

1. LEGEMIDLETS NAVN

Berinert 2000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
Berinert 3000 IU pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Virkestoff: human C1-esterasehemmer (fra humant plasma), subkutan (s.c.)

Berinert 2000 IU inneholder 2000 IU pr. hetteglass.

Berinert 3000 IU inneholder 3000 IU pr. hetteglass.

Styrken på humane C1-esterasehemmere uttrykkes i internasjonale enheter (IU), som relateres til gyldig WHO-standard for produkter med C1-esterasehemmere.

Berinert 2000 IU inneholder 500 IU/ml human C1-esterasehemmer etter rekonstituering med 4 ml vann til injeksjonsvæsker.

Berinert 3000 IU inneholder 500 IU/ml human C1-esterasehemmer etter rekonstituering med 5,6 ml vann til injeksjonsvæsker.

Totalt proteininnhold i rekonstituert oppløsning er 65 mg/ml.

Hjelpestoff med kjent effekt

Natrium inntil 486 mg (ca. 21 mmol) pr. 100 ml oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Berinert 2000 IU: Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Berinert 3000 IU: Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt pulver.

Klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon

Berinert til subkutan injeksjon er indisert for forebygging av tilbakevendende anfall av arvet angioødem (HAE) hos ungdom og voksne pasienter med C1-esterasehemmermangel.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Berinert er beregnet for selvadministrering ved subkutan injeksjon. Pasienten eller omsorgsperson bør være opplært i hvordan Berinert skal administreres etter behov.

Dosering

Den anbefalte dosen av subkutan Berinert er 60 IU/kg kroppsvekt to ganger ukentlig (hver 3-4. dag)

Pediatrisk populasjon

Anbefalt dose til ungdom er den samme som til voksne.

Administrasjonsmåte

Kun subkutan injeksjon

For instruksjoner om rekonstituering av legemidlet innen administrering, se pkt. 6.6.

Det foreslåtte området for den subkutane injeksjonen av Berinert er abdomen. I de kliniske studiene var Berinert injisert i et enkelt område.

Det rekonstituerte preparatet skal administreres ved subkutan injeksjon med en hastighet som tolereres av pasienten.

4.3 Kontraindikasjoner

Individer som har opplevd livstruende overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi overfor C1-hemmerpreparater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Overfølsomhetsreaksjoner

Dersom alvorlige allergiske reaksjoner opptrer, må behandlingen med Berinert stoppes umiddelbart (dvs. avbryt injeksjonen) og passende medisinsk behandling iverksettes.

Ved tilfeller av et akutt anfall av HAE, skal individuell behandling initieres.

Tromboemboliske hendelser (TEE)

Trombose har opptredt under behandlingsforsøk med høye doser av intravenøs C1-hemmer ved profylakse eller ved terapi for kapillær lekkasje-syndrom innen, under eller etter hjertekirurgi ved ekstrakorporeal sirkulasjon (ikke-godkjent indikasjon og dose). Ved de anbefalte subkutane dosene, er det ikke etablert et kausalt forhold mellom TEEs og bruk av C1-hemmerkonsentrasjon.

Virussikkerhet

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma omfatter utvelgelse av blodgivere, testing av hver tapping og hver plasmapool for spesifikke infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive metoder som inaktiverer/fjerner virus i produksjonsprosessen. Til tross for dette kan ikke overføring av smittestoffer utelukkes fullstendig ved bruk av legemidler framstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også ukjente virus eller virus under utvikling, samt andre patogener.

Tiltakene som gjøres anses for å være effektive mot kappekledde virus som humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV), hepatitt C-virus (HCV) og mot ikke-kappekledde virus som HAV og parvovirus B19.

Passende vaksinasjon (hepatitt A og B) bør generelt vurderes for pasienter som regelmessig/gjentatte ganger får preparater som er framstilt fra humant plasma.

Berinert 2000 IU inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Berinert 3000 IU inneholder opptil 29 mg natrium per hetteglass. Dette tilsvarer 1,5 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger begrenset data som foreslår ingen økt risiko ved bruk av human C1-esterasehemmerprodukter hos gravide kvinner. Human C1-esterasehemmer inneholder en fysiologisk komponent i humant plasma. Ingen reproduksjons- og utviklingstoksikologiske studier er utført med Berinert hos dyr. Ingen skadelige effekter på fertilitet eller pre- og postnatal utvikling hos mennesker er forventet.

I tre studier som inkluderte 344 pasienter, ble det samlet inn data fra 36 kvinner (50 graviditeter), og ingen bivirkninger ble assosiert med C1-INH-behandling før, under eller etter graviditeten og kvinnene fødte friske barn.

Amming

Det foreligger ingen informasjon om utskillelse av Berinert i morsmelk hos mennesker eller om effekt på spedbarn som ammes eller effekter på melkeproduksjon. Fordelene av amming for barnets utvikling og helse skal vurderes opp mot morens kliniske behov for Berinert. Eventuelle skadelige effekter av Berinert på spedbarnet som ammes skal vurderes opp mot skadelige effekter av morens underliggende sykdom.

Fertilitet

Human C1-esterasehemmer inneholder en fysiologisk komponent i humant plasma. Ingen reproduksjons- og utviklingstoksikologiske studier er utført med Berinert hos dyr.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Berinert har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger ble samlet fra Studie 3001, den pivotale fase 3-studien hos pasienter (n = 86) med HAE som mottok subkutan Berinert. Kvalifiserte pasienter kunne også delta i en åpen forlengelsesstudie (Studie 3002) i opptil 140 uker (n = 126). Hyppigheten av bivirkninger er basert på hendelser relatert til Berinert. Det er estimert per pasientbasis og er kategorisert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)
Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)
Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)
Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/100$)
Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

MedDRA organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Nasofaryngitt	Svært vanlig
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet (allergi, pruritus, utslett, og urticaria)	Vanlig
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet	Vanlig
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner ved injeksjonsstedet ^a	Svært vanlig
^a Blåmerker ved injeksjonsstedet, kulde ved injeksjonsstedet, utslett ved injeksjonsstedet, erytem ved injeksjonsstedet, hematom ved injeksjonsstedet, blødning ved injeksjonsstedet, indurasjon ved injeksjonsstedet, ødem ved injeksjonsstedet, smerte ved injeksjonsstedet, pruritus ved injeksjonsstedet, utslett ved injeksjonsstedet, reaksjon ved injeksjonsstedet, arr ved injeksjonsstedet, hevelse ved injeksjonsstedet, urticaria ved injeksjonsstedet, varme ved injeksjonsstedet.		

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen til Berinert ble i begge studiene (Studie 3001 og Studie 3002) evaluert i en undergruppe med elleve pasienter i alderen 8 til < 17 år, og samsvarte med de generelle sikkerhetsresultatene.

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Sikkerhetsprofilen til Berinert ble i begge studiene (Studie 3001 og Studie 3002) evaluert i en undergruppe med ti pasienter i alderen 65 til 72 år, og samsvarte med de generelle sikkerhetsresultatene.

For sikkerhet med hensyn til smitteoverføring, se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Doser som korresponderer inntil 117 IU/kg subkutant har blitt administrert to ganger i uken i en fast dose-klinisk studie, og var godt tolerert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre hematologiske midler, Midler mot arvet angioødem: C1-hemmer, plasmaderivert
ATC-kode: B06AC01

C1-esterasehemmer er et plasmaglykoprotein med molekylvekt på 105kD og en karbohydratenhet som utgjør 40 %. Konsentrasjonen i humant plasma er i området 240 mg/l. I tillegg til forekomst i plasma, finnes C1-esterasehemmere i placenta, leverceller, monocytter og blodplater.

C1-esterasehemmere tilhører serinproteasehemmer-(serpin)-systemet i humant plasma, som også omfatter proteiner som antitrombin III, alfa-2-antiplasmin, alfa-1-antitrypsin og andre.

Virkningsmekanisme

Under fysiologiske forhold blokkerer C1-esterasehemmere den klassiske kjeden til komplementsystemet ved å inaktivere de enzymatisk aktive komponentene C1s og C1r. Det aktive enzymet danner et kompleks med inhibitoren i forholdet 1:1.

C1-esterasehemmere representerer videre den viktigste inhibitoren av kontaktaktivering av koagulasjon ved å hemme faktor XIIa og dets fragmenter. I tillegg fungerer det ved siden av alfa-2-makroglobulin, som den viktigste inhibitoren av plasmakallikrein.

Terapeutisk effekt av Berinert ved arvet angioødem skyldes substitusjon av utilstrekkelig C1-esterasehemmeraktivitet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekt og sikkerhet av Berinert ved standard profylakse for å forebygge HAE-anfall ble vist i en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert overkrysningsstudie (Studie 3001). Studien evaluerte 90 voksne og ungdommer med symptomatisk HAE type I eller II. Median (område) alder på

studiedeltakerne var 40 (12 til 72) år, 60 deltakere var kvinner og 30 var menn. Studiedeltakerne ble randomisert til å motta enten 60 IU/kg eller 40 IU/kg Berinert i en 16-uker lang behandlingsperiode og placebo i den andre 16-ukersperioden. Pasientene administrerte selv Berinert eller placebo subkutant 2 ganger per uke. Effekt ble evaluert for de siste 14 ukene av hver behandlingsperiode. Kvalifiserte pasienter hadde også muligheten til å delta i en åpen forlengelsesstudie i opptil 140 uker (Studie 3002). Omtrent halvparten av deltakerne i forlengelsesstudien hadde deltatt i Studie 3001 (64/126, 50,8 %), noe som bidro til likhetene mellom studiepopulasjonene.

Studie 3001:

Subkutane doser med 60 IU/kg eller 40 IU/kg Berinert to ganger ukentlig resulterte i signifikant forskjell i tidsnormalisert antall HAE-anfall (anfallsrate) i forhold til placebo (Tabell 1). Tidsnormalisert antall HAE-anfall hos deltakere som fikk 60 IU/kg var 0,52 anfall per måned sammenlignet med 4,03 anfall per måned i perioden de fikk placebo ($p < 0,001$). Tidsnormalisert antall HAE-anfall hos deltakere som fikk 40 IU/kg var 1,19 anfall per måned sammenlignet med 3,61 anfall per måned i perioden de fikk placebo ($p < 0,001$).

Tabell 1. Tidsnormalisert antall HAE-anfall (antall/måned)

	60 IU/kg Behandlingssekvens (N = 45)		40 IU/kg Behandlingssekvens (N = 45)	
	PREPARAT	Placebo	PREPARAT	Placebo
n	43	42	43	44
Gjennomsnitt (SD)	0,5 (0,8)	4,0 (2,3)	1,2 (2,3)	3,6 (2,1)
Min., Maks.	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 gj.snitt (SE)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
95 % KI for LS gj.snitt*	(0,0, 1,0)	(3,5, 4,6)	(0,5, 1,9)	(3, 4,3)
Behandlingsforskjell (mellom deltakere)	60 IU/kg – Placebo		40 IU/kg – Placebo	
LS gj.snitt* (95 % KI)	-3,5 (-4,2, -2,8)		-2,4 (-3,4, -1,5)	
p-verdi*	< 0,001		< 0,001	

KI = konfidensintervall; HAE = arvet angioødem; N = antall randomiserte personer; n = antall personer med data; LS = Minste kvadrater.

* Fra en blandet modell.

Median (25., 75. persentil) prosentvis reduksjon i tidsnormalisert antall HAE-anfall i forhold til placebo var 95 % (79, 100) på 60 IU/kg og 89 % (70, 100) på 40 IU/kg Berinert blant deltakere som hadde evaluerbare data i begge behandlingsperiodene.

Prosentandelen respondere (95 % KI) som hadde ≥ 50 % reduksjon i tidsnormalisert antall HAE-anfall på Berinert i forhold til placebo var 83 % (73 %, 90 %). Nitti prosent (90 %) av de som fikk 60 IU/kg responderte på behandlingen og 76 % av de som fikk 40 IU/kg responderte på behandlingen.

Syttien prosent (71 %) av deltakerne som fikk 60 IU/kg og 53 % av deltakerne som fikk 40 IU/kg hadde ≥ 1 HAE-anfall per 4-ukersperiode med placebo og < 1 HAE-anfall per 4-ukersperiode med Berinert.

Totalt 40 % av de som fikk 60 IU/kg og 38 % av de som fikk 40 IU/kg var anfallsfrie, og median rate for HAE-anfall per måned var 0,3 på begge dosene.

Berinert resulterte i en signifikant forskjell i tidsnormalisert antall anvendelser av tilleggsmedisin (rate for anvendelse av tilleggsmedisin) i forhold til placebo. En dose med 60 IU/kg resulterte i en

gjennomsnittlig rate av tilleggsmedisin på 0,3 anvendelser per måned sammenlignet med 3,9 anvendelser per måned på placebo. En dose med 40 IU/kg resulterte i en gjennomsnittlig rate av tilleggsmedisin på 1,1 anvendelser per måned sammenlignet med 5,6 anvendelser per måned på placebo.

Studie 3002:

Langsiktig sikkerhet og effekt ved bruk av Berinert til standard profylakse for å forebygge HAE-anfall ble demonstrert i en åpen, randomisert parallellgruppestudie. Studien evaluerte 126 voksne og barn med symptomatisk HAE type I eller II og inkluderte 64 pasienter fra Studie 3001 og 62 pasienter som ikke kom fra Studie 3001. Median (område) alder på studiedeltakerne var 41,0 (8–72) år. Pasienter med en månedlig anfallsrate på 4,3 på 3 måneder før inklusjon i studien ble inkludert og behandlet i gjennomsnittlig 1,5 år. 44 pasienter (34,9 %) hadde mer enn 2 års eksponering. Gjennomsnittlig steady-state C1-INH funksjonsaktivitet økte til 52,0 % ved bruk av 40 IU/kg og til 66,6 % ved bruk av 60 IU/kg. Forekomst av bivirkninger var lav og tilsvarende for begge dosegruppene (henholdsvis 11,3 og 8,5 hendelser per pasientår for 40 IU/kg og 60 IU/kg). Gjennomsnittlig (SD) tidsnormalisert antall HAE-anfall var 0,45 (0,737) anfall per måned for 40 IU og 0,45 (0,858) anfall per måned for 60 IU.

Prosentandelen respondere (95 % KI) som hadde ≥ 50 % reduksjon i tidsnormalisert antall HAE-anfall på Berinert i forhold til tidsnormalisert antall HAE-anfall brukt til å kvalifisere til deltakelse i Studie 3002 var 93,5 % (84,6 %, 97,5 %) i gruppen som fikk 40 IU/kg og 91,7 % (81,9 %, 96,4 %) i gruppen som fikk 60 IU/kg.

Prosentandelen deltakere som hadde en tidsnormalisert hyppighet av HAE-anfall på < 1 HAE-anfall per 4-ukersperiode, var 79,4 % for 40 IU/kg og 85,7 % for 60 IU/kg.

Prosentandelen deltakere som ikke hadde HAE-anfall var 34,9 % for de som fikk 40 IU/kg og 44,4 % for de som fikk 60 IU/kg (gjennom hele studien med den maksimale eksponeringsvarigheten på $> 2,5$ år). Av 23 pasienter som fikk 60 IU/kg i mer enn 2 år var 19 (83 %) uten anfall i måned 25 til 30 av behandlingen.

Gjennomsnittlig tidsnormalisert antall anvendelser av tilleggsmedisin var 0,26 (0,572) anvendelser per måned for gruppen som fikk 40 IU/kg og 0,31 (0,804) anvendelser for gruppen som fikk 60 IU/kg.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Berinert ble evaluert i en undergruppe med 11 pasienter i alderen 8 til < 17 år, i den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte overkrysningsstudien for standard profylakse (Studie 3001) og den randomiserte, åpne, aktive behandlingskontrollerte studien (Studie 3002). Resultatene fra analysen av undergruppen samsvarte med de overordnede studieresultatene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetiske egenskaper (PK) for subkutan Berinert er hovedsakelig beskrevet ved bruk av sammenslått data fra 3 kliniske studier hos friske personer og HAE-pasienter.

Absorpsjon

Etter subkutan dosering to ganger i uken er Berinert sakte absorbert, med en median (95 % KI) tid til maks konsentrasjon (t_{max}) på ca. 59 timer (23, 134 timer). Basert på en median (95 % KI) tilsynelatende plasmahalveringstid på 69 timer (24, 250 timer), er steady state for C1-hemmer forventet innen 3 uker av dosering. Et gjennomsnittlig (95 % KI) steady state bunnkonsentrasjon av funksjonell C1-hemmer på 48 % (25,1 102 %) er forventet etter subkutan administrering to ganger i uken med 60 IU/kg Berinert. Gjennomsnittlig (95 % KI) relativ biotilgjengelighet (F) til Berinert etter subkutan administrering var estimert til ca. 43 % (35,2, 50,2 %).

Distribusjon og eliminasjon

Populasjonsgjennomsnittet (95 % KI) av clearance og tilsynelatende distribusjonsvolum av Berinert ble estimert til ca. 83 ml/time (72,7, 94,2 ml/time) og 4,33 l (3,5 l, 5,15 l). Clearance av C1-hemmer

ble funnet å være positivt korrelerende med total kroppsvekt. Steady state av farmakokinetikk til subkutan Berinert ble funnet å være uavhengig av dose mellom 20-80 IU/kg hos HAE-personer.

Studier har ikke blitt utført for å evaluere farmakokinetikk av C1-hemmer hos spesifikke pasientpopulasjoner stratifisert av kjønn, rase, alder, eller tilstedeværelse av nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Populasjonsanalysen som evaluerte alder (8 til 72 år) ble funnet å ikke påvirke farmakokinetikken til C1-hemmer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data etter intravenøs og/eller subkutan administrering indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkel eller gjentatt dosering, lokal toleranse og trombogenisitet.

Ingen undersøkelser av karsinogenitet og reproduksjonstoksikologi har blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pulver:

Glysin

Natriumklorid

Natriumsitrat

Oppløsningsvæske:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler eller væsker, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

36 måneder

Etter rekonstituering har fysikalsk-kjemisk stabilitet vært demonstrert for 48 timer ved romtemperatur (maks 30 °C). Fra et mikrobiologisk synspunkt og fordi Berinert ikke inneholder konserveringsmidler, bør rekonstituert legemiddel benyttes umiddelbart. Hvis det imidlertid ikke administreres umiddelbart, skal oppbevaring ved romtemperatur ikke overskride 8 timer. Det rekonstituerte produktet skal kun oppbevares i **hetteglasset**.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Indre emballasje:

Berinert 2000 IU: Pulver (2000 IU) i et hetteglass (type II glass), med propp (bromobutylgummi), blå forsegling (aluminium) og grå avtrekkbar hette (plast).

4 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med propp (klorobutyl- eller bromobutylgummi), blå forseglings (aluminium) og grå avtrekkbar hette (plast).
 Berinert 3000 IU: Pulver (3000 IU) i et hetteglass (type II glass), med propp (bromobutylgummi), blå forseglings (aluminium) og sitronfarget avtrekkbar hette (plast).
 5,6 ml oppløsningsvæske i et hetteglass (type I glass) med propp (klorobutyl- eller bromobutylgummi), blå forseglings (aluminium) og limefarget avtrekkbar hette (plast).

Pakninger:

Eske som inneholder:

1 hetteglass med pulver

1 hetteglass med oppløsningsvæske (Berinert 2000: 4 ml, Berinert 3000: 5,6 ml)

1 overføringssett med filter 20/20

Tilbehør for administrering (indre emballasje):

1 engangssprøyte (Berinert 2000: 5 ml, Berinert 3000: 10 ml)

1 hypodermisk nål

1 subkutan injeksjonssett

2 spritservietter

1 plaster.

Multipakninger med 5 x 2000 IU og 20 x 2000 IU.

Multipakninger med 5 x 3000 IU og 20 x 3000 IU.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

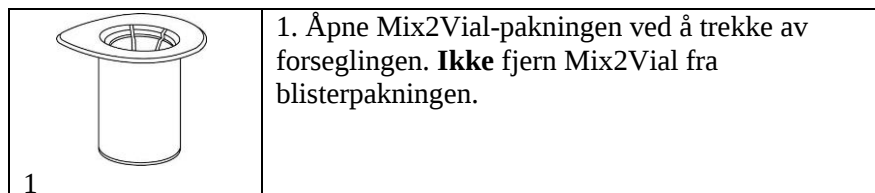
Administrasjonsmåte

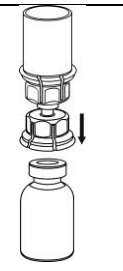
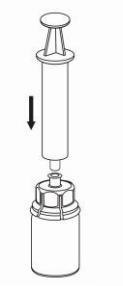
Generelle anbefalinger

- Den rekonstituerte oppløsningen for Berinert skal være fargeløs og klar til svakt opaliserende.
- Etter filtrering eller opptrekk (se under), bør oppløsningen kontrolleres visuelt for små partikler eller misfarging før administrering.
- Bruk ikke oppløsninger som er blakket eller som har partikler/bunnfall.
- Rekonstituering og opptrekk skal foregå under aseptiske forhold. Bruk sprøyten som følger med produktet.

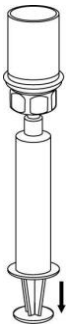
Rekonstituering

Oppløsningsvæsken skal ha romtemperatur. Beskyttelseshettene fra hetteglassene med pulver og oppløsningsvæske skal være fjernet og proppene vasket med en antiseptisk oppløsning og lufttørket før pakningen med Mix2Vial åpnes.



 2	2. Plasser hetteglasset med oppløsningsvæsken på en jevn og ren overflate og hold det godt fast. Ta pakningen med Mix2Vial inni og press spissen på den blå adapterdelen rett ned gjennom proppen på hetteglasset med oppløsningsvæske.
 3	3. Fjern forsiktig blisterpakningen fra Mix2Vial-settet ved å holde på kanten og trekk rett opp. Sørg for at du kun tar bort emballasjen og ikke Mix2Vial-settet.
 4	4. Plasser hetteglasset med pulver trygt på en jevn og fast overflate. Snu hetteglasset med oppløsningsvæsken med Mix2Vial-settet festet på opp ned, og press spissen på den gjennomsiktige adapterdelen rett ned gjennom proppen til hetteglasset med pulver. Oppløsningsvæsken vil automatisk overføres til pulverhetteglasset.
 5	5. Med en hånd rundt pulverdelen av Mix2Vial-settet og den andre hånden rundt oppløsningsvæskedelen, skru settet forsiktig mot klokken fra hverandre til to deler. Kast oppløsningsvæskens hetteglass med det blå Mix2Vial adapterdelen festet på.
 6	6. Roter forsiktig pulverhetteglasset med den gjennomsiktige adapterdelen festet, inntil alt pulveret er helt oppløst. Må ikke rystes.
 7	7. Trekk luft inn i en tom, steril sprøyte. Bruk sprøyten som følger med produktet. Mens pulverhetteglasset står loddrett kopler du sprøyten til Mix2Vial-settets luer-lock ved å skru med klokken. Press luft inn i pulverhetteglasset.

Opptrekk og applikasjon

	8. Mens sprøytestemplet holdes nede snur du systemet opp ned og trekker oppløsningen inn i sprøyten ved å trekke stempelet sakte ut.
	9. Når oppløsningen er overført til sprøyten tar du et godt tak i sprøytesylindren (hold sprøyten med stempelet nedover) og kopler det gjennomsiktige Mix2Vial-adapterdelen fra sprøyten ved å skru mot klokken retning.

Applikasjon

Produktet kan administreres ved å bruke en hypodermisk nål eller et subkutan injeksjonssett.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Berinert 2000 IE: 17-11536
Berinert 3000 IE: 17-11537

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. august 2018 / 23. desember 2019

10. OPPDATERINGSDATO

18.01.2022