

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Berinert 2000
2000 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur subkutanen Anwendung.

Berinert 3000
3000 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur subkutanen Anwendung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen

Berinert 2000 enthält 2000 I.E. pro Injektionsflasche.
Berinert 3000 enthält 3000 I.E. pro Injektionsflasche.

Die Aktivität des C1-Esterase-Inhibitors wird gemäß den derzeit gültigen WHO Standards für C1-Esterase-Inhibitor Produkte in Internationalen Einheiten (I.E.) gemessen.

Das mit 4 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituierte Berinert 2000 enthält 500 I.E. C1-Esterase-Inhibitor pro ml Lösung.
Das mit 6 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituierte Berinert 3000 enthält 500 I.E. C1-Esterase-Inhibitor pro ml Lösung.

Der Gesamtproteingehalt der gebrauchsfertigen Lösung beträgt 65 mg/ml.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Natrium bis zu 486 mg (etwa 21 mmol) pro 100 ml Lösung.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Berinert 2000:
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur subkutanen Anwendung.

Berinert 3000:
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur subkutanen Anwendung.

Weißes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Berinert zur subkutanen Injektion wird zur Prävention von rezidivierenden hereditären Angioödemattacken (HAE) bei jugendlichen und erwachsenen Patienten mit C1-Esterase-Inhibitor-Mangel angewendet.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Berinert ist zur Selbstbehandlung durch subkutane Injektion vorgesehen. Der Patient oder die Pflegeperson sollten angeleitet werden, wie Berinert in der verordneten Dosierung verabreicht wird.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Berinert zur subkutanen Injektion beträgt 60 I.E./kg Körper-

gewicht zweimal in der Woche (alle 3–4 Tage).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung bei Jugendlichen ist die gleiche wie bei Erwachsenen.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Injektion.
Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.
Die empfohlene Stelle für die subkutane Injektion von Berinert ist der Bauchbereich. In den klinischen Studien wurde Berinert in eine einzelne Stelle injiziert.
Die Lösung sollte in einer für den Patienten angenehmen Geschwindigkeit subkutan injiziert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Lebensbedrohliche Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie gegen C1-INH Präparate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Auftreten schwerer allergischer Reaktionen ist Berinert sofort abzusetzen (z.B. durch Unterbrechung der Injektion) und eine angemessene medizinische Betreuung muss eingeleitet werden.

Im Falle einer akuten HAE-Attacke sollte eine individuelle Behandlung eingeleitet werden.

Thromboembolische Ereignisse
Thrombosen sind bei Behandlungsversuchen mit hohen Dosen von C1-INH i. v. zur Prophylaxe oder Therapie des Capillary Leak Syndroms vor, während oder nach Herzoperationen unter extrakorporaler Zirkulation (nicht zugelassenes Anwendungsgebiet und Dosierung) aufgetreten. Bei der empfohlenen subkutanen Dosierung wurde kein kausaler Zusammenhang zwischen thromboembolischen Ereignissen und der Verwendung von C1-INH nachgewiesen.

Virussicherheit

Standardmethoden zur Vermeidung von Infektionskrankheiten, die im Rahmen der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln auftreten können, umfassen die Auswahl der Spender, die Prüfung jeder einzelnen Spende und jedes Plasmapools auf spezifische Marker für Infektionen, sowie die Einbeziehung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellten Arzneimitteln nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekanntes Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. das humane Immundefizienzvirus (HIV), das Hepatitis B-Virus (HBV) und das Hepatitis C-Virus (HCV), und für die nicht-umhüllten Viren Hepatitis A-Virus (HAV) und Parvovirus B19.

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

Für Patienten, die regelmäßig Präparate aus menschlichem Blut oder Plasma erhalten, wird grundsätzlich eine Impfung gegen Hepatitis A und B empfohlen.

Berinert enthält bis zu 486 mg Natrium (etwa 21 mmol) pro 100 ml Lösung. Dies sollte bei Patienten, die eine salzarme Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es gibt begrenzte Erfahrungen, die darauf hindeuten, dass es kein erhöhtes Risiko bei der Behandlung von schwangeren Frauen mit C1-Esterase-Inhibitor Produkten gibt. C1 Inhibitor ist ein physiologischer Bestandteil des menschlichen Blutplasmas. Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei Tieren wurden nicht durchgeführt. Es sind keine Nebenwirkungen im Hinblick auf Fruchtbarkeit, Geburt oder nachgeburtliche Entwicklung beim Menschen zu erwarten.

Berinert sollte in der Schwangerschaft nur nach eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Berinert in der Muttermilch ausgeschieden wird. Die Gabe von Berinert während der Stillzeit sollte nur nach eindeutiger Indikationsstellung erfolgen.

Fertilität

C1 Esterase-Inhibitor ist ein physiologischer Bestandteil des menschlichen Blutplasmas. Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei Tieren mit Berinert durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Berinert hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen wurden in der pivotalen Studie CSL830_3001 in Patienten (n = 86) mit HAE erfasst, denen Berinert subkutan verabreicht wurde. Die Häufigkeit von Nebenwirkungen basiert auf Ereignissen im Zusammenhang mit Berinert. Die Abschätzung der Häufigkeit erfolgt auf einer pro-Patient Basis und ist kategorisiert als:

Sehr häufig: (≥ 1/10)
Häufig: (≥ 1/100 bis < 1/100)
Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten: (< 1/10.000)

Siehe Tabelle auf Seite 2

Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt „4.4

MedDRA System Organklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nasopharyngitis	Sehr häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensibilität (Überempfindlichkeit, Juckreiz, Exanthem und Nesselsucht)	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Einstichstelle ^a	Sehr häufig

^a Hämatom an der Injektionsstelle, Kälte an der Injektionsstelle, Absonderung an der Injektionsstelle, Erythem an der Injektionsstelle, Bluterguss an der Injektionsstelle, Blutung an der Injektionsstelle, Verhärtung an der Injektionsstelle, Ödem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Injektionsstelle, Juckreiz an der Injektionsstelle, Ausschlag an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Narbe an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Nesselsucht an der Injektionsstelle, Wärme an der Injektionsstelle.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 770, Fax: +49 6103 77 1234, Webseite: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. In einer klinischen Studie mit festgelegten Dosierungen wurde zweimal in der Woche bis zu 117 I.E./kg subkutan verabreicht und gut vertragen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Hämatologika, Mittel zur Behandlung des Hereditären Angioödems: C1-Inhibitor, aus Plasma gewonnen
ATC-Code: B06AC01

C1-Esterase-Inhibitor ist ein Plasmaglykoprotein mit einem Molekulargewicht von 105 kD und einem Kohlenhydrat-Anteil von 40%. Seine Konzentration im menschlichen Plasma beträgt ca. 240 mg/l. Außer dem menschlichen Plasma, enthalten auch Plazenta, Leberzellen, Monozyten und Thrombozyten C1-Esterase-Inhibitor.

C1-Esterase-Inhibitor gehört zum Serin-Protease-Inhibitor-(Serpin)-System des menschlichen Plasmas wie z. B. auch Antithrombin III, Alpha-2-Antiplasmin, Alpha-1-Antitrypsin und andere Proteine.

Wirkmechanismus

Unter physiologischen Bedingungen hemmt C1-Esterase-Inhibitor den klassischen Weg der Aktivierung der Komplementkaskade durch Inaktivierung der enzymatisch aktiven Komponenten C1s und C1r. Die aktiven Enzyme bilden einen Komplex mit dem Inhibitor in einem Verhältnis von 1 : 1. Außerdem ist C1-Esterase-Inhibitor der wichtigste Inhibitor der Kontaktaktivierung, indem

er Faktor XIIa und seine Fragmente hemmt und neben Alpha-2-Makroglobulin der wichtigste Inhibitor des plasmatischen Kallikrein ist.

Der therapeutische Effekt von Berinert bei erblichem Angioödem entsteht durch die Substitution der fehlenden C1-Esterase-Inhibitor-Aktivität.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen (PK) Eigenschaften von Berinert nach subkutaner Injektion wurden primär mittels populationspharmakokinetischer Methoden aus kumulierten Daten der 3 klinischen Studien an Gesunden und HAE Patienten beschrieben.

Resorption

Nach subkutaner Gabe zweimal in der Woche wird Berinert langsam, mit einer mittleren (95% CI) Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) von ungefähr 59 Stunden (23, 134 Stunden) resorbiert. Basierend auf einer mittleren (95% CI) erkennbaren Plasma-Halbwertszeit von 69 Stunden (24, 250 Stunden), wird ein stabiler Plasmaspiegel für C1-INH innerhalb von 3 Wochen erwartet. Nach einer subkutanen Gabe von 60 I.E./kg Berinert zweimal wöchentlich wird ein mittlerer C1-INH Plasma-Talspiegel von 48% (25,1, 102%) erwartet. Der Mittelwert (95% CI) der relativen Bioverfügbarkeit von Berinert nach subkutaner Gabe wurde mit ungefähr 43% (35,2; 50,2%) geschätzt.

Verteilung und Elimination

Die mittlere (95% CI) Clearance und das offensichtliche Verteilungsvolumen von Berinert wurden mit ungefähr 83 mL/hr (72,7; 94,2 mL/hr) und 4,33 L (3,51; 5,15 L) geschätzt. Es wurde festgestellt, dass die C1-INH Clearance positiv mit dem Gesamtkörpergewicht korreliert, wohingegen die steady state PK nach subkutaner Gabe von Berinert unabhängig von einer Dosierung zwischen 20–80 I.E./kg in HAE Patienten ist.

Es wurden keine Studien in spezifischen Patientengruppen durchgeführt, stratifiziert nach Geschlecht, Alter oder dem Vorhandensein einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung, um die PK von C1 INH zu evaluieren. Die Populationsanalyse, Alter bei Studieneinschluss (12 bis 72 Jahre), zeigte keinen Einfluss auf die PK von C1 INH.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten nach intravenöser und/oder subkutaner Verabreichung basierend auf herkömmlichen Studien zu Arzneimittelsicherheit, Toxizität nach einmaliger oder wiederholter Gabe, lokale Verträglichkeit und Thrombogenität zeigen keine spezielle Gefahr für den Menschen.

Untersuchungen zur Karzinogenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Glycin
Natriumchlorid
Natriumcitrat

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln und Lösungsmitteln in Berührung gelangen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Nach Rekonstitution ist die physiko-chemische Stabilität für 48 Stunden bei Raumtemperatur (max. +30 °C) belegt. Aus mikrobiologischer Sicht und da Berinert kein Konservierungsmittel enthält, sollte das gelöste Produkt sofort verbraucht werden. Falls es nicht sofort angewendet wird, soll eine Aufbewahrung 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschreiten.

Das gelöste Produkt darf nur in der **Flasche** aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Flasche in der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

Primärpackmittel

Berinert 2000: Pulver (2000 I.E.) in einer Injektionsflasche (Typ II Glas) mit einem Injektionsstopfen (Bromobutyl Typ I), einer Kappe (Aluminium) und einer Scheibe (Kunststoff).

4 ml Lösungsmittel in einer Injektionsflasche (Typ I Glas), mit einem Injektionsstopfen (Chlorobutyl Typ I), einer Kappe (Aluminium) und einer Scheibe (Kunststoff).

Berinert 3000: Pulver (3000 I.E.) in einer Injektionsflasche (Typ II Glas) mit einem Injektionsstopfen (Bromobutyl Typ I), einer Kappe (Aluminium) und einer Scheibe (Kunststoff).

6 ml Lösungsmittel in einer Injektionsflasche (Typ I Glas), mit einem Injektionsstopfen (Chlorobutyl Typ I), einer Kappe (Aluminium) und einer Scheibe (Kunststoff).

Packungsgrößen

Packung enthält:

1 Flasche mit Pulver

1 Flasche mit Wasser für Injektionszwecke (Berinert 2000: 4 ml, Berinert 3000: 6 ml)

1 Filter Transfer Set 20/20

Set zur Anwendung (innere Packung):

1 Einmalspritze (Berinert 2000: 5 ml, Berinert 3000: 10 ml)

1 hypodermische Nadel

1 subkutanen Injektionsset

2 Alkoholtupfer

1 Pflaster

Mehrfachpackung für 5 × 2000 I.E. und 20 × 2000 I.E..

Mehrfachpackung für 5 × 3000 I.E. und 20 × 3000 I.E..

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Allgemeine Hinweise

- Die rekonstituierte Lösung für Berinert sollte farblos und klar bis leicht opalisierend sein.
- Rekonstituiertes Produkt sollte nach der Filtration/dem Aufziehen der Lösung in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden.
- Trübe Lösungen oder Lösungen mit Rückständen (Niederschlägen) sind nicht zu verwenden.
- Zubereitung und Entnahme müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Verwenden Sie hierfür nur die der Packung beigelegte Spritze.

Zubereitung

Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur. Vor dem Öffnen der Mix 2Vial Packung die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer antiseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.

Siehe Abbildungen rechts

Aufziehen der Lösung in die Spritze

Siehe Abbildungen auf Seite 4

Anwendung

Das Produkt kann mit Hilfe einer hypodermischen Nadel oder eines subkutanen Injektionssets verabreicht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CSL Behring GmbH

– Emil-von-Behring-Str. 76

35041 Marburg

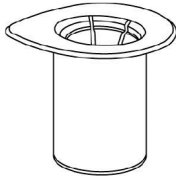
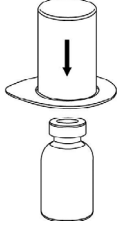


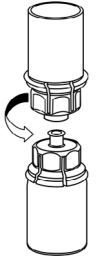
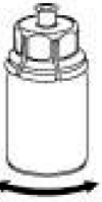
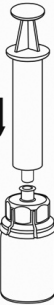
– Verkauf Deutschland

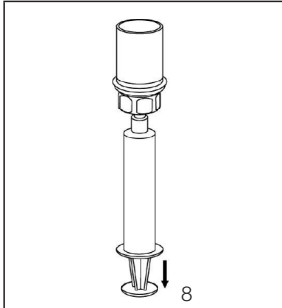
Philipp-Reis-Str. 2

65795 Hattersheim

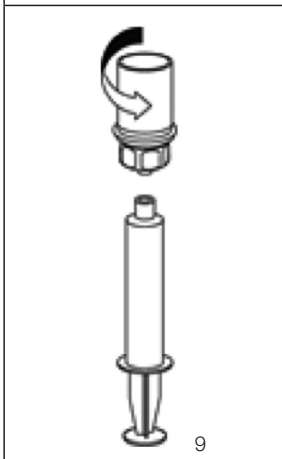
Tel.: (069) 305 - 8 44 37

Fax: (069) 305 - 1 71 29

 <p>1</p>	<p>1. Entfernen Sie das Deckpapier von der Mix 2Vial Packung. Das Mix 2Vial nicht aus dem Blister entnehmen!</p>
 <p>2</p>	<p>2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix 2Vial Set mit dem Blister greifen und den Dorn des blauen Adapters senkrecht in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstecken.</p>
 <p>3</p>	<p>3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix 2Vial Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das Mix 2Vial entfernt wird.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Die Produktflasche auf eine feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix 2Vial Set herumdrehen und den Dorn des transparenten Adapters senkrecht in den Stopfen der Produktflasche einstecken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Mit der einen Hand die Produktseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix 2Vial greifen und das Set vorsichtig gegen den Uhrzeigersinn auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen Mix 2Vial Adapter.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Die Produktflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Hierfür nur die der Packung beigelegte Spritze verwenden. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix 2Vial Set verbinden indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt und die Luft in die Produktflasche injiziert.</p>



8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und die Lösung durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.



9. Nachdem die Lösung vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei die Kolbenstange in ihrer Position halten) und die Spritze vom transparenten Mix 2Vial Adapter gegen den Uhrzeigersinn abdrehen.

8. ZULASSUNGSNUMMER

Berinert® 2000 Zul.-Nr.: 294.02.00
 Berinert® 3000 Zul.-Nr.: 294.03.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 29. Januar 2018
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

01/2018

11. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Belgien, Deutschland, Österreich, Polen, Ungarn, USA

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt