FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Berinert 500
500 I.E.
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung zur intravenösen Anwendung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen (aus Plasma vom Menschen)

Berinert 500 enthält 500 I.E. pro Injektionsflasche.

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

Das mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituierte Berinert 500 enthält 50 I.E. C1- Esterase-Inhibitor vom Menschen pro ml Lösung.

Der Gesamtproteingehalt der gebrauchsfertigen 500 I.E. Lösung beträgt 6,5 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 500:
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung zur intravenösen Anwendung.

Weißes Pulver.
Klares, farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hereditäres Angioödem Typ I und II (HAE)
Therapie und vor einem Eingriff durchgeführte Prophylaxe 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

Erwachsene

Behandlung von akuten Angioödem-Attacken:
20 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht (20 I.E./kg KG)

Vor einem Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken:
1000 I.E. innerhalb von 6 Stunden vor einem medizinischen, zahnmedizinischen oder chirurgischen

Eingriff.

Kinder und Jugendliche
Behandlung von akuten Angioödem-Attacken:
20 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht (20 I.E./kg KG)

Vor einem Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken:
15 bis 30 I.E. pro Kilogramm Körpergewicht (15 - 30 I.E./kg KG) innerhalb von 6 Stunden vor einem medizinischen, zahnmedizinischen oder chirurgischen Eingriff. Die Dosierung richtet sich nach den klinischen Umständen wie unter anderem dem Schweregrad der Erkrankung und der Art des Eingriffes.

Art der Anwendung
Berinert ist, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben, zu lösen. Die fertig zubereitete Lösung für Berinert 500 sollte farblos und klar sein.
Die Lösung wird langsam intravenös injiziert. Berinert 500 kann auch als Infusion (4 ml/Minute) verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen
Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Bei Patienten mit bekannten allergischen Reaktionen auf das Präparat können Antihistaminika und Kortikosteroide vorbeugend verabreicht werden.

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

Vor Therapieversuchen außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete und Dosierung (z. B. Capillary Leak Syndrome, CLS) muss gewarnt werden (siehe auch Kapitel „4.8 Nebenwirkungen“).

Berinert 500 I.E. enthält bis zu 49 mg Natrium pro Pulverflasche, entsprechend 2,5 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g für einen Erwachsenen.

Häusliche Behandlung und Selbstverabreichung
Zur Anwendung dieses Arzneimittels im Rahmen der häuslichen Behandlung oder Selbstverabreichung liegen begrenzte Daten vor. Mit einer häuslichen Behandlung möglicherweise verbundene Risiken hängen mit der Verabreichung selbst sowie mit der Handhabung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, insbesondere einer Überempfindlichkeit, zusammen. 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.

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 die nicht-umhüllten Viren HAV und Parvovirus B19.

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

Es wird auf die Dokumentationspflicht gemäß Transfusionsgesetz hingewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Berinert ist ein physiologischer Bestandteil des menschlichen Blutplasmas. Es liegt eine begrenzte Anzahl von Daten vor, die kein erhöhtes Risiko bei der Behandlung von schwangeren Frauen mit Berinert zeigen. 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 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. Grundsätzlich ist ungewiss, ob Frauen, die an dem hereditären Angioödem leiden, stillen. Die Gabe von Berinert während der Stillzeit soll nach Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Fertilität
Berinert ist ein physiologischer Bestandteil des menschlichen Blutplasmas. Daher wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität bei Tieren durchgeführt und es sind keine Nebenwirkungen auf Fertilität sowie prä- und postnatale Entwicklung beim Menschen zu erwarten.

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
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 treten selten Nebenwirkungen auf.

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

* 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), mit zum Teil tödlichem Ausgang.

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

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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 Placenta, 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.

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-EsteraseInhibitor-Aktivität.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften
Das Präparat wird intravenös appliziert und ist sofort in einer der Dosierung entsprechenden Plasmakonzentration verfügbar.

Die pharmakokinetischen Daten von Berinert wurden in zwei Studien erhoben.
Eine Phase I Studie in 15 gesunden Erwachsenen lieferte PK Daten zur Beurteilung der relativen Bioverfügbarkeit von Berinert 1500 und Berinert 500. Vergleichbare Bioverfügbarkeit wurde für die beiden Stärken von Berinert demonstriert. Für die C1-INH Antigen-Konzentration betrug der Quotient des geometrischen Mittel (90 % Konfidenzintervall) von C_{max} 1,02 (0,99, 1,04) und $AUC_{0\text{-last}}$ 1,02 (0,99, 1,05). Die Halbwertszeit wurde von einem Teil der Probanden mittels nicht kompartimenteller Methode berechnet. Die Halbwertszeit von Berinert 1500 und Berinert 500 betrug 87,7 und 91,4 Stunden.

Pharmakokinetische Daten wurden von Patienten mit hereditärem Angioödem (34 Patienten älter als 18 Jahre, 6 Patienten unter 18 Jahre) erhoben. 15 dieser Patienten erhielten eine prophylaktische Behandlung (mit häufigen/schweren Attacken) und 25 Patienten mit weniger häufigen/leichteren Attacken wurden nach Bedarf behandelt. Die Daten wurden in attackenfreien Phasen 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 mediane Aktivitätsanstieg betrug 2,3 %/I.E./kg KG (Bereich: 1,4 - 6,9 %/I.E./kg 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, Bereich: 1,4 - 6,9 vs. 2,1, Bereich: 1,5 - 5,1 %/I.E./kg KG).

Die humane C1-Esterase-Inhibitor Aktivität erreichte im Median die maximale Konzentration im Plasma innerhalb von 0,8 Stunden nach Gabe von Berinert 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
Der in Berinert enthaltene arzneilich wirksame Bestandteil C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen 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 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 humaner Proteine 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 nach der Pasteurisierung.

In-vivo Thrombogenitätstests in Kaninchen wurden mit Dosierungen bis zu 800 I.E./kg Berinert durchgeführt. Dabei wurde kein pro-thrombothisches Risiko durch die i.v. Applikation von bis zu 800 I.E./kg Berinert festgestellt.

Lokale Verträglichkeitsstudien in Kaninchen zeigten, dass Berinert klinisch, lokal und histologisch nach

intravenöser, subkutaner, intraarterieller und intramuskulärer Gabe gut verträglich ist.

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 in der Spritze/dem Infusionsbesteck nicht mit anderen Arzneimitteln und Lösungsmitteln in Berührung gelangen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Nach Rekonstitution ist die physiko-chemische Stabilität von Berinert 500 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 500: Pulver (500 I.E.) in einer Injektionsflasche (Typ II Glas) mit einem Injektionsstopfen (Bromobutyl Typ I), einer altgold-farbenen Kappe (Aluminium) und einer limette-farbenen Scheibe (Kunststoff).
10 ml Lösungsmittel in einer Injektionsflasche (Typ I Glas), mit einem Injektionsstopfen (Chlorobutyl oder Bromobutyl Typ I), einer blauen Kappe (Aluminium) und einer blauen Scheibe (Kunststoff).

Packung mit 500 I.E. enthält:
1 Flasche mit Pulver
1 Flasche mit 10 ml Wasser für Injektionszwecke
1 Filter Transfer Set 20/20
Set zur Anwendung (innere Packung):
1 Einmalspritze (10 ml)
1 Venenpunktionsbesteck
2 Alkoholtupfer
1 Pflaster

6.6 Besondere Vorsichtmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

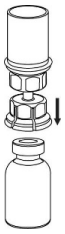
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

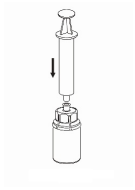
Allgemeine Hinweise

- Die Lösung für Berinert 500 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) sind nicht zu verwenden.
- Zubereitung und Entnahme müssen unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Verwenden Sie hierfür nur die der Packung beigefügte Spritze.

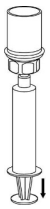
Zubereitung

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 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 den Dorn des **blauen** Adapters **senkrecht** in den Stopfen der Lösungsmittelflasche einstechen.
	3. Vorsichtig die Verpackung vom Mix2Vial 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 Mix2Vial entfernt wird.
	4. Die **Produktflasche** auf eine feste Unterlage stellen. Die Lösungsmittelflasche mit dem aufgesetzten Mix2Vial Set herumdrehen und den Dorn des **transparenten** Adapters **senkrecht** in den Stopfen der Produktflasche einstechen. Das Lösungsmittel läuft automatisch in die Produktflasche über.
	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.
	6. Die Produktflasche mit dem transparenten Adapter vorsichtig schwenken, bis das Produkt vollständig gelöst ist. Nicht schütteln.

	7. Luft in eine leere, sterile Spritze aufziehen. Hierfür nur die der Packung beigefügte Spritze verwenden. Die Produktflasche aufrecht halten, die Spritze mit dem Luer Lock Anschluss des Mix2Vial Set verbinden und die Luft in die Produktflasche injizieren.

Aufziehen der Lösung in die Spritze

	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 Mix2Vial Adapter abdrehen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmazeutischer Unternehmer, Import, Umverpackung und Vertrieb:
CC Pharma GmbH, In den Feldern 2, D-54570 Densborn

8. ZULASSUNGSNUMMER:

Berinert 500 Zul.-Nr.: PEI.H.12113.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.05.2021
Datum der Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Belgien, Deutschland, Luxemburg, Ungarn, USA

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig