

Fachinformation
Beriner P 500 Einheiten
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder
Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Beriner[®] P

500 Einheiten

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen

Beriner P enthält 500 Einheiten C1-Esterase-Inhibitor pro Injektionsdurchstechflasche. Eine Einheit entspricht der C1-Esterase-Inhibitor Aktivität in 1 ml frischem Citratplasma von gesunden Spendern, 1 Einheit entspricht 6 Levy- Lepow Einheiten.

Das Produkt enthält 50 E/ml C1-Esterase-Inhibitor nach Rekonstitution mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke.

Der Gesamtproteingehalt der rekonstituierten Lösung beträgt 6,5 mg/ml.

Sonstige Bestandteile bei denen ein bekannter Effekt vorliegt:

Natrium bis zu 486 mg (etwa 21 mmol) pro 100 ml Lösung.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver (weißes Lyophilisat) und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE)

Therapie des akuten Schubes

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

Dosierung

20 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht (20 E/kg KG)

Dosierung bei Neugeborenen, Säuglingen und Kindern

Die Dosierung für Kinder beträgt 20 Einheiten pro Kilogramm Körpergewicht (20 E/kg KG).

Art der Anwendung

Berinert P ist, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, zu lösen. Das fertig zubereitete Präparat wird langsam intravenös injiziert oder infundiert.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit bekannter Neigung zu allergischen Reaktionen können Antihistaminika und Kortikosteroide vorbeugend verabreicht werden.

Bei Auftreten von allergisch-anaphylaktischen Reaktionen ist Berinert P sofort abzusetzen (z. B. durch Unterbrechung der Injektion/Infusion) und es ist 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.

Vor Therapieversuchen mit Berinert P bei Capillary Leak Syndrome (CLS) wird abgeraten (siehe auch Kapitel "4.8 Nebenwirkungen").

Berinert P 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.

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 unbekannte Viren und andere Pathogene.

Die getroffenen Maßnahmen werden als wirksam angesehen für umhüllte Viren wie z. B. HIV, HBV und HCV und für das nicht-umhüllte Virus HAV.

Für nicht-umhüllte Viren, wie z. B. Parvovirus B19, können die getroffenen Maßnahmen von eingeschränktem Wert sein.

Parvovirus B19 Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immunmangelkrankheiten oder gesteigerter Erythropoese (z. B. hämolytische Anämie) haben.

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

Es wird dringend empfohlen, dass jeder Zeitpunkt wenn Berinert einem Patienten verabreicht wird, den Name und die Chargennummer des Produktes zu dokumentieren, um jederzeit eine Verbindung zwischen dem Patienten und der Charge des Produktes herstellen zu können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegt eine begrenzte Anzahl von Daten vor, die kein erhöhtes Risiko bei der Behandlung von schwangeren Frauen mit Berinert P zeigen. Berinert P ist ein physiologischer Bestandteil des menschlichen Blutplasmas. Daher konnte auf Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei Tieren verzichtet werden. Es sind keine Nebenwirkungen im Hinblick auf Fruchtbarkeit, Geburt oder nachgeburtliche Entwicklung beim Menschen zu erwarten.

Berinert P sollte in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es eindeutig erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Berinert P in der Muttermilch ausgeschieden wird, aber aufgrund des hohen Molekulargewichts erscheint eine Übertragung von Berinert P in die Muttermilch als unwahrscheinlich. Grundsätzlich ist es fraglich, ob Frauen, die an dem hereditären Angioödem leiden, stillen sollten. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob abgestillt oder die Berinert P Therapie unterbrochen werden soll, unter Abwägung des Vorteils des Stillens für das Kind und den Nutzen der Therapie für die Mutter.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

Sehr häufig:	≥	1/10
Häufig:	≥	1/100 und < 1/10
Gelegentlich:	≥	1/1.000 und < 1/100
Selten:	≥	1/10.000 und < 1/1.000
Sehr selten:	<	1/10.000 (einschließlich gemeldete Einzelfälle)

Bei der Anwendung von Berinert P treten selten Nebenwirkungen auf.

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Gefäßerkrankungen				Bildung von Thrombosen*	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Temperaturanstieg, Reaktionen an der Einstichstelle	
Erkrankungen des Immunsystems				Allergisch-anaphylaktische Reaktionen (wie z. B. Tachykardie, Hyper- oder Hypotension, Flush, Urticaria, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit)	Schock

* Bei Therapieversuchen mit hochdosierter Gabe von Berinert P 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), mit zum Teil tödlichem Ausgang.

Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt "4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung".

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: C1- Inhibitor
ATC code: B02A B03

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 Placenta, Leberzellen, Monozyten und Thrombozyten 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 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 der Gerinnung, indem er Faktor XIIa und seine Fragmente hemmt und neben Alpha-2-Macroglobulin der wichtigste Inhibitor des plasmatischen Kallikreins ist.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Pharmakokinetische Daten wurden bei 40 Patienten (6 Patienten < 18 Jahre) mit erblichem Angioödem erhoben. Darunter waren 15 Patienten mit häufigen Anfällen, die prophylaktisch behandelt wurden (schwere Anfälle), sowie 25 Patienten mit wenigen Anfällen und „on demand“ Behandlung (leichte Anfälle). Die Erhebungen erfolgten im anfallsfreien Intervall.

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 Anfällen hatten eine höhere IVR (101, 4%) als Patienten mit leichten Anfällen (75,8%, Bereich: 57,2 – 195,9 %).

Der mediane Aktivitätsanstieg betrug 2,3%/E/kg Körpergewicht (KG) (Bereich: 1,4 – 6,9 %/E/kg KG). Es zeigten sich keine nennenswerten Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern, Patienten mit schweren Anfällen hatten einen etwas höheren Aktivitätsanstieg als Patienten mit leichten Anfällen (2,9, Bereich: 1,4

– 6,9 vs. 2,1, Bereich: 1,5 – 5,1 %/E/kg KG).

Die C1 Esterase Inhibitor Aktivität erreichte im Median die maximale Konzentration im Plasma innerhalb von 0,8 Stunden nach Verabreichung von Berinert P mit keinen nennenswerten Unterschieden zwischen den Patientengruppen.

Die mediane Halbwertszeit betrug 36,1 Stunden. Sie war bei Kindern etwas kürzer als bei Erwachsenen (32,9 vs. 36,1 Stunden) und bei Patienten mit schweren Anfällen etwas kürzer als bei Patienten mit leichten Anfällen (30,9 vs. 37,0).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Berinert P enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil C1-Esterase-Inhibitor. Es stammt aus menschlichem Plasma und verhält sich wie körpereigene Plasmabestandteile. Die einmalige Verabreichung von Berinert P an Ratten und Mäusen, sowie die wiederholte Gabe an Ratten gab keinen Hinweis auf toxische Auswirkungen.

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 vom Menschen über einen längeren Zeitraum zur Antikörperbildung führt.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:

Pulver:

Glycin

Natriumchlorid

Natriumcitrat

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Berinert P darf in der Spritze/dem Infusionsbesteck nicht mit anderen Arzneimitteln und Lösungsmitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Da Berinert P kein Konservierungsmittel enthält, sollte das gelöste Produkt aus mikrobiologischer Sicht nach der Rekonstitution sofort verbraucht werden. Die physiko-chemische Stabilität ist für 48 Stunden bei Raumtemperatur (max. +25°C) belegt. Falls es nicht sofort angewendet wird, soll eine Aufbewahrung von 8 Stunden bei Raumtemperatur nicht überschritten werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Injektionsdurchstechflasche aus farblosem Röhrenglas (Typ II), verschlossen mit einem Bromobutyl Injektionsstopfen Typ I und versiegelt mit einem Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel.

Lösungsmittel: 10 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Injektionsdurchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem Chlorobutyl Injektionsstopfen Typ I und versiegelt mit einem Aluminium/Kunststoff-Schnappdeckel.

Set zur Anwendung: 1 Filter Transfer Set 20/20, 1 Einmalspritze (10 ml), 1 Venenpunktionsbesteck, 2 Alkoholtupfer, 1 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

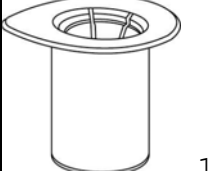
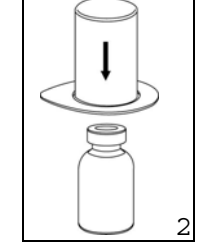
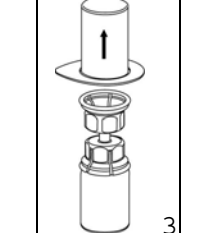
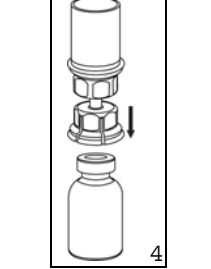
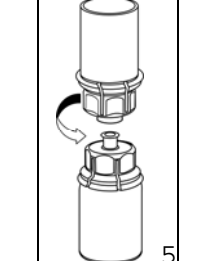

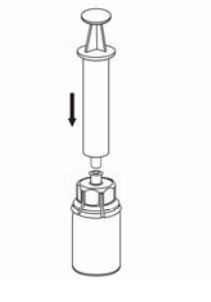
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Allgemeine Hinweise


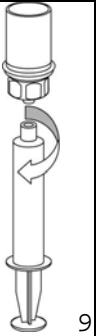
- Die Lösung sollte klar bis leicht opaleszent sein. Rekonstituiertes Produkt sollte nach der Filtration/dem Aufziehen der Lösung in die Spritze (siehe unten) und vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbungen visuell überprüft werden.
- Trübe Lösungen oder Lösungen mit Rückständen (Niederschlägen)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

Zubereitung:

Erwärmen Sie das Lösungsmittel auf Raumtemperatur. Vor dem Öffnen der Mix2Vial Packung die Schnappdeckel der Lösungsmittel- und Produktdurchstechflaschen entfernen und die Stopfen mit einer aseptischen Lösung behandeln und anschließend trocknen lassen.

	 <p style="text-align: right;">1</p>	<p>1. Entfernen Sie das Deckpapier von der Mix2Vial Packung. Das Mix2Vial nicht aus der Blisterpackung entnehmen!</p>
	 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Die Lösungsmitteldurchstechflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit der Blisterpackung greifen und den Dorn der blauen Seite des Adapters senkrecht in den Stopfen der Lösungsmitteldurchstechflasche einstecken.</p>
	 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen, indem man die Blisterpackung am Siegelrand fasst und ihn senkrecht nach oben abzieht. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Blisterpackung und nicht das Mix2Vial-Set entfernt wird.</p>
	 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Die Produktdurchstechflasche auf eine feste ebene Unterlage stellen. Die Lösungsmitteldurchstechflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set umdrehen und analog den Dorn der transparenten Seite senkrecht in den Stopfen der Produktdurchstechflasche einstecken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktdurchstechflasche über.</p>
	 <p style="text-align: right;">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 Lösungsmitteldurchstechflasche mit dem blauen Mix2Vial Adapter.</p>
	 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Die Produktdurchstechflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.</p>
	 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktdurchstechflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden und die Luft in die Produktdurchstechflasche injizieren.</p>

Aufziehen der Lösung in die Spritze

		8. Die Kolbenstange 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 Mix2Vial Adapter abdrehen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.Nr.: 2-0354

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2008

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten