

PACKAGE LEAFLET

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their symptoms are the same as yours.
- If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or pharmacist.

Berinert®

500 IU

Powder and solvent for solution for injection/infusion.

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Active substance: C1-esterase inhibitor, human

Berinert contains 500 IU C1-esterase inhibitor per injection vial. The potency of C1-esterase inhibitor is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO Standard for C1-esterase inhibitor products.

The product contains 50 IU/ml C1-esterase inhibitor after reconstitution with 10 ml water for injections.

The total protein content of the reconstituted solution is 6.5 mg/ml.

List of excipients

Powder:

Glycine
Sodium chloride
Sodium citrate

Solvent:

Water for injections

Excipients recognized to have a known effect:

Sodium up to 486 mg (approximately 21 mmol) per 100 ml solution.

PHARMACEUTICAL FORM AND PRESENTATION

Pharmaceutical form

Powder (white lyophilisate) and solvent for solution for injection/infusion.

Presentation

One pack with 500 IU contains:

1 vial with powder (500 IU)
1 vial with 10 ml water for injections
1 filter transfer device 20/20

PHARMACOTHERAPEUTIC GROUP

C1-inhibitor plasma derived
ATC code: B06AC01

NAME AND ADDRESS OF THE MANUFACTURER AND MARKETING AUTHORISATION HOLDER

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburg
Germany

THERAPEUTIC INDICATIONS

Treatment of acute attacks of hereditary angioedema (HAE), types I and II

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to any of the components of the product.

SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE

In patients with known tendency towards allergies, antihistamines and corticosteroids should be administered prophylactically.

If allergic or anaphylactic-type reactions occur, the administration of Berinert has to be stopped immediately (e.g. discontinue injection/infusion) and an appropriate treatment has to be initiated. Therapeutic measures depend on the kind and severity of the undesirable effect.

The current medical standards for shock treatment are to be observed.

Patients with laryngeal oedema require particularly careful monitoring with emergency treatment in stand-by.

Unlicensed use or treatment of Capillary Leak Syndrome (CLS) with Berinert (see also section "Undesirable effects") is not advised.

Berinert contains up to 486 mg sodium (approximately 21 mmol) per 100 ml solution. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

Pregnancy and lactation

Pregnancy

There are limited amount of data that indicate no increased risk from the use of Berinert in pregnant women. Berinert is a physiological component of human plasma. Therefore, no studies on reproduction and developmental toxicity have been performed in animals and no adverse effects on fertility, pre- and postnatal development are expected in humans. Therefore, Berinert should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

Lactation

It is unknown whether Berinert is excreted in human milk, but due to its high molecular weight, the transfer of Berinert into breast milk seems unlikely. However, breastfeeding is questionable in women suffering from hereditary angioedema. A decision must be made whether to discontinue breastfeeding or to discontinue the Berinert therapy taking into account the benefit of breastfeeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Virus safety

When medicines are made from human blood or plasma, certain measures are put in place to prevent infections being passed on to patients. These include:

- careful selection of blood and plasma donors to make sure those at risk of carrying infections are excluded, and
 - the testing of each donation and pools of plasma for signs of virus/infections.
- Manufacturers of these products also include steps in the processing of the blood or plasma that can inactivate or remove viruses. Despite these measures, when medicines prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of passing on infection cannot be totally excluded. This also applies to any unknown or emerging viruses or other types of infections.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV, the AIDS virus), hepatitis B virus, hepatitis C virus (inflammation of the liver) and for the non-enveloped viruses hepatitis A (inflammation of the liver) and parvovirus B19.

Your doctor may recommend that you consider vaccination against hepatitis A and B if you regularly/repeatedly receive human plasma-derived products.

It is strongly recommended that every time that Berinert is given, the date of administration, the batch number and the injected volume should be recorded.

INTERACTIONS WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTIONS

No interaction studies have been performed.

Incompatibilities

Berinert should not be mixed with other medicinal products and diluents in the syringe/infusion set.

POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of C1-esterase inhibitor deficiency.

Posology

Adults and paediatric population:

20 IU per kilogram body weight (20 IU/kg b.w.)

Overdose

No case of overdose has been reported.

Method of administration

Berinert is usually injected into a vein (intravenously) by your doctor or nurse. You or your carer might also administer Berinert as an injection, but only after receiving adequate training. If your doctor decides that you may be suitable for such home-treatment, he/she will give you detailed instructions. You will be required to keep a diary in order to document each treatment received at home and to bring it to each of your visits to the doctor. Regular review of your/your carer's injection technique will be performed to ensure continued appropriate handling.

General instructions

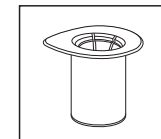
- The powder must be dissolved and withdrawn from the vial under aseptic conditions.
- The made up solution should be colourless and clear. After filtering or withdrawal (see below) the solution should be checked by eye for small particles and discoloration, before it is administered.
- Do not use the solution if it is visibly cloudy or if it contains flakes or particles.

Reconstitution

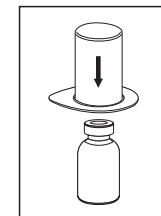
Without opening either vial, warm the Berinert powder and the solvent to room temperature. This can be done either by leaving the vials at room temperature for about an hour, or by holding them in your hands for a few minutes. DO NOT expose the vials to direct heat.

The vials must not be heated above body temperature (37 °C).

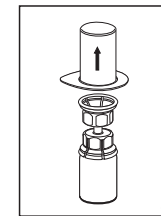
Carefully remove the protective caps from the solvent vial and the product vial. Clean the exposed rubber stoppers of both vials with one alcohol swab each and allow them to dry. The solvent can now be transferred to the powder with the administration set (Mix2Vial) attached. Please follow the instructions given below.



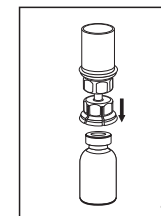
1. Open the Mix2Vial package by peeling off the lid. Do **not** remove the Mix2Vial from the blister package!



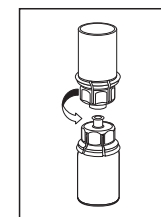
2. Place the solvent vial on an even, clean surface and hold the vial tight. Take the Mix2Vial together with the blister package and push the spike of the blue adapter end **straight down** through the solvent vial stopper.



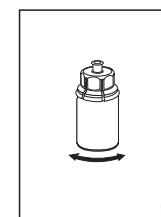
3. Carefully remove the blister package from the Mix2Vial set by holding at the rim, and pulling **vertically** upwards. Make sure that you only pull away the blister package and not the Mix2Vial set.



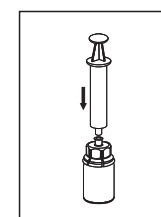
4. Place the product vial on an even and firm surface. Invert the solvent vial with Mix2Vial set attached and push the spike of the transparent adapter end **straight down** through the product vial stopper. The solvent will automatically flow into the product vial.



5. With one hand grasp the product-side of the Mix2Vial set and with the other hand grasp the solvent-side and unscrew the set carefully into two pieces. Discard the solvent vial with the blue Mix2Vial adapter attached.

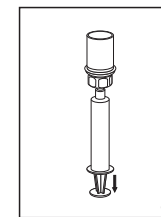


6. Gently swirl the product vial with the transparent adapter attached until the substance is fully dissolved. Do not shake.

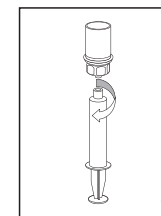


7. Draw air into an empty, sterile syringe. While the product vial is upright, connect the syringe to the Mix2Vial's Luer Lock fitting. Inject air into the product vial.

Withdrawal and application



8. While keeping the syringe plunger pressed, invert the system upside down and draw the solution into the syringe by pulling the plunger back slowly.



9. Now that the solution has been transferred into the syringe, firmly hold on to the barrel of the syringe (keeping the syringe plunger facing down) and disconnect the transparent Mix2Vial adapter from the syringe.

Administration

The reconstituted solution is to be administered by slow i.v. injection or infusion (4 ml/minute).

The reconstituted solution should be administered immediately, but in any case within 8 hours (see also section "Storage and stability").

UNDESIRABLE EFFECTS

If you experience reactions, especially those which are not mentioned in this package leaflet, please inform your doctor or pharmacist.

The following adverse reactions are based on post marketing experience as well as scientific literature. The following standard categories of frequency are used:

Very common: \geq 1/10
Common: \geq 1/100 and $<$ 1/10
Uncommon: \geq 1/1,000 and $<$ 1/100
Rare: \geq 1/10,000 and $<$ 1/1,000
Very rare: $<$ 1/10,000 (including reported single cases)

Undesired reactions with Berinert are rare.

Organ class	Very common	Common	Uncommon	Rare	Very rare
Vascular disorders				Development of thrombosis*	
General disorders and administration site conditions				Rise in temperature, reactions at the injection side	
Immune system disorders				Allergic or anaphylactic-type reactions (e.g. tachycardia, hyper- or hypotension, flushing, hives, dyspnoea, headache, dizziness, nausea)	Shock

* In treatment attempts with high doses of Berinert for prophylaxis or therapy of Capillary Leak Syndrome (CLS) before, during or after cardiac surgery under extracorporeal circulation (unlicensed indication and dose), in single cases with fatal outcome.

For safety with respect to transmissible agents, see section "Special warnings and precautions for use".

STORAGE AND STABILITY

Do not store above 30 °C. Do not freeze. Keep the vial in the outer carton, in order to protect from light. Berinert must not be used after the expiry date given on the pack and container. After reconstitution, from a microbiological point of view and as Berinert contains no preservative, the reconstituted product should be used immediately. The physico-chemical stability has been demonstrated for 48 hours at room temperature (max. 30 °C). However, if it is not administered immediately, storage shall not exceed 8 hours at room temperature.

Keep out of the sight and reach of children.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

DATE OF LAST REVISION

April 2013

CSL Behring

PROSPECTO

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Beriner[®]

500 UI
Polvo y disolvente para solución inyectable/solución para perfusión.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Inhibidor de la esterasa C1, humano

Beriner contiene 500 UI de inhibidor de la esterasa C1 por vial de inyección. La potencia del inhibidor de la esterasa C1 se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el estándar actual de la OMS para los productos inhibidores de la esterasa C1.

El producto contiene 50 UI/ml de inhibidor de la esterasa C1 tras la reconstitución con 10 ml de agua para inyectables.

El contenido proteico total de la solución reconstituida es de 6,5 mg/ml.

Lista de excipientes

Polvo:
Glicina
Cloruro de sodio
Citrato de sodio
Disolvente:
Agua para inyección
Excipientes identificados como causantes de un efecto conocido:
Sodio, hasta 486 mg (aproximadamente 21 mmol) por 100 ml de solución.

FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACIÓN

Forma farmacéutica
Polvo (líofilizado blanco) y disolvente para solución inyectable/solución para perfusión.

Presentación
Un empaque de 500 UI contiene:
1 vial de polvo (500 UI)
1 vial con 10 ml de agua para inyección
1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO

C1-inhibidor, derivado del plasma
Código ATC: B06AC01

NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL RESPONSABLE DE LA FABRICACIÓN Y DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Str. 76
35041 Marburgo
Alemania

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento ataques agudos de Angioedema hereditario (AEH), tipos I y II

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes del producto.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Deben administrarse antihistamínicos y corticosteroides de forma profiláctica a aquellos pacientes con tendencia conocida a presentar alergias.
En caso de producirse reacciones de tipo alérgico o anafiláctico, es preciso detener inmediatamente la administración de Beriner (p. ej., interrumpir la inyección/perfusión) e iniciar el tratamiento apropiado. Las medidas terapéuticas dependerán del tipo y la gravedad del efecto adverso. Se debe actuar conforme a las normas médicas vigentes para tratar el estado de choque.
Los pacientes con edema laríngeo precisan una vigilancia especialmente cuidadosa, con tratamiento de emergencia a mano y listo para el uso.
No se recomienda el tratamiento con Beriner o su uso no autorizado para el síndrome de extravasación capilar (SEC) (ver también la sección "Reacciones adversas").
Beriner contiene hasta 486 mg de sodio (aproximadamente 21 mmol) por 100 ml de solución. Esto deben tenerlo en cuenta los pacientes que sigan una dieta con restricción del contenido de sodio.

Embarazo y lactancia

Embarazo
Existe una cantidad limitada de datos que indican la ausencia de un riesgo aumentado en relación con el uso de Beriner en mujeres embarazadas. Beriner es un componente fisiológico del plasma humano. Por ello, no se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales ni se esperan efectos adversos sobre la fertilidad y el desarrollo prenatal y posnatal en seres humanos.

Por lo tanto, Beriner sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario.

Lactancia

No se sabe si Beriner se excreta con la leche materna humana, pero, debido a su elevado peso molecular, la transferencia de Beriner a la leche materna parece improbable. No obstante, la lactancia es cuestionable en las mujeres con angioedema hereditario. Debe tomarse la decisión de interrumpir la lactancia, o bien interrumpir el tratamiento con Beriner, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el bebé y los beneficios de la terapia para la mujer.

Seguridad viral

Con los medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humanos, es necesario adoptar ciertas medidas para prevenir el contagio de infecciones a los pacientes. Entre ellas se encuentran:

- Una cuidadosa selección de los donantes de sangre y plasma con el fin de garantizar la exclusión de aquéllos con riesgo de ser portadores de infecciones.
- El análisis de cada donación y pool de plasma mediante pruebas encaminadas a detectar signos indicativos de la presencia de virus/infecciones.

Los fabricantes de estos productos también incluyen pasos de inactivación o eliminación de virus en el procesamiento de la sangre o el plasma. A pesar de estas medidas, no es posible excluir completamente la posibilidad de contagiar infecciones cuando se administran medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos. Esto también es válido para virus y otros tipos de agentes infecciosos desconocidos o de reciente aparición.
Las medidas adoptadas se consideran efectivas para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del SIDA), el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis C (causantes de una inflamación en el hígado) y para el virus no encapsulado de la hepatitis A (causante de una inflamación en el hígado) y parvovirus B19.
Si recibe de forma regular/repetida productos derivados de plasma humano, su médico puede recomendarle que considere vacunarse contra los virus de la hepatitis A y B.
Se recomienda encarecidamente que cada vez que se use Beriner, se registren la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado.

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios de interacciones.

Incompatibilidades

Beriner no debe mezclarse con otros medicamentos ni disolventes en la jeringa o el equipo de perfusión.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe iniciarse bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la deficiencia de inhibidor de la esterasa C1.

Posología

Adultos y población pediátrica:
20 UI por kilo de peso corporal (20 UI/kg de p.c.).

Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

Forma de administración

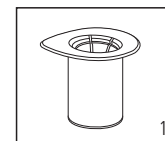
Beriner por lo general se inyecta en una vena (vía intravenosa) por su médico o enfermera. Usted u otra persona puede administrar Beriner en forma de una inyección, pero sólo después de recibir una adecuada capacitación. Si su médico decide que usted puede ser candidato para el tratamiento en casa, él / ella le dará instrucciones detalladas. Se le solicitará que lleve un diario para documentar cada tratamiento recibido en casa y llevarlo en cada visita al médico. Se llevará a cabo una revisión periódica de la técnica de inyección que usted o la otra persona realiza para asegurar continuamente el manejo apropiado.

Instrucciones generales

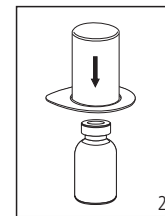
- El polvo debe disolverse y extraerse del vial bajo condiciones asépticas.
- La solución preparada debe ser incolora y transparente. Después de filtrar o trasvasar la solución (consulte más adelante), se debe comprobar visualmente que la solución no contenga partículas ni presente decoloración antes de administrarla.
- No use la solución si está visiblemente turbia o si contiene partículas o laminillas.

Reconstitución

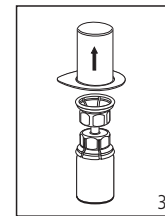
Antes de abrir cualquier vial, atempere el polvo Beriner y el disolvente hasta que estén a temperatura ambiente. Para conseguirlo, puede dejar los viales a temperatura ambiente durante aproximadamente una hora o bien puede sostenerlos en las manos cerradas durante unos minutos. NO exponga los viales al calor directo. Los viales no se deben calentar a una temperatura superior a la del cuerpo (37 °C).
Retire con cuidado las retapas protectoras del vial del disolvente y del vial con el polvo. Limpie los tapones de goma expuestos de ambos viales con una torunda impregnada en alcohol y déjelos secar. Ahora puede transferir el disolvente al vial del polvo con el sistema de administración incluido (Mix2Vial). Por favor, siga las instrucciones siguientes:



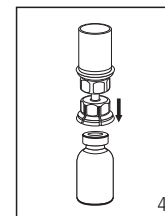
1. Abra el envase del Mix2Vial desprendiendo la tapa. ¡No extraiga el Mix2Vial de su envase blíster!



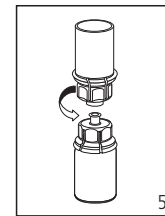
2. Coloque el vial de disolvente sobre una superficie plana y limpia y sujételo con firmeza. Tome el Mix2Vial junto con su envase blíster y empuje la punta del adaptador azul **en línea recta hacia abajo** a través del tapón del vial de disolvente.



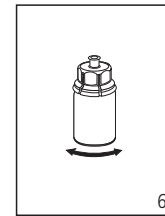
3. Retire cuidadosamente el envase blíster del equipo Mix2Vial sujetándolo por el borde y tirando **verticalmente** hacia arriba. Asegúrese de que sólo retira el envase blíster y no el equipo Mix2Vial.



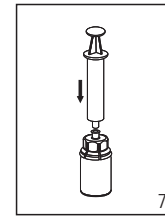
4. Coloque el vial de producto sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial de disolvente con el equipo Mix2Vial acoplado y empuje la punta del adaptador transparente **en línea recta hacia abajo** a través del tapón del vial de producto. El disolvente fluirá automáticamente hacia el interior del vial de producto.



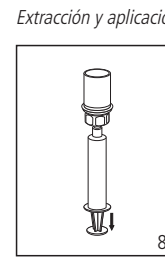
5. Agarre con una mano el lado del equipo Mix2Vial correspondiente al producto y con la otra el lado del disolvente y desenrosque el equipo cuidadosamente en dos piezas. Deseche el vial de disolvente con el adaptador azul del Mix2Vial acoplado.



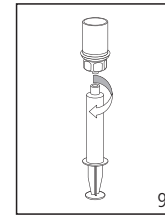
6. Mueva suavemente en círculos el vial de producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No agite.



7. Introduzca aire en una jeringa estéril vacía. Con el vial de producto en posición vertical, conecte la jeringa al sistema Luer Lock del Mix2Vial. Inyecte aire en el vial de producto.



8. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema de arriba abajo, para a continuación extraer la solución a la jeringa tirando lentamente hacia atrás del émbolo.



9. Ahora que la solución se ha transferido a la jeringa, sujete firmemente el cuerpo de la misma (con el émbolo mirando hacia abajo en todo momento) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa.

Administración

La solución reconstituida debe administrarse mediante perfusión o inyección IV lenta (4 ml/minuto).
La solución reconstituida debe administrarse inmediatamente, pero, en todo caso, en un plazo máximo de 8 horas (véase la sección "Conservación y estabilidad")

REACCIONES ADVERSAS

Si sufre alguna reacción, especialmente una no mencionada en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Las siguientes reacciones adversas se basan en la experiencia postcomercialización y en la bibliografía científica. Se emplean las siguientes categorías estándar de frecuencia:

Muy frecuentes: ≥ 1/10
Frecuentes: ≥ 1/100 y < 1/10
Poco frecuentes: ≥ 1/1.000 y < 1/100
Raras: ≥ 1/10.000 y < 1/1.000
Muy raras: < 1/10.000 (incluidos casos comunicados de forma aislada)

Las reacciones adversas con Beriner son raras.

Clase de órganos	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras
Trastornos vasculares				Desarrollo de trombosis*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Aumento de la temperatura, reacciones en el lugar de inyección	
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de tipo alérgico o anafiláctico (p. ej., taquicardia, hipertensión o hipotensión, rubor, ronchas, disnea, dolor de cabeza, mareos, náuseas)	Choque

* En intentos de tratamiento con dosis altas de Beriner para la profilaxis o la terapia del síndrome de extravasación capilar (SEC) antes, durante o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (indicación y dosis no autorizadas), en casos aislados con desenlace mortal.

Para obtener información sobre seguridad con respecto a agentes transmisibles, consulte la sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo".

CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD

No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar. Conservar el vial en su caja de cartón para protegerlo de la luz. Beriner no debe utilizarse tras la fecha de caducidad indicada en la caja y el envase.
Tras la reconstitución, desde el punto de vista microbiológico y dado que Beriner no contiene conservadores, el producto reconstituido debe utilizarse inmediatamente. Se ha demostrado que el producto conserva su estabilidad fisicoquímica durante 48 horas a temperatura ambiente (máx.: 30 °C). No obstante, si no se administra de modo inmediato, no deberá conservarse más de 8 horas a temperatura ambiente.

Mantener fuera de la vista y el alcance de los niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN

Abril 2013