

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Berinert 500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie.

Berinert 1500 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof: humaan C1-esteraseremmer

Berinert 500 bevat 500 IE per flacon.

Berinert 1500 bevat 1500 IE per injectieflacon.

De C1-esteraseremmer sterkte wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), overeenkomend met de huidige WHO standaard voor C1-esteraseremmer producten.

Na reconstitutie met 10 ml water voor injectie bevat Berinert 500, 50 IE/ml C1-esteraseremmer.

Na reconstitutie met 3 ml water voor injectie bevat Berinert 1500, 500 IE/ml C1-esteraseremmer.

De gereconstitueerde 500 IE oplossing bevat een totale hoeveelheid eiwit van 6,5 mg/ml.
De gereconstitueerde 1500 IE oplossing bevat een totale hoeveelheid eiwit van 65 mg/ml.

Hulpstoffen met bekend effect:

Natrium, tot 486 mg (ongeveer 21 mmol) per 100 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Berinert 500:

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie/infusie.

Berinert 1500:

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit poeder.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hereditair angio-oedeem type I en II (HAE)

Behandeling en preoperatieve profylaxe van acute aanvallen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient opgestart te worden onder toezicht van een arts met ervaring in de behandeling van C1-esteraseremmerdeficiëntie.

Dosering

Volwassenen

Behandeling van acute angio-oedeem aanvallen:

20 IE per kilogram lichaamsgewicht (20 IE/kg LW)

Pre-operatieve profylaxe van angio-oedeem aanvallen:

1.000 IE minder dan 6 uur voor een medische, tandheelkundige of heelkundige ingreep.

Pediatrische patiënten

Behandeling van acute angio-oedeem aanvallen:

20 IE per kilogram lichaamsgewicht (20 IE/kg LW)

Pre-operatieve profylaxe van angio-oedeem aanvallen:

15 tot 30 IE per kilogram lichaamsgewicht (15-30 IE/kg LW) minder dan 6 uur voor een medische, tandheelkundige of heelkundige ingreep. De dosis hangt af van de klinische omstandigheden (bijv. type ingreep en ernst van de ziekte).

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. De gereconstitueerde oplossing voor

- Berinert 500 dient kleurloos en helder te zijn
- Berinert 1500 dient kleurloos en helder tot licht opaalachtig te zijn.

De oplossing moet langzaam, via intraveneuze injectie worden toegediend (4 ml/minuut). Berinert 500 kan ook als infusie worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij patiënten van wie bekend is dat zij een neiging tot allergische reacties vertonen, moeten ter profylaxe antihistamines en corticosteroiden worden toegediend.

Indien allergische of anafylactische reacties optreden, moet de toediening van Berinert onmiddellijk worden gestaakt (bv de injectie/infusie beëindigen) en moet er met een passende behandeling worden gestart. De therapeutische maatregelen zijn afhankelijk van de aard en de ernst van de bijwerking. De gangbare medische richtlijnen voor de behandeling van shock moeten in acht worden genomen.

Patiënten met laryngeaal oedeem moeten in het bijzonder zorgvuldig worden bewaakt en men moet voorbereid zijn op eventuele spoedeisende hulpverlening.

Ongeautoriseerd gebruik of behandeling van 'Capillary Leak Syndrome' (CLS) met Berinert (zie ook rubriek "4.8 Bijwerkingen") wordt niet aanbevolen.

Berinert bevat tot 486 mg natrium (ongeveer 21 mmol) per 100 ml oplossing. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet.

Thuisbehandeling en zelftoediening

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van dit geneesmiddel bij thuisbehandeling of zelftoediening. Mogelijke risico's bij thuisbehandeling zijn gerelateerd aan de toediening zelf alsook het behandelen van bijwerkingen, in het bijzonder overgevoeligheid. De beslissing om een thuisbehandeling te starten voor een individuele patiënt dient gemaakt te worden door de behandelende arts. Deze moet het krijgen van een geschikte opleiding verzekeren en dient het gebruik regelmatig te controleren.

Virale veiligheid

De standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties door gebruik van uit menselijk bloed en/of plasma bereide geneesmiddelen, zijn onder andere: selectie van donoren, het testen van elke bloeddonatie en plasmapool op tekenen van infecties en het inlassen van doeltreffende productieprocessen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Desondanks kan bij de toediening van uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen de kans op overdracht van besmettelijke agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen. De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn tegen omhulde virussen zoals HIV, HBV, HCV en tegen niet-omhulde virussen HAV en parvovirus-B19.

Bij patiënten die regelmatig/herhaaldelijk producten toegediend krijgen die uit menselijk plasma bereid zijn, dient een passende vaccinatie worden overwogen (hepatitis A en B).

Het is ook sterk aan te raden om bij elke toediening van Berinert aan een patiënt, de naam en het partijnummer te noteren, om een link te hebben tussen de patiënt en het partijnummer.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Uit een beperkt aantal gegevens blijkt dat er geen verhoogd risico ontstaat door het gebruik van Berinert bij zwangere vrouwen. Berinert is een fysiologisch component van menselijk plasma. Daarom is er geen onderzoek gedaan naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij dieren, en zijn er geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid en de pre- en postnatale ontwikkeling bij de mens te verwachten.

Berinert mag daarom alleen aan zwangere vrouwen worden toegediend indien hiervoor een strikte indicatie bestaat.

Borstvoeding

Het is niet bekend of Berinert met de borstvoeding wordt uitgescheiden, maar gezien het hoge moleculaire gewicht is het weinig waarschijnlijk dat Berinert overgaat in borstvoeding. Voor vrouwen met hereditair angio-oedeem is borstvoeding echter niet aan te raden. Op grond van een afweging van de voordelen die de borstvoeding biedt voor het kind en de voordelen die de behandeling biedt voor de vrouw moet een keuze worden gemaakt tussen staken van de borstvoeding of de behandeling met Berinert.

Vruchtbaarheid

Berinert is een fysiologisch component van menselijk plasma. Daarom is er geen onderzoek gedaan naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij dieren, en zijn er geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid en de pre- en postnatale ontwikkeling bij de mens te verwachten.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Berinert heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn zowel gebaseerd op post-marketinggegevens als op wetenschappelijke literatuur. Voor de frequentie worden de volgende standaardcategorieën gehanteerd:

Zeer vaak:	\geq	1/10
Vaak:	\geq	1/100 tot < 1/10
Soms:	\geq	1/1.000 tot < 1/100
Zelden:	\geq	1/10.000 tot < 1/1.000
Zeer zelden:	<	1/10.000 (inclusief meldingen van op zichzelf staande gevallen)

Bijwerkingen met Berinert zijn zeldzaam.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

Orgaanklasse	Zeerv vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeerv zelden
Bloedvataandoeningen				Ontwikkeling van trombose*	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Temperatuurstijging, reacties op de injectieplaats	
Immuunsysteem-aandoeningen				Allergieachtige of anafylactische reacties (bijv. tachycardie, hyper- of hypotensie, blozen, netelroos, dyspneu, hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid)	Shock

* Pogingen om 'Capillary Leak Syndrome' (CLS) te voorkomen of te behandelen met hoge doses Berinert voor, tijdens of na hartchirurgie met extracorporele circulatie (indicatie en dosering niet goedgekeurd), leidden in enkele gevallen tot overlijden.

Voor de veiligheid ten aanzien van overdraagbare stoffen, zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: C1-remmer, afgeleid uit plasma
ATC-code: B06A C01

C1-esteraseremmer is een plasma-glycoproteïne met een moleculair gewicht van 105 kD en een koolhydraatdeel van 40%. De concentratie in menselijk plasma bedraagt ongeveer 240 mg/l. Naast humaan plasma, bevatten ook de placenta, de levercellen, monocyt en bloedplaatjes C1-esteraseremmer.

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

C1-esteraseremmer behoort tot de serine-protease-remmers (serpins) van humaan plasma, net als andere proteïnen zoals antitrombine-III, alfa-2-antiplasmine, alfa-1-antitrypsine en anderen.

In fysiologische omstandigheden blokkeert C1-esteraseremmer de actieve pathway van het complementsysteem door een binding aan te gaan met de enzymatisch actieve componenten C1s en C1r. Het actieve enzyme vormt een complex met een stoichiometrie van 1:1 met de remmer.

Bovendien is C1-esteraseremmer de belangrijkste remmer van de door contact geactiveerde coagulatie, omdat het factor XIIa en diens fragmenten remt. Daarnaast is het, naast alfa-2-macroglobuline, de belangrijkste remmer van plasmakallikreïne.

Het therapeutisch effect van Berinert bij hereditair angio-oedeem wordt veroorzaakt door substitutie van de deficiënte C1-esteraseremmeractiviteit.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het geneesmiddel moet intraveneus worden toegediend en is in plasma onmiddellijk beschikbaar in een plasmaconcentratie die overeenkomt met de toegediende dosis.

De farmacokinetische eigenschappen van Berinert werden onderzocht in twee studies. Een fase I studie die werd uitgevoerd bij 15 gezonde, volwassen proefpersonen verstreekte PK gegevens die werden gebruikt om de relatieve biologische beschikbaarheid van Berinert 1500 en Berinert 500 te beoordelen. Er werd een vergelijkbare biologische beschikbaarheid van de twee sterktes van Berinert aangetoond. Voor C1-esteraseremmer antigeen concentraties waren de C_{max} en AUC_{0-last} meetkundige gemiddelde ratio's (90% BIs) respectievelijk 1,02 (0,99, 1,04) en 1,02 (0,99, 1,05). De halfwaardetijd werd geschat in een subgroep van proefpersonen met behulp van niet-compartmentele PK analyses. De gemiddelde halfwaardetijd van Berinert 1500 en Berinert 500 was 87,7 uren en 91,4 uren, respectievelijk.

Farmacokinetische eigenschappen zijn onderzocht bij patiënten met hereditair angio-oedeem (34 patiënten > 18 jaar, 6 patiënten < 18 jaar). Hiervan kregen 15 patiënten (met frequente/ernstige aanvallen) een profylactische behandeling en kregen 25 patiënten die minder frequente of slechts lichte aanvallen hadden, indien nodig een behandeling. De gegevens werden verzameld in een aanvalsvrije periode.

De mediane *in vivo* recovery (IVR) bedroeg 86,7 % (bereik: 54,0 - 254,1 %). De IVR was bij kinderen iets hoger (98,2 %, bereik: 69,2 - 106,8 %) dan bij volwassenen (82,5 %, bereik: 54,0 - 254,1 %). Patiënten met ernstige aanvallen hadden een hogere IVR (101,4 %) dan patiënten met lichte aanvallen (75,8 %, bereik: 57,2 - 195,9 %).

De mediane stijging van de activiteit bedroeg 2,3 %/IE/kg LW (bereik: 1,4 - 6,9 %/IE/kg LW). Er werden geen significante verschillen waargenomen tussen volwassenen en kinderen. Patiënten met ernstige aanvallen vertoonden een iets hogere stijging van de

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

activiteit dan patiënten met lichte aanvallen (2,9, bereik: 1,4 - 6,9 vs. 2,1, bereik: 1,5 - 5,1 %/IE/kg LW).

De maximale concentratie van C1-esteraseremmeractiviteit in plasma werd bereikt binnen 0,8 uur na de toediening van Berinert. Er waren geen significante verschillen tussen de patiëntengroepen.

De mediane halfwaardetijd bedroeg 36,1 uur. Deze was iets korter bij kinderen dan bij volwassenen (32,9 vs. 36,1 uur) en iets korter bij patiënten met ernstige aanvallen dan bij patiënten met lichte aanvallen (30,9 vs. 37,0).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Berinert bevat C1-esteraseremmer als werkzaam bestanddeel. Het wordt uit humaan plasma verkregen en gedraagt zich als een endogeen bestanddeel van plasma. Toediening van enkelvoudige doses bij ratten en muizen en herhaalde doses bij ratten heeft geen indicatie opgeleverd voor toxiciteit.

Preklinisch onderzoek naar herhaalde doses om de carcinogeniciteit en reproductietoxiciteit te onderzoeken, kan logischerwijs niet worden uitgevoerd met behulp van conventionele diermodellen vanwege de vorming van antilichamen na de toediening van heterologe humane eiwitten.

De *in vitro* Ouchterlony test en het *in vivo* PCA-model bij cavia's heeft geen indicatie opgeleverd voor het ontstaan van antigene determinanten in Berinert na pasteurisatie.

In-vivo thrombogeniciteitstesten bij konijnen werden uitgevoerd met dosissen tot 800 IE/kg van Berinert. Er werd geen pro-thrombotisch risico geassocieerd met de i.v. toediening van Berinert tot 800 IE/kg.

Lokale tolerantie studies bij konijnen hebben aangetoond dat Berinert klinisch, lokaal en histologisch goed verdragen wordt na intraveneuze, subcutane, intra-arteriële en intramusculaire toediening.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Glycine

Natriumchloride

Natriumcitraat

Oplosmiddel:

Water voor injectie

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen en oplosmiddelen in de injectiespuit/infusieset gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

De fysico-chemische stabiliteit na reconstitutie van Berinert 500 werd aangetoond gedurende 48 uren bij kamertemperatuur (max. 30 °C). Voor Berinert 1500 werd de fysico-chemische stabiliteit na reconstitutie aangetoond gedurende 48 uren bij kamertemperatuur (max. 25 °C). Vanuit microbiologisch standpunt en gezien het feit dat Berinert geen conserveringsmiddel bevat, dient het gereconstitueerd product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt toegediend, mag het product niet langer dan 8 uren bij kamertemperatuur bewaard worden.

Het gereconstitueerde product dient **enkel** in de flacon te worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.

Niet in de vriezer bewaren.

De flacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor bewaarcondities na reconstitutie van het product: zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Primaire verpakking:

Berinert 500: Poeder (500 IE) in een flacon (Type II glas) met een stop (broombutyl rubber), sluiting (aluminium) en flip-off dop (plastic).

10 ml oplosmiddel in een flacon (Type I glas) met stop (chloorbutyl rubber), sluiting (aluminium) en flip-off dop (plastic).

Berinert 1500: Poeder (1500 IE) in een injectieflacon (Type I glas) met een stop (broombutyl rubber), sluiting (aluminium) en flip-off dop (plastic).

3 ml oplosmiddel in een injectieflacon (Type I glas) met stop (chloorbutyl rubber), sluiting (aluminium) en flip-off dop (plastic).

Verpakkingsvorm:

Doos bevat:

1 flacon met poeder

1 flacon met water voor injecties (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 3 ml)

1 overhevelsysteem met filter 20/20

Toedieningsset (binnenste doos)

1 wegwerp injectiespuit (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 5 ml)

1 vliedernaald = aderpunctieset

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

- 2 alcoholdoekjes
- 1 pleisterverband (niet steriel)

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

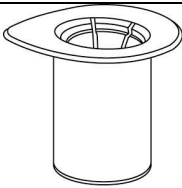

Wijze van toediening

Algemene instructies

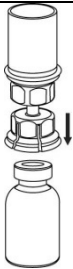
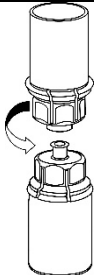

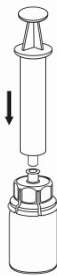
- De oplossing van Berinert 500 moet kleurloos en helder zijn.
- De oplossing van Berinert 1500 moet kleurloos en helder tot licht opaalachtig zijn.
- Na filtratie/opzuigen (zie hieronder) moet het bereide product vóór toediening visueel worden gecontroleerd op partikels en verkleuring.
- Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten.
- Bereiden en opzuigen dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren. Gebruik de spuit die bij het product wordt geleverd.

Bereiding

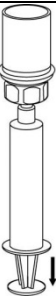
Breng het oplosmiddel op kamertemperatuur. Zorg ervoor dat de doppen van de flacon van het product en van de flacon met het oplosmiddel zijn verwijderd en dat de rubberstoppen met een antiseptische oplossing behandeld en droog zijn alvorens de Mix2Vial-verpakking te openen.

	1. Open de Mix2Vial-verpakking door de folie te verwijderen. Haal de Mix2Vial niet uit de blisterverpakking!
	2. Plaats de flacon met oplosmiddel op een vlakke, nette ondergrond en houd de flacon goed vast. Neem de Mix2Vial samen met de blisterverpakking en druk het uiteinde van de blauwe adapter recht naar beneden in de rubberstop van de flacon met het oplosmiddel.
	3. Verwijder zorgvuldig de blisterverpakking van de Mix2Vial-set door de rand vast te houden en recht omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking en niet de Mix2Vial-set verwijdert.


Samenvatting van de Kenmerken van het Product

	<p>4. Plaats de flacon van het product op een vlakke en stevige ondergrond. Draai de flacon met oplosmiddel die verbonden is met de Mix2Vial-set om en druk het uiteinde van de transparante adapter recht naar beneden in de rubberstop van de flacon van het product. Het oplosmiddel zal vanzelf overvloeien in de flacon van het product.</p>
	<p>5. Neem met één hand de flacon van het product van de Mix2Vial-set en met de andere hand de flacon met oplosmiddel en schroef de set voorzichtig in twee delen uiteen. Gooi de flacon van het oplosmiddel weg samen met de daarop bevestigde, blauwe Mix2Vial-adapter.</p>
	<p>6. Draai voorzichtig met de flacon van het product, waarop de transparante adapter is bevestigd, totdat het product geheel is opgelost. Niet schudden.</p>
	<p>7. Zuig lucht op in een lege, steriele injectiespuit. Gebruik de spuit die bij het product wordt geleverd. Plaats de flacon van het product rechtop en verbind de injectiespuit met de Luer Lock fitting van de Mix2Vial. Spuit lucht in de flacon van het product.</p>

Opzuigen en toediening

	<p>8. Draai het hele systeem om terwijl u de zuiger ingedrukt houdt en trek de inhoud van de flacon op in de injectiespuit door zachtjes aan de zuiger te trekken.</p>
---	--

Samenvatting van de Kenmerken van het Product

	9. Nu de oplossing is overgeheveld naar de injectiespuit, houd u de injectiespuit goed vast (met de zuiger naar beneden gericht) en verwijdert u de transparante Mix2Vial-adapter van de injectiespuit.
---	---

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berinert 500 IE: RVG 127902
Berinert 1500 IE: RVG 127903

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: {DD maand JJJJ}

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST