

Fachinformation Berinert P 500 E

1 Bezeichnung des Arzneimittels

Berinert® P 500 E

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

Wirkstoff: C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen

2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen

1 Durchstichflasche mit 250 mg lyophilisiertem Pulver enthält:

C1-Esterase-Inhibitor aus Humanplasma	500 E *
Gesamtprotein	65 mg

Nach vorschriftsmäßigem Auflösen des lyophilisierten Pulvers mit beigepacktem Wasser für Injektionszwecke enthält die gebrauchsfertige Lösung 50 E C1-Esterase-Inhibitor pro ml.

Sonstige Bestandteile siehe Kapitel 6.1.

3 Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

4 Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Hereditäres Angioödem (frühere Bezeichnung: Angioneurotisches Ödem)

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

4.2.1 Dosierung

Die gesamte Dosis richtet sich nach dem klinischen Bild der Erkrankung. Nachstehende Angaben können daher nur als Richtlinien dienen.

* 1 Einheit entspricht der C1-Esterase-Inhibitor Aktivität in 1 ml frischem Citratplasma gesunder Spender, 1 Einheit entspricht 6 Einheiten nach Levy und Lepow

Die übliche Dosierung ist 500 E (10 ml). In schweren Fällen, z.B. beim Larynxödem: 1000 E (20 ml). Falls sich der Zustand des Patienten nicht innerhalb weniger Stunden nach der Gabe des Präparates bessert, sollte eine weitere Dosis von 500 bis 1000 E verabreicht werden.

Dosierung bei Kindern

Erwachsene und Kinder erhalten die gleiche Dosis.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf. Eine Überwachung der Substitution durch Bestimmung der C1-Inhibitor-Aktivität im Blut wird empfohlen.

4.2.2 Art der Anwendung

Das lyophilisierte Pulver wird im beigefügten Lösungsmittel gelöst (siehe Kap. 6.6.) und darf nur langsam intravenös injiziert oder infundiert werden.

Die maximale Infusionsgeschwindigkeit beträgt 4ml/Minute und soll dem klinischen Bild angepasst werden.

4.3 Gegenanzeigen

Hypersensibilität gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe von Berinert P 500 E.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Therapieversuchen mit Berinert P 500 E außerhalb der zugelassenen Indikation und Dosierung (z.B. Capillary Leak Syndrome, CLS) muss gewarnt werden (siehe auch Kapitel 4.8)

Bei Patienten mit allergischer Diathese sollten Antihistaminika und Kortikosteroide prophylaktisch verabreicht werden.

Bei Auftreten von allergisch-anaphylaktischen Reaktionen ist Berinert P 500 E sofort abzusetzen (z.B. durch Unterbrechung der Infusion) und eine situationsgerechte Behandlung einzuleiten .

Die Behandlung schwerer Reaktionen erfolgt nach den Regeln der modernen Schocktherapie.

Patienten mit Larynxödem bedürfen besonders sorgfältiger Überwachung und Notfallbereitschaft.

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 Infektionsmarker 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 zB HIV, HBV und HCV, sowie für das nicht-umhüllte Virus HAV.

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

Parvovirus B 19 Infektionen können schwerwiegende Folgen für schwangere Frauen (fetale Infektion) und für Personen mit Immundefizienz 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 Hepatitis B empfohlen.

Im Interesse des Patienten wird empfohlen, dass bei jeder Verabreichung von Berinert P 500 der Produktname und die Chargennummer aufgezeichnet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind bisher nicht bekannt geworden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Tierexperimentelle Daten zur Anwendung von Berinert P 500 E in der Schwangerschaft liegen nicht vor, da sie nur geringe Aussagekraft zur Sicherheit hinsichtlich der embryonalen Entwicklung, des Schwangerschaftsverlaufs und der peri- und postnatalen Entwicklung besitzen.

Im Akutfall sind Nutzen und Risiko der Therapie gegeneinander abzuwägen.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen sind nicht bekannt.

4.8 Nebenwirkungen

In seltenen Fällen werden allergisch-anaphylaktische Reaktionen und/oder Temperaturanstieg beobachtet.

Beim Auftreten von allergisch-anaphylaktischen Reaktionen ist die Behandlung sofort abzubrechen und eine situationsgerechte Behandlung einzuleiten.
Die Behandlung schwerer Reaktionen erfolgt nach den Regeln der modernen Schocktherapie.

Bei Therapieversuchen mit hochdosierter Gabe von Berinert P 500 E zur Vorbeugung oder Behandlung eines Capillary Leak Syndromes (CLS) vor, während und nach Herzoperationen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (nicht zugelassene Indikation und Dossierung) wurde über Bildung von Thrombosen mit zum Teil tödlichem Ausgang berichtet.

Informationen zum Infektionsrisiko siehe Kapitel 4.4.

4.9 Überdosierung

Folgen einer Überdosierung sind nicht bekannt.

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-(Serpine)-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, 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 500 E 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 verfügbar.

Pharmakokinetische Daten wurden bei 40 Patienten (6 Patienten < 18 Jahre) mit erblichem Angioödem erhoben. Darunter waren 15 Patienten mit häufigen Attacken, die prophylaktisch behandelt wurden (schwere Attacken), sowie 25 Patienten mit wenigen Attacken und „on demand“ Behandlung (leichte Attacken). Die Erhebungen erfolgten im anfallsfreien Intervall. Die mediane in-vivo Recovery (IVR) betrug 86,7%. Sie war bei Kindern mit 98,2% etwas höher als bei Erwachsenen (82,5%). Patienten mit schweren Attacken hatten eine höhere IVR (101,4%) als Patienten mit leichten Attacken (75,8%).

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

Die C1 Esterase Inhibitor Aktivität erreichte im Median die maximale Konzentration im Plasma innerhalb von 0,8 Stunden nach Gabe von Berinert P 500 E 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 Attacken etwas kürzer als bei Patienten mit leichten Attacken (30,9 vs. 37,0).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

C1-Esterase-Inhibitor ist ein physiologischer Bestandteil des menschlichen Plasmas. Prüfung der Toxizität der Einzeldosis im Tiermodell führt zur Volumenüberlastung und erlaubt nicht die Bestimmung der toxischen oder letalen Dosis und einer Dosis-Wirkungsbeziehung.

Bei wiederholter Gabe kommt es im Tierversuch zur Entwicklung von Antikörpern gegen heterologe Proteine.

Bisher wurde im Zusammenhang mit Berinert P 500 E weder über embryo-fetale Toxizität noch über mutagenes oder kanzerogenes Potential berichtet. Im Tiermodell wurden keine Zeichen einer akuten Toxizität beschrieben.

6 Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:

Aminoessigsäure (Glycin), Natriumchlorid, Natriumcitrat, HCl bzw. NaOH (in geringen Mengen zur Einstellung des pH-Wertes)

10 ml Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Berinert P 500 E soll nicht mit anderen Arzneimitteln und Lösungsmitteln vermischt und soll über einen separaten Zugang verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im ungeöffneten Behältnis bei +2 bis +8°C beträgt die Verwendbarkeitsdauer 30 Monate.

Nach Rekonstitution kann die Aufbewahrung bei Raumtemperatur (max. + 25°C) erfolgen. Unter diesen Bedingungen ist die physiko-chemische Stabilität für 48 Stunden belegt. Aus mikrobiologischer Sicht und da Berinert P 500 E kein Konservierungsmittel enthält, sollte das gelöste Produkt möglichst sofort verbraucht werden. Wenn das gelöste Produkt nicht sofort angewendet werden kann, soll die Aufbewahrung nicht länger als 8 Stunden bei Raumtemperatur dauern.

Berinert P 500 E darf nach Ablauf des auf Packung und Behältnis angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Berinert P 500 E ist bei +2 bis +8 °C aufzubewahren.

Nach Rekonstitution kann die Aufbewahrung bei Raumtemperatur (max. +25°C) erfolgen (siehe auch Kapitel 6.3). Sie soll 8 Stunden nicht überschreiten.

Für Kinder unerreikbaar aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 500 E:

- 1 Durchstichflasche (Glasart II, Ph. Eur.) mit lyophilisiertem Pulver
- 1 Durchstichflasche (Glasart I, Ph. Eur.) mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke
- 1 Filter Transfer Set 20/20
- 1 Einmalspritze (10 ml)
- 1 Venenpunktionsbesteck
- 2 Alkoholtupfer
- 1 Pflaster

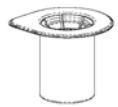
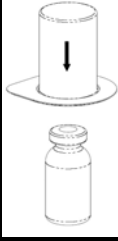

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen zur Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

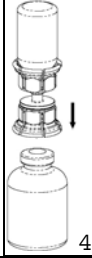

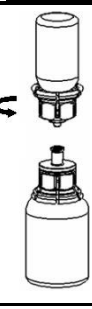
Allgemeine Hinweise:

- Zubereitung und Entnahme der Lösung müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen.
- Die Lösung ist klar oder leicht opaleszent. Trübe Lösungen oder Lösungen mit Rückständen (Niederschlägen/Partikeln) sind nicht zu verwenden.
- Das zubereitete Präparat soll vor Anwendung auf Raum- oder Körpertemperatur angewärmt werden.
- Nicht verbrauchte Lösungen müssen den nationalen Anforderungen entsprechend entsorgt werden.

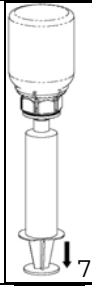
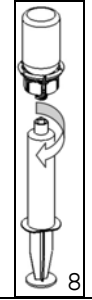
Zubereitung:

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

 1	1. Das Deckpapier von der Mix2Vial Packung entfernen.
 2	2. Die Lösungsmittelflasche auf eine ebene, saubere Fläche stellen und festhalten. Das Mix2Vial Set mit der Packung greifen und mit der blauen Seite auf die Lösungsmittelflasche fest aufstecken.
 3	3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial Set entfernen. Dabei ist darauf zu achten, dass nur die Packung und nicht das Mix2Vial entfernt wird.

		<p>4. Die Produktflasche auf eine feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Set herumdrehen und den transparenten Adapter auf die Produktflasche fest aufstecken. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.</p>
		<p>5. Die Produktflasche mit aufgesetztem Set und Lösungsmittelflasche vorsichtig schwenken, um das Produkt vollständig aufzulösen. Nicht schütteln.</p>
		<p>6. Mit der einen Hand die Produktseite und mit der anderen Hand die Lösungsmittelseite des Mix2Vial greifen und das Set auseinander schrauben. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Mix2Vial Set verbinden und die Luft in die Produktflasche injizieren.</p>

Aufziehen der Lösung in die Spritze und Anwendung:

		<p>7. Den Stempel der Spritze gedrückt halten, das gesamte System herumdrehen und das Produkt durch langsames Zurückziehen des Stempels in die Spritze aufziehen.</p>
		<p>8. Nachdem das Produkt vollständig in die Spritze überführt ist, den Spritzenzylinder fassen (dabei den Spritzenstempel nach unten gedrückt lassen) und die Spritze vom Mix2Vial Set abdrehen.</p>

- Das zubereitete Präparat soll sofort, auf jeden Fall aber innerhalb von 8 Stunden verabreicht werden (siehe Kap. 6. 3)

Die Verabreichung des Präparates ist mittels beigefügter Selbstklebeetikette in der Krankengeschichte zu dokumentieren.

7 Inhaber der Zulassung

Hersteller:

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

Zulassungsinhaber gemäß §89 AMG:
CSL Behring GmbH
Altmannsdorfer Strasse 104
A-1121 Wien

8 Zulassungsnummer

9 Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

§ 89 Geltungssarzneispezialität

10 Stand der Information

Februar 2007

11 Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wi