

23. december 2021

PRODUKTRESUMÉ

for

Berinert, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning 2000 IE og 3000 IE

0. D.SP.NR.
26200

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Berinert

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Aktivt stof: human C1-esteraseinhibitor (fra humant plasma), subkutan (s.c.)

Berinert 2000 IE indeholder 2000 IE per hætteglas.

Berinert 3000 IE indeholder 3000 IE per hætteglas.

Styrken af humane C1-esteraseinhibitorer udtrykkes i internationale enheder (IE), som er relateret til den gældende WHO-standard for præparater med C1-esteraseinhibitor.

Berinert 2000 IE indeholder 500 IE/ml human C1-esteraseinhibitor efter opløsning med 4 ml vand til injektionsvæsker.

Berinert 3000 IE indeholder 500 IE/ml human C1-esteraseinhibitor efter opløsning med 6 ml vand til injektionsvæsker.

Den færdige opløsning af Berinert har et totalindhold af protein på 65 mg/ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Natrium op til 486 mg (cirka 21 mmol) per 100 ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

Hvidt pulver.

Klar, farveløs solvens.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Berinert til subkutan injektion er indiceret til profylakse af tilbagevendende anfald af arvet angioødem (HAE) hos unge og voksne patienter med mangel på C1-esterase-inhibitor.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Berinert er beregnet til selvadministration via subkutan injektion. Patienten eller dennes omsorgsperson skal oplæres i administration af Berinert efter behov.

Dosering

Den anbefalede dosis af Berinert s.c. er 60 IE/kg legemsvægt to gange om ugen (hver 3.-4. dag).

Pædiatrisk population

Doseringen hos unge er den samme som hos voksne.

Administration

Kun subkutan anvendelse.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

Det anbefalede sted til subkutan injektion af Berinert er abdominalområdet. I de kliniske studier blev Berinert injiceret på et enkelt sted.

Det rekonstituerede præparat skal administreres via subkutan injektion ved en hastighed, som patienten tolererer.

4.3 Kontraindikationer

Personer, der har oplevet livstruende overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, over for C1-INH-præparater eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Overfølsomhedsreaktioner

Hvis der opstår en svær allergisk reaktion, skal behandlingen med Berinert omgående seponeres (dvs. injektionen stoppes), og der skal indledes passende behandling.

I tilfælde af et akut HAE-anfald skal der iværksættes individuelt tilpasset behandling.

Tromboemboliske hændelser

Der er set trombose i forbindelse med brug af høje intravenøse doser af C1-INH til profylakse eller behandling af kapillær lækage-syndrom før, under eller efter hjertekirurgi under ekstrakorporel cirkulation (ikke-godkendt indikation og dosis). Ved brug af de

anbefalede subkutane doser er der ikke blevet konstateret nogen årsagsmæssig sammenhæng mellem tromboemboliske hændelser og C1-INH.

Virussikkerhed

Standardmetoder til forebyggelse af infektioner, der skyldes brug af lægemidler tilberedt ud fra humant blod eller plasma, omfatter udvælgelse af donorer, screening af enkeltdonationer og plasmapools for specifikke markører for infektion samt inklusion af effektive produktionstrin til inaktivering/fjernelse af vira. Til trods for dette kan muligheden for at overføre infektiøse stoffer ikke helt udelukkes ved administration af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma. Dette gælder også ukendte eller nyopdagede vira og andre patogener.

Forholdsreglerne anses for at være effektive over for indkapslede vira som humant immundefektvirus (HIV), hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV) og for uindkapslede vira HAV og parvovirus B19.

Passende vaccination (hepatitis A og B) bør generelt overvejes for patienter, der løbende/gentagne gange behandles med præparater, der stammer fra humant plasma.

Berinert 2000 IE indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Berinert 3000 IE indeholder op til 29 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 1,5 % af den WHO-anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der er begrænsede data, som tyder på, at der ikke er nogen øget risiko ved brug af præparater med human CI-esteraseinhibitor hos gravide kvinder. Human C1-esteraseinhibitor er en fysiologisk bestanddel af humant plasma. Der er ikke udført dyreforsøg til undersøgelse af reproduktions- og udviklingstoksicitet med Berinert. Der forventes ingen skadelig virkning på fertiliteten eller den præ- og postnatale udvikling hos mennesker.

I tre studier, som omfattede 344 patienter, blev der indhentet data fra 36 kvinder (50 graviditeter), og behandlingen med C1-INH var ikke forbundet med nogen bivirkninger før, under eller efter graviditeten, og kvinderne fødte sunde børn.

Amning

Der er ingen oplysninger om udskillelsen af Berinert i human mælk, virkningen på det ammede spædbarn eller virkningen på mælkeproduktionen. De udviklings- og helbredsmæssige fordele ved amning bør tages i betragtning i forhold til moderens kliniske behov for Berinert og de potentielle bivirkninger hos det ammede spædbarn som følge af Berinert eller som følge af moderens underliggende sygdom.

Fertilitet

Human C1-esteraseinhibitor er en fysiologisk bestanddel af humant plasma. Der er ikke udført dyreforsøg til undersøgelse af reproduktions- og udviklingstoksicitet med Berinert.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Berinert påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger er baseret på fase 3-studiet 3001 med patienter (n=86) med HAE, der fik Berinert subkutant. Egnede patienter kunne også deltage i et ublindet forlængelsesstudie (studie 3002) i op til 140 uger (n=126). Hyppigheden af bivirkninger er baseret på hændelser relateret til Berinert. Den er estimeret på et per-patient-grundlag og kategoriseret som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Systemorganklasser i henhold til MedDRA	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Nasofaryngitis	Meget almindelig
Immunsystemet	Overfølsomhed (overfølsomhed, pruritus, udslæt og urticaria)	Almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed	Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Reaktioner på injektionsstedet ^a	Meget almindelig
^a blå mærker på injektionsstedet, kulde på injektionsstedet, udflåd på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet, hæmatom på injektionsstedet, hæmoragi på injektionsstedet, induration på injektionsstedet, ødem på injektionsstedet, smerte på injektionsstedet, kløe på injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet, ar på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, urticaria på injektionsstedet, varme på injektionsstedet.		

Pædiatrisk population

Berinerts sikkerhedsprofil blev vurderet i en undergruppe med elleve patienter i alderen 8 til < 17 år i begge studier (studie 3001, studie 3002) og var i overensstemmelse med de overordnede sikkerhedsresultater.

Andre særlige populationer

Geriatrisk population

Berinerts sikkerhedsprofil blev vurderet i en undergruppe med ti patienter i alderen 65 til 72 år i begge studier (studie 3001, studie 3002) og var i overensstemmelse med de overordnede sikkerhedsresultater

Sikkerhed vedrørende overførsel af infektiøse stoffer, se pkt. 4.4.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. Doser svarende til op til 117 IE/kg s.c. er blevet administreret to gange om ugen i et klinisk studie med faste doser og var veltolererede.

4.10 Udlevering

BEGR - kun til sygehuse

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: B 06 AC 01. C1-inhibitor, fra plasma.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

En C1-esteraseinhibitor er et plasmaglykoprotein med en molekylvægt på 105 kD og 40 % kulhydrat. Koncentrationen i humant plasma ligger i området 240 mg/l. Ud over at forekomme i humant plasma findes C1-esteraseinhibitor også i moderkagen, leverceller, monocytter og blodplader.

C1-esteraseinhibitor tilhører serpingruppen (serin-proteasehæmmere) i humant plasma i lighed med andre proteiner såsom antitrombin III, α -2-antiplasmin, α -1-antitrypsin og andre.

Virkningsmekanisme

Under fysiologiske betingelser blokerer C1-esteraseinhibitoren komplementsystemets sædvanlige mekanisme ved at inaktivere de enzymatiske aktive komponenter C1s og C1r. Det aktive enzym danner et kompleks med inhibitoren i et støkiometrisk forhold på 1:1.

Desuden udgør C1-esteraseinhibitoren den vigtigste hæmmer i kontaktaktiveringen af koagulation ved at hæmme faktor XIIa og dennes fragmenter. Endvidere fungerer det ligesom α -2-makroglobulin som den væsentligste hæmmer af plasma-kallikrein.

Den terapeutiske virkning af Berinert mod arvet angioødem induceres ved substitution af den manglende C1-esteraseinhibitoraktivitet.

Klinisk virkning og sikkerhed

Berinerts virkning og sikkerhed ved rutinemæssig profylakse til forebyggelse af HAE-anfald blev påvist i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med overkrydsningsdesign (studie 3001). I studiet blev 90 voksne og unge forsøgsparticipanter med symptomatisk HAE af type I eller II vurderet. Forsøgsparticipanternes

medianalder (interval) var 40 (12 til 72) år; 60 forsøgsdeltagere var kvinder, og 30 forsøgsdeltagere var mænd. Forsøgsdeltagerne blev randomiseret til at få enten 60 IE/kg eller 40 IE/kg Berinert i den første 16-ugers behandlingsperiode og placebo i den anden 16-ugers behandlingsperiode. Patienterne administrerede selv Berinert eller placebo subkutant 2 gange om ugen. Virkningen blev vurderet i de sidste 14 uger af hver behandlingsperiode. Egnede patienter kunne også deltage i et ublindet forlængelsesstudie i op til 140 uger (studie 3002). Cirka halvdelen af de forsøgsdeltagere, der blev inkluderet i forlængelsesstudiet, deltog i studie 3001 (64/126; 50,8 %), hvilket bidrog til lighederne mellem studiepopulationerne.

Studie 3001:

To ugentlige subkutane doser på enten 60 IE/kg eller 40 IE/kg Berinert resulterede i en signifikant forskel i det tidsnormaliserede antal HAE-anfald (anfaldsfrekvensen) i forhold til placebo (tabel 1). Det tidsnormaliserede antal HAE-anfald hos de forsøgsdeltagere, der fik dosen på 60 IE/kg, var 0,52 anfald pr. måned sammenlignet med 4,03 anfald pr. måned, når de fik placebo ($p < 0,001$). Det tidsnormaliserede antal HAE-anfald hos de forsøgsdeltagere, der fik dosen på 40 IE/kg, var 1,19 anfald pr. måned sammenlignet med 3,61 anfald pr. måned, når de fik placebo ($p < 0,001$).

Tabel 1. Tidsnormaliseret antal HAE-anfald (antal/måned)

	60 IE/kg Behandlingssekvenser (N = 45)		40 IE/kg Behandlingssekvenser (N = 45)	
	PRODUKT	Placebo	PRODUKT	Placebo
n	43	42	43	44
Gennemsnit (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-gennemsnit (SE)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
95 % CI for LS-gennemsnit*	(0,0; 1,0)	(3,5; 4,6)	(0,5; 1,9)	(3; 4,3)
Behandlingsforskel (intraindividuel)	60 IE/kg – Placebo		40 IE/kg – Placebo	
LS-gennemsnit* (95% CI)	-3,5 (-4,2; -2,8)		-2,4 (-3,4; -1,5)	
p-værdi*	< 0,001		< 0,001	

CI = konfidensinterval; HAE = arveligt angioødem; N = antal randomiserede patienter; n = antal forsøgsdeltagere med data; LS = Mindste kvadraters metode.

* Fra en blandet model.

Den mediane (25. percentil; 75. percentil) procentvise reduktion i det tidsnormaliserede antal HAE-anfald i forhold til placebo var 95 % (79; 100) med 60 IE/kg Berinert og 89 % (70; 100) med 40 IE/kg Berinert hos forsøgsdeltagere med evaluerbare data i begge behandlingsperioder.

Procentdelen af respondenter (95 % CI) med en reduktion på ≥ 50 % i det tidsnormaliserede antal HAE-anfald med Berinert i forhold til placebo var 83 % (73 %; 90 %). Halvfems procent (90 %) af de forsøgsdeltagere, der fik 60 IE/kg, responderede på behandlingen, og 76 % af de forsøgsdeltagere, der fik 40 IE/kg, responderede på behandlingen.

Enoghalvfjerds procent (71 %) af de forsøgsdeltagere, der fik 60 IE/kg, og 53 % af de forsøgsdeltagere, der fik 40 IE/kg, havde ≥ 1 HAE-anfald pr. 4-ugers placeboperiode og < 1 HAE-anfald pr. 4-ugers Berinert-periode.

I alt var 40 % af de forsøgsdeltagere, der fik 60 IE/kg, og 38 % af de forsøgsdeltagere, der fik 40 IE/kg, uden anfald, og den mediane HAE-anfaldfrekvens pr. måned var 0,3 med begge doser.

Berinert resulterede i en signifikant forskel i det tidsnormaliserede antal anvendelser af nødmedicin (nødmedicinsfrekvens) i forhold til placebo. En dosis på 60 IE/kg resulterede i en gennemsnitlige nødmedicinsfrekvens på 0,3 anvendelser pr. måned, sammenlignet med 3,9 anvendelser pr. måned med placebo. En dosis på 40 IE/kg resulterede i en gennemsnitlig nødmedicinsfrekvens på 1,1 anvendelser pr. måned sammenlignet med 5,6 anvendelser pr. måned med placebo.

Studie 3002:

Berinerts langsigtede sikkerhed og virkning ved rutinemæssig profylakse til forebyggelse af HAE-anfald blev påvist i et ublindt, randomiseret studie med parallelgrupper. I studiet blev der evalueret 126 voksne og pædiatriske forsøgsdeltagere med symptomatisk HAE af type I eller II, heraf 64 patienter, som kom fra studie 3001, og 62 patienter, som ikke havde deltaget i studie 3001. Forsøgsdeltagernes medianalder (interval) var 41,0 (8-72) år. Patienter med en månedlig anfaldsfrekvens på 4,3 i de 3 måneder op til studiet blev inkluderet og behandlet i gennemsnitligt 1,5 år; 44 patienter (34,9 %) fik eksponering i mere end 2 år. Den gennemsnitlige funktionelle aktivitet med C1-INH ved steady state steg til 52,0 % med 40 IE/kg og til 66,6 % med 60 IE/kg. Incidensen af bivirkninger var lav og ensartet i begge dosisgrupper (11,3 og 8,5 hændelser pr. patientår med henholdsvis 40 IE/kg og 60 IE/kg). Det gennemsnitlige (SD) tidsnormaliserede antal HAE-anfald var 0,45 (0,737) anfald pr. måned med 40 IE og 0,45 (0,858) anfald pr. måned med 60 IE.

Procentdelen af respondenter (95 % CI) med en reduktion på ≥ 50 % i tidsnormaliseret antal HAE-anfald med Berinert i forhold til tidsnormaliseret antal HAE-anfald ved kvalificeringen til deltagelse i studie 3002 var 93,5 % (84,6 %; 97,5 %) i den behandlingsgruppe, der fik 40 IE/kg, og 91,7 % (81,9 %; 96,4 %) i den behandlingsgruppe, der fik 60 IE/kg.

Procentdelen af forsøgsdeltagere med en tidsnormaliseret HAE-anfaldfrekvens < 1 HAE-anfald pr. 4-ugers periode var 79,4 % med 40 IE/kg og 85,7 % med 60 IE/kg.

Procentdelen af forsøgsdeltagere uden HAE-anfald var 34,9 % med 40 IE/kg og 44,4 % med 60 IE/kg (igennem hele studiet med en maksimal eksponeringsvarighed $> 2,5$ år). Ud af 23 patienter, der fik 60 IE/kg i mere end 2 år, var 19 (83 %) uden anfald i behandlingsmåneden 25 til 30.

Det gennemsnitlige, tidsnormaliserede antal anvendelser af nødmedicin var 0,26 (0,572) anvendelser pr. måned med 40 IE/kg og 0,31 (0,804) pr. måned med 60 IE/kg.

Pædiatrisk population

Berinerts sikkerhed og virkning blev evalueret i en undergruppe med 11 patienter i alderen 8 til < 17 år i det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede overkrydsningsstudie med rutinemæssig profylakse (studie 3001) og det randomiserede,

ublindede, aktivkontrollerede studie (studie 3002). Resultaterne af undergruppeanalyserne efter alder var i overensstemmelse med de overordnede studieresultater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske karakteristika af subkutan Berinert er primært blevet beskrevet ved hjælp af populationsfarmakokinetiske metoder på samlede data fra 3 kliniske studier med raske frivillige og HAE-patienter.

Absorption

Efter subkutan administration to gange om ugen absorberes Berinert langsomt med en median (95% CI) tid til maksimal koncentration (t_{max}) på cirka 59 timer (23 til 134 timer). Baseret på en median (95% CI) tilsyneladende plasmahalveringstid på 69 timer (24 til 250 timer), kan der forventes steady-state af C1-INH i løbet af 3 uger med administration. Der forventes en gennemsnitlig (95% CI) steady-state-dalkoncentration af funktionel C1-INH på 48% (25,1 til 102%) efter subkutan administration af 60 IE/kg Berinert to gange om ugen. Den gennemsnitlige (95% CI) relative biotilgængelighed (F) af Berinert efter subkutan administration blev estimeret til at være ca. 43% (35,2 til 50,2%).

Fordeling og elimination

Den populationsgennemsnitlige (95% CI) clearance og tilsyneladende fordelingsvolumen af Berinert blev estimeret til at være hhv. cirka 83 ml/time (72,2 til 94,2 ml/time) og 4,33 l (3,5 l til 5,14 l). Clearance af C1-INH var positivt korreleret til total legemsvægt. Farmakokinetikken ved steady-state af subkutan Berinert var dosisafhængig i intervallet 20-80 IE/kg hos forsøgsdeltagerne med HAE.

Der er ikke udført studier til evaluering af farmakokinetikken af C1-INH i specifikke populationer stratificeret efter køn, race, alder eller tilstedeværelse af nedsat nyre- eller leverfunktion. Populationsanalysen med evaluering af alder (8-72 år) viste ingen indvirkning på farmakokinetikken af C1-INH.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data efter intravenøs og/eller subkutan administration viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter enkelte og gentagne doser, lokal tolerabilitet og trombogenicitet.

Der er ikke udført undersøgelser vedrørende karcinogenicitet og reproduktionstoksikologi.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver:

Glycin

Natriumchlorid

Natriumcitrat

Solvens:

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler eller fortyndingsmidler.

6.3 Opbevaringstid

36 måneder

Kemisk og fysisk stabilitet efter rekonstituering er dokumenteret i 48 timer ved stuetemperatur (maksimum 30 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal det rekonstituerede præparat bruges med det samme, da Berinert ikke indeholder konserveringsmiddel. Opbevaringstiden må ikke overstige 8 timer ved stuetemperatur, hvis præparatet ikke indgives med det samme. Det rekonstituerede lægemiddel må kun opbevares i **hætteglasset**.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Indre beholdere

Berinert 2000 IE: Pulver (2000 IE) i et hætteglas (type II-glas) med prop (bromobutylgummi), blå hætte (aluminium) og gråt flip-off-lukke (plast).

4 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med prop (chlorbutylgummi eller brombutylgummi), blå hætte (aluminium) og gråt flip-off-lukke (plast).

Berinert 3000 IE: Pulver (3000 IE) i et hætteglas (type II-glas) med prop (bromobutylgummi), blå hætte (aluminium) og citrongult flip-off-lukke (plast).

6 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med prop (chlorbutylgummi eller brombutylgummi), blå hætte (aluminium) og limegrønt flip-off-lukke (plast).

Pakninger:

Æske indeholdende:

1 hætteglas med pulver

1 hætteglas med solvens (Berinert 2000 IE: 4 ml, Berinert 3000 IE: 6 ml)

1 overføringssæt med filter 20/20

Tilbehør til administration (indre æske):

1 engangsprøjte (Berinert 2000 IE: 5 ml, Berinert 3000 IE: 10 ml)

1 hypodermisk kanyle

1 subkutan injektionssæt

2 spritservietter

1 plaster

Pakninger med 1×2000 IE og 1×3000 IE.

Multipakninger med 5×2000 IE og 20×2000 IE.

Multipakninger med 5×3000 IE og 20×3000 IE.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.




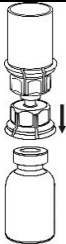
Administration

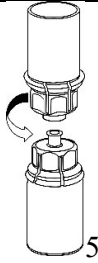

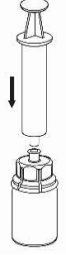
Generel vejledning

- Den rekonstituerede opløsning af Berinert skal være farveløs og klar til let opaliserende.
- Efter filtrering/fyldning af sprøjten (se nedenfor) skal det rekonstituerede præparat inspiceres visuelt for partikelindhold og misfarvning, før det indgives.
- Anvend ikke opløsninger, der er uklare eller indeholder bundfald.
- Fremstilling af opløsningen og fyldning af sprøjten skal ske under aseptiske forhold. Anvend den sprøjte, der udleveres sammen med lægemidlet.

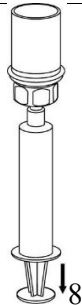

Fremstilling af opløsningen

Opvarm solvensen til stuetemperatur. Fjern plastlukkerne på hætteglassene med pulver og solvens. Rengør propperne udenpå med antiseptisk opløsning og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakken åbnes.

 1	1. Åbn Mix2Vial-pakken ved at trække forseglingen af. Fjern ikke Mix2Vial fra blisterpakken!
 2	2. Placer solvenshætteglasset på en plan, ren overflade, og hold fast i hætteglasset. Tag pakken med Mix2Vial-sættet, og tryk spidsen af den blå adapter-ende lige ned gennem solvenshætteglassets prop.
 3	3. Fjern forsigtigt emballagen fra Mix2Vial-sættet ved at holde i kanten og trække lodret opad. Sørg for kun at fjerne emballagen og ikke Mix2Vial-sættet.
 4	4. Placer hætteglasset med pulver på et plant og fast underlag. Vend hætteglasset med solvens med Mix2Vial-sættet monteret og tryk spidsen af det transparente mellemstykke lige ned gennem proppen på hætteglasset med pulver. Solvensen vil automatisk blive overført til hætteglasset med pulver.

 <p>5</p>	<p>5. Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med pulver er monteret, og med den anden hånd fat i den side af Mix2Vial-sættet, hvor hætteglasset med solvens er monteret, og skil sættet forsigtigt ad i to dele ved at skrue mod uret. Kassér solvenshætteglasset med det blå Mix2Vial-sæt monteret.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Vip forsigtigt hætteglasset med pulver med det transparente mellemstykke monteret, indtil pulveret er helt opløst. Hætteglasset må ikke rystes.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Træk luft ind i en tom steril sprøjte. Anvend den sprøjte, der udleveres sammen med lægemidlet. Monter sprøjten på Mix2Vial's Luer Lock-fatning ved at skrue med uret, mens hætteglasset med pulver stadig er stående. Sprøjt luft ind i hætteglasset.</p>

Fyldning af sprøjte og administration

 <p>8</p>	<p>8. Hold stemplet i bund og vend op og ned på hætteglasset (sammen med sæt og sprøjte). Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Nu er opløsningen blevet overført til sprøjten. Hold godt fast om sprøjten (hold sprøjten med stemplet nedad) og afmonter det transparente Mix2Vial-sættet fra sprøjten ved at skrue mod uret.</p>

Administration

Præparatet kan administreres ved brug af en hypodermisk kanyle eller et subkutant infusionskit.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

Repræsentant

CSL Behring AB
Berga Backe 2
182 17 Danderyd
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

Beriner 2000 IE: 59037
Beriner 3000 IE: 59038

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

20. februar 2009

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

23. december 2021