



Zusammensetzung

Wirkstoff: C1-Esterase-Inhibitor aus Humanplasma.

Hilfsstoffe: Glycin, Natriumchlorid, Natriumcitrat.

Lösungsmittel: Aqua ad iniect.: 10 ml.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Pulver (weisses Lyophilisat) und Lösungsmittel zur Herstellung einer Lösung zur intravenösen Injektion.

Berinert enthält 500 Internationale Einheiten C1-Esterase-Inhibitor pro Injektionsflasche.

Die internationalen Einheiten (IE) beziehen sich auf den aktuellen WHO Standard für C1-Esterase-Inhibitor-Produkte. Nach Auflösung mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke enthält die Lösung 50 IE C1-Esterase-Inhibitor/ml. Der Gesamtproteingehalt der gebrauchsfertigen Lösung beträgt 5–8 mg/ml.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Erbliches Angioödem (frühere Bezeichnung angioneurotisches Ödem)

- a. Therapie des akuten Schubes
- b. Prophylaxe vor Operationen

Dosierung/Anwendung

Die Therapie soll von einem in der Behandlung von C1-Esterase-Inhibitor-Mangel erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Einzeldosis

20 Internationale Einheiten/kg Körpergewicht.

Dosierung bei Kindern

Erwachsene und Kinder erhalten die gleiche Dosis. Die Injektion kann in Abhängigkeit vom klinischen Bild wiederholt werden.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. Capillary Leak Syndrome (CLS).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Vorsichtsmassnahmen

Bei Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf das Präparat sollten Antihistaminika und Kortikosteroide prophylaktisch verabreicht werden. Bei Auftreten von allergisch-anaphylaktischen Reaktionen ist Berinert sofort abzusetzen (z. B. durch Unterbrechung der Injektion) und eine situationsgerechte Behandlung einzuleiten.

Therapeutische Massnahmen richten sich nach Art und Schweregrad der Nebenwirkung. Die aktuellen medizinischen Richtlinien zur Schockbehandlung sind zu beachten.

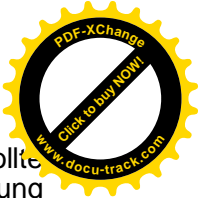
Patienten mit Larynxödem bedürfen besonders sorgfältiger Überwachung in Notfallbereitschaft.

Bei Therapieversuchen mit hochdosierter Gabe von Berinert zur Vorbeugung oder Behandlung eines Capillary Leak Syndromes (CLS) vor, während und nach Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (nicht zugelassene Indikation und Dosierung) wurde über Bildung von Thrombosen mit zum Teil tödlichem Ausgang berichtet. Diese Anwendung ist daher kontraindiziert.

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.

Häusliche Behandlung und Selbstverabreichung

Zur Anwendung dieses Arzneimittels im Rahmen der häuslichen Behandlung liegen begrenzte Daten vor. Bei einer häuslichen Behandlung sind insbesondere die Risiken einer Überempfindlichkeitsreaktion zu beachten. Die Entscheidung hinsichtlich einer häuslichen



Behandlung ist in jedem Einzelfall vom behandelnden Arzt zu treffen. Der Arzt sollte sicherstellen, dass eine entsprechende Unterweisung erfolgt und die richtige Anwendung regelmässig überprüft wird.

Virale Sicherheit

Berinert wird aus humanem Plasma hergestellt. Standardmassnahmen zur Verhinderung von Infektionen durch den Einsatz von aus Blut oder Blutplasma hergestellten Arzneimitteln schliessen die Auswahl der Spender und das Screening der einzelnen Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker sowie effektive Schritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren im Herstellverfahren ein. Dennoch kann bei der Verabreichung von Arzneimitteln aus menschlichem Blut oder Blutplasma die Möglichkeit der Übertragung von Krankheitserregern nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dasselbe gilt auch für bislang unbekannte Viren oder neu aufgetretene Viren und andere Pathogene. Die getroffenen Massnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren, wie z.B. HIV, HBV und HCV und für bestimmte nicht umhüllte Viren wie HAV und Parvovirus B19.

Für Patienten, die C1-Esterase-Inhibitor-Präparate aus Plasma erhalten, wird ein angemessener Hepatitis-Impfschutz (Hepatitis A und B) empfohlen.

Es wird empfohlen bei jeder Verabreichung von Berinert an einen Patienten Name und Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen Produktcharge und Patient herzustellen.

Interaktionen

Es wurden keine Interaktionsstudien durchgeführt.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Berinert ist ein physiologischer Bestandteil des menschlichen Blutplasmas. Es liegt eine begrenzte Anzahl von Daten vor, aus welchen kein erhöhtes Risiko bezüglich Fruchtbarkeit, Geburt oder nachgeburtliche Entwicklung beim Menschen bei der Behandlung von schwangeren Frauen mit Berinert zu entnehmen ist. Berinert sollte in der Schwangerschaft nur nach eindeutiger Indikationsstellung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Berinert in der Muttermilch ausgeschieden wird, aber aufgrund des hohen Molekulargewichts erscheint eine Übertragung von Berinert in die Muttermilch als unwahrscheinlich. Die Gabe von Berinert während der Stillzeit soll nach Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Die im Folgenden genannten Nebenwirkungen beruhen auf Analysen von post-marketing Daten sowie der wissenschaftlichen Literatur. Die folgenden Standard-Kategorien von Häufigkeiten werden verwendet:

Sehr häufig: $\geq 1/10$;

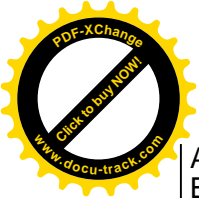
häufig: $\geq 1/100$ und $< 1/10$;

gelegentlich: $\geq 1/1'000$ und $< 1/100$;

selten: $\geq 1/10'000$ und $< 1/1'000$;

sehr selten: $< 1/10'000$ (einschliesslich gemeldete Einzelfälle).

| MedDRA Systemorganklasse | Unerwünschte Wirkung | Häufigkeit |
|-------------------------------|--|-------------|
| Erkrankungen des Immunsystems | allergisch-anaphylaktische Reaktionen (wie z.B. Tachykardie, Hyper- oder Hypotension, Flush, Urtikaria, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit) | Selten |
| | Schock | Sehr selten |



| | | |
|--|---|--------|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Temperaturanstieg und/oder Reaktionen an der Einstichstelle | Selten |
|--|---|--------|

Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: B06AC01

Berinert wird aus gepooltem, humanem Plasma gesunder Spender gewonnen. Informationen über die Testung von Spenden und Plasmapools sind unter Kapitel «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» beschrieben. Der Herstellungsprozess von Berinert beinhaltet verschiedene Schritte, die zur Eliminierung/Inaktivierung von Viren beitragen. Die Hitzebehandlung des Präparates in wässriger Lösung bei 60 °C über 10 Stunden wurde zur Virusinaktivierung eingeführt.

Für Informationen zum Infektionsrisiko s. auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Wirkungsmechanismus

C1-Esterase-Inhibitor ist ein Plasmaglycoprotein 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 Placenta, Leberzellen, Monozyten und Trombozyten C1-Esterase-Inhibitor. C1-Esterase-Inhibitor gehört zu dem Serin-Protease-Inhibitor-(Serpin)-System des menschlichen Plasmas wie z.B. auch Antithrombin III, Alpha-2-Antiplasmin, Alpha-1-Antitrypsin und andere Proteine.

Unter physiologischen Bedingungen hemmt C1-Esterase-Inhibitor den klassischen Weg der Aktivierung der Komplementkaskade durch Inaktivierung der enzymatisch aktiven Komponente 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-Macro-globulin 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.

Das erbliche, nicht allergische Angioödem ist pathogenetisch durch Mangel, Fehlen oder Defektsynthese von C1-Esterase-Inhibitor bedingt. Dadurch kommt es zur ungehemmten Aktivierung der Komplementkaskade mit Freisetzung vasoaktiver Peptide, die nach heutigen Erkenntnissen für die Ödembildung verantwortlich sind. Die Letalität bei akutem Schub (Erstickungsanfälle durch Larynxödeme) ist relativ hoch. Substitution mit Berinert hemmt die Aktivierung der C1-Esterase und blockiert damit die Freisetzung permeabilitätssteigernder Faktoren, die zur Ödembildung führen. Durch die Substitution wird das erbliche Angioödem innerhalb weniger Stunden zum Abschwellen gebracht.

Pharmakokinetik

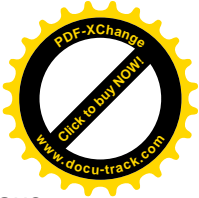
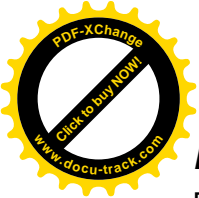
Das Präparat wird intravenös appliziert und ist sofort in der der Dosierung entsprechenden Plasmakonzentration verfügbar.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden in 40 Patienten mit hereditärem Angioödem untersucht (6 Patienten jünger als 18 Jahre). Unter ihnen waren 15 Patienten mit häufigen/schweren Schüben, welche eine prophylaktische Behandlung erhielten, sowie 25 Patienten mit weniger häufigen/milden Schüben und Behandlung bei Bedarf. Die Daten wurden in einem beschwerdefreien Intervall oder bei milden Beschwerden erhoben.

Die mediane in-vivo Recovery (IVR) betrug 86,7% (Bereich: 54,0–254,1%). Sie war bei Kindern mit 98,2% (Bereich: 69,2–106,8%) etwas höher als bei Erwachsenen (82,5%, Bereich: 54,0–254,1%). Patienten mit schweren Attacken hatten eine höhere IVR (101,4%) als Patienten mit leichten Attacken (75,8%, Bereich: 57,2–195,9%).

Der mittlere Aktivitätsanstieg (Median) betrug 2,3%/IE/kg KG (Bereich: 1,4–6,9%/ IE/kg KG). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern festgestellt. Patienten mit schweren Schüben zeigten einen leicht höheren Anstieg der Aktivität als Patienten mit milden Schüben (2,9, Bereich: 1,4–6,9 vs. 2,1, Bereich: 1,5-5,1%/ IE/kg KG).

Die maximale Plasma-Konzentration der C1-Esterase-Aktivität wurde innerhalb von 0,8 Stunden nach Verabreichung von Berinert erreicht, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Die mittlere Halbwertszeit (Median) betrug 36,1 h. Sie war geringfügig kürzer in Kindern als in Erwachsenen (32,9 gegenüber 36,1 h) und in Patienten mit schweren Schüben als in Patienten mit milden Schüben (30,9 gegenüber 37,0 h).



Präklinische Daten

Der in Berinert enthaltene arzneilich wirksame Bestandteil C1-Esterase-Inhibitor wurde aus humanem Plasma gewonnen und verhält sich wie körpereigene Plasmabestandteile. Die einmalige Verabreichung von Berinert an Ratten und Mäusen, sowie die wiederholte Gabe an Ratten ergaben keine Hinweise auf toxische Nebenwirkungen.

Präklinische Studien mit wiederholten Dosierungen zur Untersuchung der Karzinogenität und Reproduktionstoxizität wurden nicht durchgeführt und können in herkömmlichen Tiermodellen nicht sinnvoll durchgeführt werden, da die Verabreichung heterologer Proteine über einen längeren Zeitraum zur Antikörperbildung führen.

Der in vitro Ouchterlony Test und das in vivo PCA Modell an Meerschweinchen lieferten keine Anhaltspunkte über neu auftretende antigene Determinanten in Berinert nach der Pasteurisierung.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilität

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Berinert darf nach Ablauf des auf der Packung und Behältnis angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren. Die Flasche in der geschlossenen Faltschachtel aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen! Haltbarkeit der verwendungsfertigen Zubereitung: siehe «Hinweise für die Handhabung». Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

Hinweise für die Handhabung

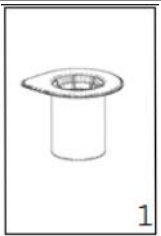
Herstellung der Lösung:

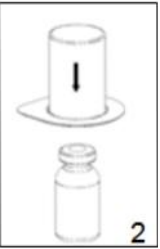


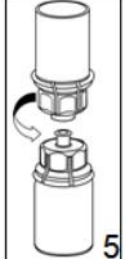

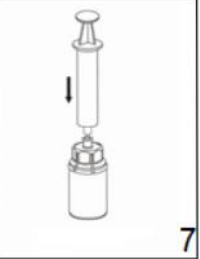
Allgemeine Hinweise:

- Die Lösung sollte farblos und klar 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/Partikeln) dürfen nicht verwendet werden.
- Zubereitung und Entnahme müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Verwenden Sie hierfür nur die der Packung beigelegte Spritze.

Zubereitung:

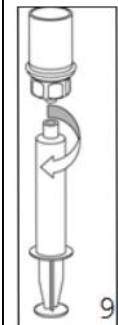
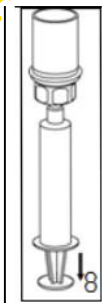
Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur. Vor dem Öffnen der Transferset-Packung («Mix2Vial™») die Flip-Off-Kappen der Lösungsmittel- und Produktflaschen entfernen und die Stopfen mit einer antiseptischen Lösung behandeln und anschliessend trocknen lassen.

| | |
|---|---|
|  | 1. Entfernen Sie das Deckpapier von der «Mix2Vial» Packung. Das «Mix2Vial» nicht aus dem Blister entnehmen! |
| | 2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das «Mix2Vial» Set mit dem Blister greifen und die blaue Seite des Adapters voran <i>senkrecht</i> in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstecken. |

| | |
|--|--|
|  <p>2</p> | |
|  <p>3</p> | <p>3. Vorsichtig die Verpackung vom «Mix2Vial» Set entfernen, indem man den Blister am Siegelrand fasst und ihn <i>senkrecht</i> nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur der Blister und nicht das «Mix2Vial» entfernt wird.</p> |
|  <p>4</p> | <p>4. Die Produktflasche auf eine feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten «Mix2Vial» Set herumdrehen und analog den Dorn der transparenten Seite <i>senkrecht</i> 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 «Mix2Vial» greifen und das Set vorsichtig auseinander schrauben. Entsorgen Sie die Lösungsmittelflasche mit dem blauen «Mix2Vial» 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 «Mix2Vial» Set verbinden und die Luft in die Produktflasche injizieren.</p> |

Aufziehen der Lösung in die Spritze

| | |
|--|--|
| | <p>8. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und die Lösung durch langsames Zurückziehen der Kolbenstange in die Spritze aufziehen.</p> |
|--|--|



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 «Mix2Vial»-Adapter abdrehen.

Art der Anwendung

Die Lösung wird langsam i.v. injiziert, z.B. per Infusomat mit 4 ml/min oder über einen Zeitraum von 5-10 min.

Die Zubereitung enthält kein Konservierungsmittel. Chemische und physikalische in-use Stabilität wurde für 48 Stunden bei max. 25 °C gezeigt. Aus mikrobiologischen Gründen sollte die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach Anbruch verwendet werden. Wenn Sie das gelöste Produkt nicht sofort anwenden können, soll die Aufbewahrung nicht länger als 8 Stunden bei Raumtemperatur (max. 25 °C) dauern. Eine solche Lagerung setzt voraus, dass die Auflösung unter kontrolliert und validiert aseptischen Bedingungen durchgeführt wurde. Das gelöste Produkt darf nur in der *Flasche* aufbewahrt werden.

Zulassungsnummer

51950 (Swissmedic).

Packungen

Berinert (B)

1 Flasche mit Trockensubstanz (500 IE).

1 Flasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

Zulassungsinhaberin

CSL Behring AG, Bern.

Stand der Information

April 2014.