebygga HAE-anfall visades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, crossover-studie (studie 3001). Studien utvärderade 90 vuxna och ungdomar med symptomatisk HAE typ I eller II. Deltagarnas medianålder (intervall) var 40 (12 till 72) år; 60 deltagare var kvinnor och 30 deltagare var män. Deltagarna randomiserades till att få antingen 60 IU/kg eller 40 IU/kg Berinert under en 16 veckor lång behandlingsperiod och placebo i den andra 16 veckor långa behandlingsperioden. Patienterna självadministrerade Berinert eller placebo subkutant 2 gånger i veckan. Effekten utvärderades under de sista 14 veckorna i varje behandlingsperiod. Inkluderbara patienter kunde också delta i en öppen förlängningsstudie i upp till 140 veckor (studie 3002). Ungefär hälften av deltagarna som inkluderades i förlängningsstudien deltog i studie 3001 (64/126, 50,8 %), vilket bidrog till likheterna mellan studiepopulationerna.

Studie 3001:

Subkutana doser av 60 IU/kg eller 40 IU/kg Berinert två gånger i veckan resulterade i en signifikant skillnad i det tidsnormaliserade antalet HAE-anfall (anfallsfrekvensen) jämfört med placebo (tabell 1). Det tidsnormaliserade antalet HAE-anfall hos deltagare som fick 60 IU/kg var 0,52 anfall per månad, jämfört med 4,03 anfall per månad när de fick placebo ($p < 0,001$). Det tidsnormaliserade antalet HAE-anfall hos deltagare som fick 40 IU/kg var 1,19 anfall per månad, jämfört med 3,61 anfall per månad när de fick placebo ($p < 0,001$).

Tabell 1. Tidsnormaliserat antal HAE-anfall (antal/månad)

	60 IU/kg Behandlingssekvenser (N = 45)		40 IU/kg Behandlingssekvenser (N = 45)	
	PRODUKT	Placebo	PRODUKT	Placebo
n	43	42	43	44
Medel (SD)	0,5 (0,8)	4,0 (2,3)	1,2 (2,3)	3,6 (2,1)
Min, max	0,0; 3,1	0,6; 11,3	0,0; 12,5	0,0; 8,9
Median	0,3	3,8	0,3	3,8
LS medel (SE)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
95 % KI av LS medel*	(0,0; 1,0)	(3,5; 4,6)	(0,5; 1,9)	(3; 4,3)
Behandlingsskillnad (mellan deltagarna)	60 IU/kg – Placebo		40 IU/kg – Placebo	
LS medel* (95 % KI)	-3,5 (-4,2; -2,8)		-2,4 (-3,4; -1,5)	
p-värde*	<0,001		<0,001	

KI = konfidensintervall; HAE = arvet angioödem; N = antal randomiserade deltagare; n = antal deltagare med data; LS = minsta kvadratmetoden.

* Från en blandad modell.

Bland deltagare med utvärderingsbara data i båda behandlingsperioderna var medianvärdet (25:e, 75:e percentilen) för den procentuella minskningen av det tidsnormaliserade antalet HAE-anfall i förhållande till placebo 95 % (79, 100) för 60 IU/kg Berinert och 89 % (70, 100) för 40 IU/kg Berinert.

Andelen som svarade (95 % KI) med en ≥ 50 % minskning av det tidsnormaliserade antalet HAE-anfall på Berinert i förhållande till placebo var 83 % (73 %, 90 %). Nittio procent (90 %) av deltagarna som stod på 60 IU/kg svarade på behandlingen och 76 % av deltagarna som stod på 40 IU/kg svarade på behandlingen.

Sjuttioen procent (71 %) av deltagarna som stod på 60 IU/kg och 53 % av deltagarna som stod på 40 IU/kg hade ≥ 1 HAE-anfall per 4-veckorsperiod på placebo och < 1 HAE-anfall per 4-veckorsperiod på Berinert.

Totalt 40 % av deltagarna som stod på 60 IU/kg och 38 % av deltagarna som stod på 40 IU/kg var anfallsfria och medianfrekvensen av HAE-anfall per månad var 0,3 för båda doserna.

Berinert resulterade i en signifikant skillnad i det tidsnormaliserade antalet användningar av akutmedicin (frekvensen av akutmedicinanvändning) jämfört med placebo. En dos på 60 IU/kg resulterade i en genomsnittlig frekvens av akutmedicinanvändning på 0,3 användningar per månad, jämfört med 3,9 användningar per månad med placebo. En dos på 40 IU/kg resulterade i en genomsnittlig frekvens av akutmedicinanvändning på 1,1 användningar per månad, jämfört med 5,6 användningar per månad med placebo.

Studie 3002:

Den långsiktiga säkerheten och effekten av Berinert för rutinmässig profylax för att förhindra HAE-anfall visades i en öppen, randomiserad, parallellarmsstudie. Studien utvärderade 126 vuxna och barn med symptomatisk HAE typ I eller II, bestående av 64 övergångspatienter från studie 3001 och 62 icke-övergångspatienter. Medianåldern (intervall) hos deltagarna var 41,0 (8–72) år. Patienter med en månatlig anfallsfrekvens på 4,3 under 3 månader före inträde i studien registrerades och behandlades i genomsnitt 1,5 år; 44 patienter (34,9 %) hade mer än 2 års exponering. Genomsnittlig C1-INH-funktionsaktivitet vid steady-state ökade till 52,0 % med 40 IU/kg och 66,6 % med 60 IU/kg. Förekomsten av biverkningar var låg och liknande i båda dosgrupperna (11,3 och 8,5 händelser per patientår för 40 IU/kg respektive 60 IU/kg). Det genomsnittliga (SD) tidsnormaliserade antalet HAE-anfall var 0,45 (0,737) anfall per månad för 40 IU och 0,45 (0,858) anfall per månad för 60 IU.

Andelen som svarade (95 % KI) med en ≥ 50 % minskning av det tidsnormaliserade antalet HAE-anfall på Berinert i förhållande till det tidsnormaliserade antalet HAE-anfall som användes vid kvalificering för deltagande i studie 3002 var 93,5 % (84,6 %, 97,5 %) i behandlingsarmen med 40 IU/kg och 91,7 % (81,9 %, 96,4 %) i behandlingsarmen med 60 IU/kg.

Andelen deltagare med en tidsnormaliserad HAE-anfallsfrekvens på < 1 HAE-anfall per 4-veckorsperiod var 79,4 % för 40 IU/kg och 85,7 % för 60 IU/kg.

Andelen HAE-anfallsfria deltagare var 34,9 % för 40 IU/kg och 44,4 % för 60 IU/kg (under hela studietiden med en maximal exponeringstid på $> 2,5$ år). Av 23 patienter som fick 60 IU/kg i mer än 2 år var 19 (83 %) anfallsfria under månad 25 till 30 av behandlingen.

Det genomsnittliga tidsnormaliserade antalet användningar av akutmedicin var 0,26 (0,572) användningar per månad för 40 IU/kg och 0,31 (0,804) användningar per månad för 60 IU/kg.

Pediatrik population

Berinerts säkerhet och effektivitet utvärderades i en subgrupp med 11 patienter i åldern 8 till < 17 år, i den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade, crossover-studien för rutinprofylax (studie 3001) och den randomiserade, öppna, aktiv behandlingskontrollerade studien (studie 3002). Resultaten av subgruppsanalysen efter ålder överensstämde med de övergripande studieresultaten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för subkutan Berinert beskrevs primärt genom användning av populationsfarmakokinetiska metoder på poolade data från 3 kliniska prövningar hos friska frivilliga och patienter med HAE.

Absorption

Efter subkutan dosering två gånger i veckan, absorberas Berinert långsamt, med en mediantid (95 % KI) till maximal koncentration (t_{max}) på cirka 59 timmar (23, 134 timmar). Baserat på en skenbar medianhalveringstid (95 % KI) på 69 timmar (24, 250 timmar), förväntas steady state för C1-esterashämmare inom 3 veckors dosering. En genomsnittlig (95 % KI) steady state dalkoncentration av funktionell C1-esterashämmare på 48 % (25,1 102 %) förväntas efter subkutan administrering av 60 IU/kg Berinert två gånger per vecka. Den genomsnittliga (95 % KI) relativa biotillgängligheten av Berinert efter subkutan administrering uppskattades till att vara cirka 43 % (35,2, 50,2 %).

Distribution och elimination

Populationsmedelvärdet (95 % KI) för clearance och skenbar distributionsvolym av Berinert uppskattades till att vara cirka 83 ml/timme (72,7, 94,2 ml/timme) och 4,33 l (3,51, 5,15 l). Clearance för C1-esterashämmare visade sig vara positivt korrelerad med total kroppsvikt. Farmakokinetisk steady state av subkutan Berinert visade sig vara oberoende av dosen mellan 20-80 IU/kg hos individer med HAE.

Studier har inte genomförts för att utvärdera farmakokinetiken av C1-esterashämmare i specifika patientpopulationer stratifierad av kön, ras, ålder, eller närvaro av njur- eller leverfunktionsnedsättning. Populationsanalysen som utvärderade åldern (8 till 72 år) visade sig inte påverka farmakokinetiken av C1-esterashämmare.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data efter intravenös och/eller subkutan administrering visade inte några särskilda risker för människa baserat på säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet med enkel samt upprepad dosering, lokal tolerabilitet och trombogenicitet.

Inga undersökningar avseende karcinogenicitet och reproduktionstoxikologi har utförts.

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.

6.3 Hållbarhet

36 månader

Efter beredning har den fysikalisk-kemiska stabiliteten visats i 48 timmar vid rumstemperatur (högst 30 °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 2000 IU: Pulver (2000 IU) i injektionsflaska (Typ II glas) med propp (brombutylgummi), blå försegling (aluminium) och grått flip-off lock (plast).
4 ml spädningsvätska i injektionsflaska (Typ I glas) med propp (klorbutyl- eller brombutylgummi), blå försegling (aluminium) och grått flip-off lock (plast).

Berinert 3000 IU: Pulver (3000 IU) i injektionsflaska (Typ II glas) med propp (brombutylgummi), blå försegling (aluminium) och gult flip-off lock (plast).
5,6 ml spädningsvätska i injektionsflaska (Typ I glas) med propp (klorbutyl- eller brombutylgummi), blå försegling (aluminium) och limegrönt flip-off lock (plast).

Förpackningar

Kartong som innehåller:

1 injektionsflaska med pulver

1 injektionsflaska med spädningsvätska (Berinert 2000 IU: 4 ml, Berinert 3000 IU: 5,6 ml)

1 överföringsset med filter 20/20

Tillbehör för administrering (innerkartong):

1 engångsspruta (Berinert 2000 IU: 5 ml, Berinert 3000 IU: 10 ml)

1 injektionsnål

1 subkutant injektionsset

2 alkoholtorkar

1 plåster.

Förpackning med 1 x 2000 IU och 1 x 3000 IU.

Multipack med 5 x 2000 IU och 20 x 2000 IU.

Multipack med 5 x 3000 IU och 20 x 3000 IU.

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

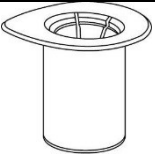
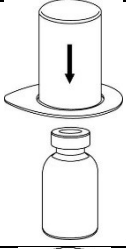

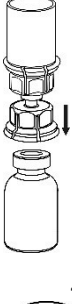
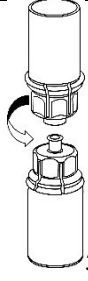

Allmänna instruktioner

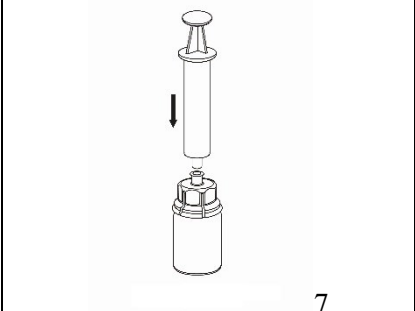
- Den färdigberedda lösningen för Berinert ska vara färglös och klar till lätt opaliserande.

- 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.

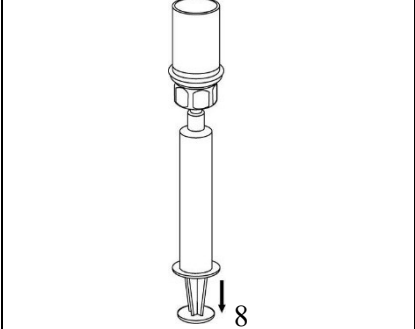
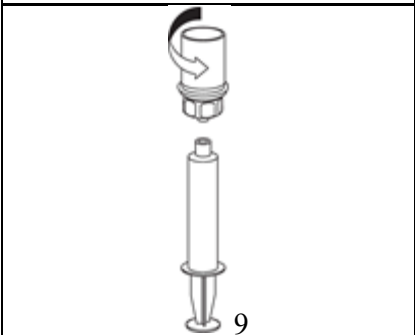
Beredning

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</p>	<p>1. Öppna Mix2Vial-förpackningen genom att dra av förslutningen. Ta inte ut Mix2Vial ur förpackningen!</p>
 <p>2</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</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</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</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 moturs i 2 delar. Kassera vätskeflaskan med den blå delen fastsatt.</p>
 <p>6</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 genom att skruva medurs. 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 genom att skruva isär moturs.</p>

Administrering

Produkten kan administreras genom att använda en injektionsnål eller ett subkutant infusionsset.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34926
34927

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21.1.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.02.2022