1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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 (aus Plasma vom Menschen)

Berinert 3000 enthält 3000 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 5,6 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituierte Berinert 3000 enthält 500 I.E. C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen 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 3000:
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur subkutanen Anwendung.

Weißes Pulver.

Klares, farbloses Lösungsmittel.

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 Körpergewicht 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

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.
Überempfindlichkeitsreaktionen

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 Herzoperatioen 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 nachgewissen.

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. 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.

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

Berinert 3000 I.E. enthält bis zu 29 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 1,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

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-Esterase-Inhibitor vom Menschen 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.

In drei Studien, die 344 Patienten beinhalteten, wurden Daten von 36 Frauen (50 Schwangerschaften) erfasst. Es wurden keine Nebenwirkungen mit der Behandlung von C1-INH vor, während oder nach der Schwangerschaft assoziiert und die Frauen haben gesunde Kinder geboren.

Stillzeit
Es liegen keine Informationen über die Ausscheidung von Berinert in die Muttermilch sowie die Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder auf die Milchproduktion vor. Die entwicklungsbedingten und gesundheitlichen Vorteile des Stillens sollten zusammen mit dem klinischen Bedarf der Mutter an Berinert und möglichen nachteiligen Auswirkungen auf den gestillten Säugling oder des zugrundeliegenden mütterlichen Zustands

berücksichtigt werden.

Fertilität
C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen 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 3001 in Patienten (n= 86) mit HAE erfasst, denen Berinert subkutan verabreicht wurde. Teilnahmeberechtigte Patienten hatten außerdem die Option, an einer Open-label-Verlängerungsstudie über bis zu 140 Wochen (Studie 3002) teilzunehmen (n = 126). 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 < 1/10)
Gelegentlich: (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten: (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten: (< 1/10.000)

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.

Kinder und Jugendliche
Das Sicherheitsprofil von Berinert wurde in einer Untergruppe aus 11 Patienten im Alter zwischen 8 und 17 Jahren in beiden Studien (Studie 3001, Studie 3002) bewertet und war mit dem Gesamtergebnis konsistent.

Andere besondere Populationen

Ältere Patienten
Das Sicherheitsprofil von Berinert wurde in einer Untergruppe aus 10 Patienten im Alter zwischen 65 und 72 Jahren in den Studien (Studie 3001, Studie 3002) bewertet und war mit dem Gesamtergebnis konsistent.

Informationen zur Virussicherheit siehe Abschnitt "4.4

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 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.

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.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Berinert für die routinemäßige Prophylaxe zur Verhinderung von HAE-Attacken wurden in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie nachgewiesen (Studie 3001). Die Studie bewertete 90 erwachsene und jugendliche Teilnehmer mit symptomatischem HAE Typ I oder II. Das mittlere Durchschnittsalter der Teilnehmer betrug 40 (12 bis 72) Jahre, wobei 60 Teilnehmer weiblich und 30 Teilnehmer männlich waren. Die Teilnehmer wurden randomisiert und erhielten entweder 60 I.E./kg oder 40 I.E./kg Berinert über einen 16-wöchigen Behandlungszeitraum und ein Placebo über einen weiteren 16-wöchigen Behandlungszeitraum. Die Patienten verabreichten sich Berinert bzw. das Placebo selbst subkutan zweimal pro Woche. Die Wirksamkeit wurde über die letzten 14 Wochen jedes Behandlungszeitraums bewertet. Teilnahmeberechtigte Patienten hatten außerdem die Option, an einer Open-label-Verlängerungsstudie über bis zu 140 Wochen (Studie 3002) teilzunehmen. Ungefähr die Hälfte der an der Verlängerungsstudie teilnehmenden Patienten hatte an Studie der 3001 teilgenommen (64/126; 50,8 %), was zu Ähnlichkeiten zwischen den Studienpopulationen beitrug.

Studie 3001:

Subkutane Dosen von 60 I.E./kg bzw. 40 I.E./kg Berinert zweimal pro Woche führten zu einem signifikanten Unterschied bezüglich der zeitnormalisierten Anzahl von HAE-Attacken (d. h. der Rate der Attacken) relativ zum Placebo (Tabelle 1). Die zeitnormalisierte Anzahl von HAE-Attacken bei Teilnehmern, die mit 60 I.E./kg dosiert waren, betrug 0,52 Anfälle pro Monat verglichen mit 4,03 Attacken pro Monat während der Verabreichung des Placebos ($p < 0,001$). Die zeitnormalisierte Anzahl von HAE-Attacken bei Teilnehmern, die mit 40 I.E./kg dosiert waren, betrug 1,19 Attacken pro Monat verglichen mit 3,61 Attacken pro Monat während der Verabreichung des Placebos ($p < 0,001$).

Tabelle 1: Zeitnormalisierte Anzahl von HAE-Attacken (Anzahl/Monat)

	60 I.E./kg Behandlungssequenzen (N = 45)		**40 I.E./kg Behandlungssequenzen (N = 45)**	
	PRODUKT	**Placebo**	**PRODUKT**	**Placebo**
n	43	42	43	44
Mittel (Mean) (SD)	0,5 (0,8)	4,0 (2,3)	1,2 (2,3)	3,6 (2,1)
Min., Max.	0,0; 3,1	0,6; 11,3	0,0; 12,5	0,0; 8,9
Median	0,3	3,8	0,3	3,8
LS Mean (SE)[*]	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
95 % CI für LS Mean[*]	(0,0; 1,0)	(3,5; 4,6)	(0,5; 1,9)	(3; 4,3)
Behandlungs-unterschied (innerhalb Teilnehmer)	**60 I.E./kg – Placebo**		**40 I.E./kg – Placebo**	
LS Mean[*] (95 % CI)	-3,5 (-4,2; -2,8)		-2,4 (-3,4; -1,5)	
p-Wert[*]	< 0,001		< 0,001	

CI = Konfidenzintervall; HAE = hereditäres Angioödem; N = Anzahl randomisierter Teilnehmer; n = Anzahl von Teilnehmern mit Daten; LS = Least Squares (kleinste Quadrate).
[*] Aus einem gemischten Modell.

Die mediane (25., 75. Perzentile) prozentuale Verringerung der zeitnormalisierten Anzahl von HAE-Attacken relativ zum Placebo betrug 95 % (79, 100) bei 60 I.E./kg und 89 % (70, 100) bei 40 I.E./kg Berinert bei Teilnehmern mit auswertbaren Daten in beiden Behandlungszeiträumen.

Der Prozentsatz der Responder (95 % CI) mit einer ≥50 %igen Verringerung der zeitnormalisierten Anzahl von HAE-Attacken mit Berinert relativ zum Placebo betrug 83 % (73 %, 90 %). Neunzig Prozent (90 %) der Teilnehmer mit 60 I.E./kg und 76 % der Teilnehmer mit 40 I.E./kg sprachen auf die Behandlung an.

Einundsiebzig Prozent (71 %) der Teilnehmer mit 60 I.E./kg und 53 % der Teilnehmer mit 40 I.E./kg hatten ≥1 HAE-Attacke pro 4-Wochen-Zeitraum mit Placebo und <1 HAE-Attacke pro 4-Wochen-Zeitraum mit Berinert.

Insgesamt waren 40 % der Teilnehmer mit 60 I.E./kg und 38 % der Teilnehmer mit 40 I.E./kg Attacken-frei, und die mediane Rate von HAE-Attacken pro Monat betrug 0,3 bei beiden Dosen.

Berinert führte zu einem signifikanten Unterschied bezüglich der zeitnormalisierten Anzahl der Anwendungen von Rettungsmedikamenten (d. h. der Rate der Anwendung der

Rettungsmedikamente) relativ zum Placebo. Eine Dosis von 60 I.E./kg führte zu einer mittleren Anwendungsrate des Rettungsmedikaments von 0,3 Anwendungen pro Monat im Vergleich zu 3,9 Anwendungen pro Monat beim Placebo. Eine Dosis von 40 I.E./kg führte zu einer mittleren Anwendungsrate des Rettungsmedikaments von 1,1 Anwendungen pro Monat im Vergleich zu 5,6 Anwendungen pro Monat beim Placebo.

Studie 3002:
Die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Berinert für die routinemäßige Prophylaxe zur Verhinderung von HAE-Attacken wurden im Rahmen einer randomisierten Open-label-Studie mit parallelem Behandlungsarm nachgewiesen. Die Studie bewertete 126 Teilnehmer im Erwachsen- und Kindesalter mit symptomatischem HAE Typ I oder II. Sie umfasste 64 Patienten, die bereits an der Studie 3001 teilgenommen hatten, und 62 neue Patienten. Das Durchschnittsalter (Bereich) der Teilnehmer betrug 41,0 (8 bis 72) Jahre. Patienten mit einer monatlichen Attackenrate von 4,3 in den 3 Monaten vor ihrem Studienbeginn wurden über einen durchschnittlichen Zeitraum von 1,5 Jahren in die Studie aufgenommen und behandelt; 44 Patienten (34,9 %) verblieben länger als 2 Jahre in der Studie. Die durchschnittliche funktionelle Steady-State C1-INH-Aktivität stieg auf 52,0 % bei 40 I.E./kg und 66,6 % bei 60 I.E./kg. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse war gering und in beiden Dosisgruppen ähnlich (11,3 bzw. 8,5 Ereignisse pro Patientenjahr bei 40 IE/kg bzw. 60 IE/kg).
Die durchschnittliche (SD) zeitnormalisierte Anzahl von HAE-Attacken betrug 0,45 (0,737) Attacken pro Monat bei 40 I.E. und 0,45 (0,858) Attacken pro Monat bei 60 I.E.

Der Prozentsatz von Respondern (95 % CI) mit einer ≥50 %igen Verringerung der zeitnormalisierten Anzahl von HAE-Attacken mit Berinert relativ zur zeitnormalisierten Anzahl von HAE-Attacken, die zur Teilnahmeberechtigung an Studie 3002 verwendet wurde, betrug 93,5 % (84,6 %, 97,5 %) im 40-I.E./kg-Behandlungsarm und 91,7 % (81,9 %, 96,4 %) im 60-I.E./kg-Behandlungsarm.

Der Prozentsatz von Teilnehmern mit einer zeitnormalisierten Häufigkeit von HAE-Attacken <1 HAE-Attacke pro 4-Wochen-Zeitraum betrug 79,4 % bei 40 I.E./kg und 85,7 % bei 60 I.E./kg.

Der Prozentsatz von HAE-Attacken-freien Teilnehmern betrug 34,9 % bei 40 I.E./kg und 44,4 % bei 60 I.E./kg (über die gesamte Studiendauer mit einer Höchstdauer des Studienverbleibs von >2,5 Jahren). Von den 23 Patienten, denen 60 I.E./kg länger als 2 Jahre verabreicht wurden, waren 19 (83 %) über die Monate 25 bis 30 der Behandlung Attacken-frei.

Die durchschnittliche zeitnormalisierte Anzahl der Anwendungen des Rettungsmedikaments betrug 0,26 (0,572) Anwendungen pro Monat bei 40 I.E./kg und 0,31 (0,804) Anwendungen pro Monat bei 60 I.E./kg.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Berinert wurden in einer Untergruppe aus 11 Patienten im Alter zwischen 8 und 17 Jahren in der randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten, Cross-over-Studie zur routinemäßigen Prophylaxe (Studie 3001) und der randomisierten, mit aktiver Behandlung kontrollierten Open-label-Studie (Studie 3002) bewertet. Die Ergebnisse der Untergruppenanalyse nach Alter waren mit den übergreifenden Studienergebnissen konsistent.

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 subkutanter Gabe von Berinert unabhängig von einer Dosierung zwischen 20-80 I.E./kg in HAE Patienten ist.

Es wurden keine Studien in spezifischen Patientenpopulationen 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 (8 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 3000: Pulver (3000 I.E.) in einer Injektionsflasche (Typ II Glas) mit einem Injektionsstopfen (Bromobutyl Typ I), einer blauen Kappe (Aluminium) und einer zitronen-farbenen Scheibe (Kunststoff).
5,6 ml Lösungsmittel in einer Injektionsflasche (Typ I Glas), mit einem Injektionsstopfen (Chlorobutyl Typ I oder Bromobutyl), einer blauen Kappe (Aluminium) und einer limetten-farbenen Scheibe (Kunststoff).

Packungsgrößen
Packung enthält:
1 Flasche mit Pulver
1 Flasche mit Wasser für Injektionszwecke (Berinert 3000: 5,6 ml)
1 Filter Transfer Set 20/20
Set zur Anwendung (innere Packung):
1 Einmalspritze (Berinert 3000: 10 ml)
1 hypodermische Nadel
1 subkutanes Injektionsset
2 Alkoholtupfer
1 Pflaster

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

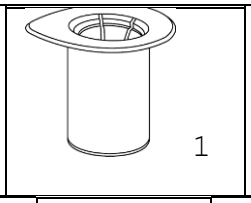
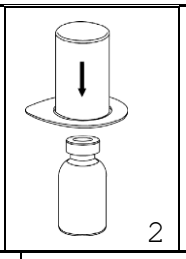
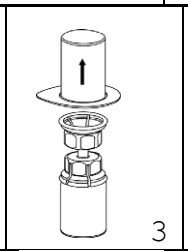
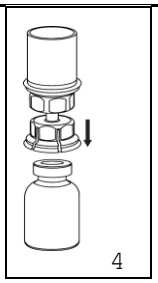
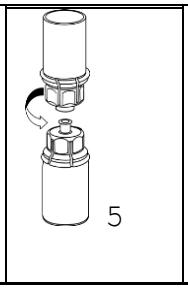
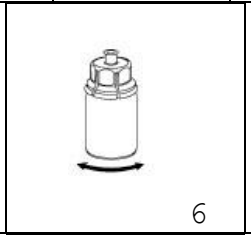
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

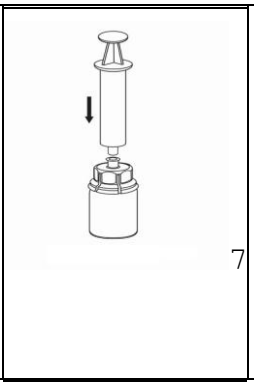
Allgemeine Hinweise

- Die 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 beigefügte Spritze.

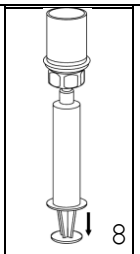
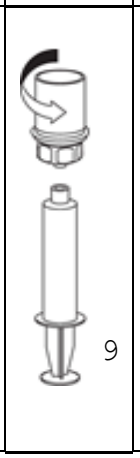
Zubereitung

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 gegen den Uhrzeigersinn 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 indem man sie im Uhrzeigersinn aufschraubt 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 gegen den Uhrzeigersinn abdrehen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Abacus Medicine A/S
Kalvebod Brygge 35
1560 Kopenhagen V
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER

Berinert 3000 Zul.-Nr.: PEI. H.12284.01.1

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05.05.2026

10. STAND DER INFORMATION

März 2024

11. HERKUNFTSLÄNDER DES BLUTPLASMAS

Belgien, Deutschland, Luxemburg, Ungarn, USA

12. VERSCHREIBUNGSSTATUS

Verschreibungspflichtig