

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Berinert 500

500 j.m.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Berinert 1500

1500 j.m.

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Substancja czynna: ludzki inhibitor C1-esterazy (z ludzkiego osocza).

W jednej fiołce Berinert 500 znajduje się 500 j.m. inhibitora C1-esterazy.

W jednej fiołce Berinert 1500 znajduje się 1500 j.m. inhibitora C1-esterazy.

Aktywność ludzkiego inhibitora C1-esterazy jest wyrażona w jednostkach międzynarodowych (j.m.), które odnoszą się do aktualnych standardów WHO dotyczących produktów inhibitora C1-esterazy.

Po rekonstytucji w 10 ml wody do wstrzykiwań Berinert 500 zawiera 50 j.m./ml ludzkiego inhibitora C1-esterazy.

Po rekonstytucji w 3 ml wody do wstrzykiwań Berinert 1500 zawiera 500 j.m./ml ludzkiego inhibitora C1-esterazy.

Zawartość białka całkowitego w roztworze po rekonstytucji produktu 500 j.m. wynosi 6,5 mg/ml.

Zawartość białka całkowitego w roztworze po rekonstytucji produktu 1500 j.m. wynosi 65 mg/ml.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Sód do 486 mg (około 21 mmol) na 100 ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Berinert 500:

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.

Berinert 1500:

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały proszek.

Przeźroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wrodzony obrzęk naczynioruchowy typu I i II (hereditary angioedema – HAE).

Leczenie i przedzabiegowe zapobieganie stanom ostrym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno zostać rozpoczęte pod kontrolą lekarza doświadczonego w terapii niedoboru inhibitora C-1 esterazy.

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego:

20 j.m. na kilogram masy ciała (20 j.m./kg m.c.)

Przedzabiegowe zapobieganie wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego:

1000 j.m. na mniej niż 6 godzin przed zabiegiem medycznym, stomatologicznym lub chirurgicznym.

Dzieci i młodzież

Leczenie ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego:

20 j.m. na kilogram masy ciała (20 j.m./kg m.c.)

Przedzabiegowe zapobieganie wystąpieniu obrzęku naczynioruchowego:

15 do 30 j.m. na kilogram masy ciała (15-30 j.m./kg m.c.) na mniej niż 6 godzin przed zabiegiem medycznym, stomatologicznym lub chirurgicznym. Dawka powinna być dobrana z uwzględnieniem okoliczności klinicznych (np. typ zabiegu i ciężkość schorzenia).

Sposób podawania

Berinert musi być rekonstruowany zgodnie z informacją podaną w punkcie 6.6. Roztwór po rekonstrukcji:

- Berinert 500 powinien być bezbarwny i przezroczysty
- Berinert 1500 powinien być bezbarwny i przezroczysty do lekko opalizującego.

Roztwór powinien być podawany powoli we wstrzyknięciu dożylnym, Berinert 500 może być podany we wlewie (4 ml/min).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z potwierdzoną skłonnością do alergii należy profilaktycznie stosować leki antyhistaminowe i kortykosteroidy.

Jeżeli wystąpią objawy alergiczne lub reakcja anafilaktyczna, należy natychmiast zaprzestać podawania leku Berinert (tzn. przerwać wstrzyknięcie/infuzję) i rozpocząć odpowiednie leczenie. Postępowanie lecznicze zależy od rodzaju i stopnia nasilenia działań niepożądanych. Powinno zostać włączone leczenie przeciwwstrząsowe zgodne z aktualnymi standardami.

Pacjenci z obrzękiem krtani wymagają szczególnej obserwacji z zabezpieczeniem możliwości natychmiastowego intensywnego leczenia w szpitalu.

Użycie niezgodnie z zarejestrowanymi wskazaniem lub w leczeniu zespołu przeciekania włóscinkowego (Capillary Leak Syndrome, CLS) nie jest polecane (patrz także punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

Produkt leczniczy Berinert 500 zawiera 49 mg sodu na fiolkę co odpowiada 2.5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Berinert 1500 zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Leczenie domowe i samodzielne podawanie

Istnieją ograniczone dane dotyczące podawania tego produktu leczniczego w domu lub samodzielnego podawania.

Potencjalne ryzyko towarzyszące terapii domowej jest związane z samodzielnym podawaniem jak i radzeniem sobie z działaniami niepożądanymi, w szczególności z nadwrażliwością.

Decyzja odnośnie zastosowania terapii domowej dla indywidualnego pacjenta powinna być podjęta przez lekarza prowadzącego, który powinien zapewnić odpowiednie przeszkolenie pacjenta oraz weryfikację terapii domowej w odstępach czasu.

Bezpieczeństwo wirusowe

Standardowe postępowanie zabezpieczające przed przeniesieniem zakażeń poprzez podawanie produktów leczniczych otrzymywanych z krwi lub osocza ludzkiego obejmuje: selekcję dawców, badanie pojedynczych donacji i pul osocza na obecność markerów wirusów oraz zastosowanie skutecznych metod inaktywacji/usuwania wirusów podczas procesu wytwarzania. Pomimo tego, nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia czynników zakaźnych po podaniu produktu leczniczego pochodzącego z krwi lub osocza ludzkiego. To ryzyko dotyczy nieznanymi lub nowo odkrytymi wirusów i innych czynników zakaźnych.

Podjęte środki zabezpieczające są uważane za skuteczne w stosunku do otoczkowych wirusów takich jak: HIV, HBV, HCV oraz wirusów bezotoczkowych HAV i parwowirusa B 19.

U pacjentów regularnie lub wielokrotnie otrzymujących produkty pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć dodatkowo szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B.

Zdecydowanie zaleca się, aby przy każdorazowym podaniu pacjentowi produktu leczniczego Berinert odnotować nazwę i numer serii produktu leczniczego, aby móc powiązać pacjenta z daną serią leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieje ograniczona ilość danych stwierdzających brak zwiększonego ryzyka związanego ze stosowaniem Berinert u kobiet w ciąży. Berinert jest fizjologicznym składnikiem ludzkiego osocza. Z tego powodu nie przeprowadzono badań w kierunku toksyczności Berinert w okresie ciąży i rozwoju płodowego u zwierząt oraz nie należy spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych związanych z płodnością oraz rozwojem przed- i pourodzeniowym u ludzi. Dlatego też u kobiet w ciąży Berinert powinien być stosowany tylko w przypadku, jeśli istnieją ścisłe wskazania.

Karmienie piersią

Nie jest znany stopień przenikania Berinert do ludzkiego mleka, jednak zważywszy jego wysoką masę cząsteczkową prawdopodobieństwo wydzielania z mlekiem matki jest bardzo niskie. Jednakże karmienie piersią u kobiet cierpiących z powodu wrodzonego obrzęku naczyń ruchowego jest niewskazane. Biorąc pod uwagę zalety karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści wynikające z terapii Berinert dla matki należy rozważyć czy zalecić zaprzestanie karmienia piersią, czy zaprzestać terapii przy użyciu Berinert.

Płodność

Berinert jest fizjologicznym składnikiem ludzkiego osocza. W związku z tym nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu na reprodukcję i toksycznego wpływu na rozwój i nie oczekuje się niekorzystnego działania na płodność, rozwój płodu i noworodka u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Berinert nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W oparciu o doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu i naukowe piśmiennictwo podział reakcji ze względu na częstość występowania przedstawia się w sposób następujący:

bardzo często: $\geq 1/10$

często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$ (w tym zawarte są pojedyncze przypadki)

Działania niepożądane związane z zastosowaniem Berinert występują rzadko.

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia naczyniowe:				Rozwój zakrzepicy*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku:				Wzrost temperatury i/lub reakcje w miejscu wkłucia.	
Zaburzenia układu immunologicznego:				Reakcje alergiczne lub anafilaktyczne (np. tachykardia, hiper- lub hipotensja, zaczerwienienie, pokrzywka, duszność, bóle i zawroty głowy, nudności).	Wstrząs

* w próbach leczenia wysokimi dawkami Berinert w profilaktyce i terapii zespołu przeciekania włósczkowego (Capillary Leak Syndrome, CLS), przed, w czasie lub po operacji kardiochirurgicznej z użyciem krążenia pozaustrojowego (wskazanie i dawka niezarejestrowane), w pojedynczych przypadkach, zakończoną zgonem.

Możliwość przeniesienia czynników zakaźnych przedstawiono w punkcie 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadków przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: C1-inhibitor

ATC kod: B06AC01

Inhibitor C1-esterazy jest osoczną glikoproteiną o masie cząsteczkowej 105 kDa zawierającą 40% węglowodanów. Stężenie w ludzkim osoczu wynosi około 240 mg/l. Poza osoczem inhibitor C1-esterazy wykrywany jest także w łożysku, komórkach wątroby, monocytach i płytkach krwi.

Inhibitor C1-esterazy należy do ludzkiego osoczonego układu inhibitorów proteaz serynowych (serpin) i działa jak inne białka tej grupy, takie jak: antytrombina III, alpha-2-antyplazmina, alpha-1-antytrypsyna i inne.

W warunkach fizjologicznych inhibitor C1-esterazy blokuje klasyczną drogę układu dopełniacza poprzez inaktywację aktywnych enzymatycznie składników C1s i C1r. Aktywny enzym tworzy kompleks z inhibitorem w stechiometrycznym stosunku 1:1.

Poza tym inhibitor C1-esterazy stanowi najważniejszy inhibitor aktywatorów układu krzepnięcia poprzez hamowanie czynnika XIIa i jego fragmentów. Dodatkowo, oprócz alpha-2-makroglobuliny, jest głównym inhibitorem osoczowej kallikreiny.

Efekt leczniczy produktu Berinert we wrodzonym obrzęku naczynioruchowym polega na substytucji brakującej aktywności inhibitora C1-esterazy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt podawany jest drogą dożylną i natychmiast po podaniu osiąga w osoczu stężenie zależne od dawki leku.

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Berinert oceniano w dwóch badaniach.

Badanie I fazy zostało przeprowadzone u 15 zdrowych, dorosłych pacjentów i otrzymane dane farmakokinetyczne zostały użyte do oceny biodostępności produktu leczniczego Berinert 1500 i Berinert 500. Została wykazana porównywalna biodostępność obu dawek produktu leczniczego Berinert. Dla stężeń C_{max} i AUC_{0-last} antygeny C1-INH stosunek średniej geometrycznej (90% Cis) wynosił odpowiednio 1,02 (0,99; 1,04) oraz 1,02 (0,99; 1,05). Okres półtrwania został określony na podgrupie pacjentów z zastosowaniem bezprzedziałowej analizy farmakokinetycznej. Średni okres półtrwania dla Berinert 1500 oraz Berinert 500 wynosił odpowiednio 87,7 i 91,4 godziny.

Właściwości farmakokinetyczne były badane u pacjentów z wrodzonym obrzękiem naczynioruchowym (34 pacjentów > 18 lat, 6 pacjentów < 18 lat). Dotyczyły one 15 pacjentów leczonych profilaktycznie (z częstymi/ciężkimi atakami), a także 25 pacjentów z mniej częstymi/łagodnymi atakami i leczonymi „na żądanie”. Dane zostały uzyskane w przerwach pomiędzy atakami.

Średnia poprawy *in vivo* (*in vivo* recovery, IVR) wynosiła 86,7% (zakres: 54,0-254,1%), przy czym była nieznacznie wyższa u dzieci 98,2% (zakres: 69,2- 106,8%), w porównaniu z dorosłymi 82,5 % (zakres: 54,0-254,1%). U pacjentów z ciężkimi atakami, średnia IVR była jeszcze wyższa i wynosiła 101,4 % w porównaniu z grupą pacjentów z łagodnymi atakami choroby 75,8 % (zakres: 57,2-195,9%).

Średnia wzrostu aktywności wynosiła 2,3%/j.m./kg mc (zakres: 1,4- 6,9%/j.m./kg mc). Nie stwierdzono statystycznie znamienych różnic pomiędzy dziećmi i dorosłymi. U pacjentów, u których występowały ciężkie ataki obserwowano nieznacznie wyższy wzrost aktywności (2,9%/j.m./kg mc, zakres: 1,4-6,9%/j.m./kg mc), w porównaniu z grupą pacjentów z łagodnymi atakami (2,1%/j.m./kg mc, zakres: 1,5- 5,1 %/j.m./kg mc).

Maksymalne stężenie ludzkiego inhibitora C1-esterazy w osoczu uzyskiwano w ciągu 0,8 godziny po podaniu Berinert (bez istotnych różnic między poszczególnymi grupami pacjentów).

Średni okres półtrwania wynosił 36,1 godzin i był nieznacznie krótszy u dzieci w porównaniu z grupą dorosłych (32,9 vs. 36,1 godzin) oraz w grupie pacjentów z ciężkimi atakami w porównaniu z grupą pacjentów z łagodnymi atakami (30,9 vs. 37,0 godzin).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Berinert zawiera aktywny składnik ludzki inhibitor C1-esterazy. Otrzymywany jest on z ludzkiego osocza i działa jak endogenne składnik osocza. W badaniach na zwierzętach nie wykazano toksycznego działania ani po podaniu pojedynczej dawki Berinert u szczurów i myszy, ani po podaniu wielokrotnym dawki tego produktu szczurom.

Nie prowadzono na modelach zwierzęcych badań przedklinicznych dotyczących wpływu wielokrotnych podań leku na proces rozmnażania oraz działania nowotworowego, z uwagi na powstawanie przeciwciał do heterogennego ludzkiego białka.

Test *in vitro* Ouchterlony'ego i model *in vivo* PCA u świnek morskich nie wykazał dowodów na nowo powstające w Berinert determinanty antygenowe będące skutkiem pasteryzacji.

Badania zakrzepowości *In-vivo* przeprowadzono na królikach z zastosowaniem dawek produktu leczniczego Berinert do 800 j.m./kg. Zastosowaniu produktu leczniczego Berinert we wstrzyknięciach dożylnych, w dawkach do 800 j.m./kg nie towarzyszyło żadne ryzyko zakrzepicy.

Badania miejscowej tolerancji przeprowadzane na królikach wykazały dobrą tolerancję kliniczną, miejscową i histologiczną po podaniu dożylnym, podskórnym, dotętnicznym oraz domięśniowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Glicyna

Sodu chlorek

Sodu cytrynian

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

36 miesięcy

Po rekonstytucji stabilność fizyko-chemiczna Berinert 500 jest zachowana przez 48 godzin w temperaturze pokojowej (maks. 30°C). Dla Berinert 1500, stabilność fizyko-chemiczna jest zachowana przez 48 godzin w temperaturze pokojowej (maks. 25 °C). Z mikrobiologicznego punktu widzenia oraz z uwagi na to, że Berinert nie zawiera środków konserwujących, produkt po rekonstytucji powinien być zużyty natychmiast. Jeżeli produkt nie został natychmiast podany, czas przechowywania w temperaturze pokojowej nie może przekroczyć 8 godzin. Produkt leczniczy po rekonstytucji powinien być przechowywany wyłącznie w fiolce.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie

Berinert 500:

Proszek (500j.m.) w fiołce ze szkła typu II, zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej z aluminiowym kapslem w kolorze starego złota i limonkowym plastikowym wieczkiem typu *flip-off*.

Rozpuszczalnik (10 ml) w fiołce ze szkła typu I, zamkniętej korkiem z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej z niebieskim aluminiowym kapslem i niebieskim plastikowym wieczkiem typu *flip-off*.

Berinert 1500:

Proszek (1500j.m.) w fiołce ze szkła typu I, zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej z niebieskim aluminiowym kapslem i pomarańczowym plastikowym wieczkiem typu *flip-off*.

Rozpuszczalnik (3 ml) w fiołce ze szkła typu I, zamkniętej korkiem z gumy chlorobutyłowej lub bromobutyłowej z niebieskim aluminiowym kapslem i pomarańczowym plastikowym wieczkiem typu *flip-off*.

Dostępne opakowania:

Opakowanie zawiera:

1 fiołka z proszkiem

1 fiołka z rozpuszczalnikiem (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 3 ml)

1 system do transferu 20/20 z filtrem

Zestaw do podawania (opakowanie wewnętrzne)

1 strzykawka jednorazowego użytku o pojemności (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 5ml),

1 zestaw do wkłucia,

2 waciki nasączone alkoholem,

1 niejałowy plaster.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

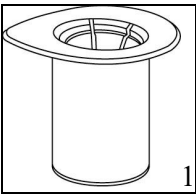
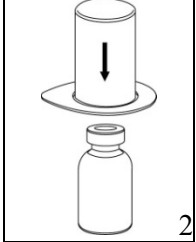
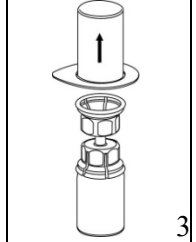
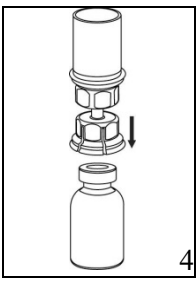
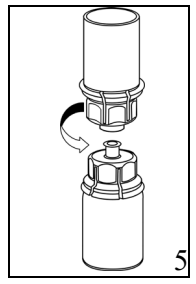
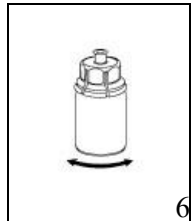
Sposób podawania

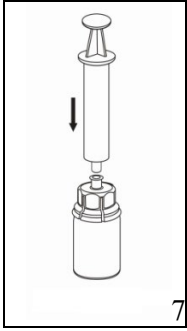
Wskazówki ogólne

- Roztwór produktu Berinert 500 powinien być bezbarwny lub przezroczysty.
- Roztwór produktu Berinert 1500 powinien być bezbarwny lub przezroczysty do lekko opalizującego.
- Po filtracji/opróżnieniu fiołki (patrz poniżej) produkt leczniczy po rekonstytucji przed podaniem powinien być poddany wizualnej ocenie; należy sprawdzić czy nie pojawiły się cząstki stałe i czy nie nastąpiła zmiana zabarwienia.
- Nie stosować mętnych roztworów i takich, które zawierają osad.
- Podczas rekonstytucji i opróżniania fiołki muszą być zachowane aseptyczne warunki. Należy używać strzykawkę dołączonej do produktu.

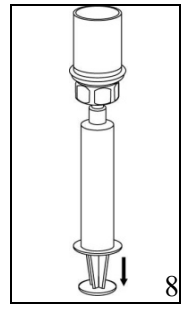
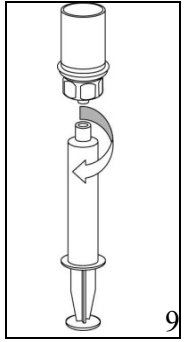
Rekonstytucja

Doprowadzić rozpuszczalnik do temperatury pokojowej. Zdjąć z fiolek zawierających proszek i rozpuszczalnik plastikowe wieczka i przemyć korki w miejscach wkłucia aseptycznym roztworem. Po wyschnięciu otworzyć zestaw zawierający Mix2Vial.

	<p>1. Otworzyć opakowanie zawierające Mix2Vial poprzez usunięcie wieczka. Nie wyjmować Mix2Vial z blistra.</p>
	<p>2. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na równej, czystej powierzchni i mocno przytrzymać. Nie wyjmując z blistra zestawu Mix2Vial nałożyć jego niebieską końcówkę z ostrzem na korek fiolki rozpuszczalnika i naciskając pienowo w dół przebić korek fiolki rozpuszczalnika.</p>
	<p>3. Przytrzymując krawędź zestawu Mix2Vial ostrożnie zdjąć blister pociągając go pienowo do góry. Należy zwrócić uwagę, aby zdjąć jedynie blister a nie cały zestaw Mix2Vial.</p>
	<p>4. Umieścić fiolkę z proszkiem na równej i twardej powierzchni. Odwrócić do góry dnem fiolkę z rozpuszczalnikiem i dołączonym do niej zestawem Mix2Vial i wbić w korek fiolki z proszkiem, ruchem pienowo w dół, ostrze przezroczystego końca. Rozpuszczalnik samoczynnie zostanie przeniesiony do fiolki z proszkiem.</p>
	<p>5. Jedną ręką chwycić część zestawu Mix2Vial w fiolce zawierającej obecnie roztwór, drugą zaś ręką przytrzymać część łącznika od strony fiolki po rozpuszczalniku i ostrożnie odkręcając oddzielić od siebie obie części łącznika. Usunąć fiolkę po rozpuszczalniku z przyczepionym do niej niebieskim końcem zestawu Mix2Vial.</p>
	<p>6. Fiolkę z doczepionym przezroczystym końcem zestawu Mix2Vial, zawierającą roztwór, łagodnie mieszać ruchem wirowym do całkowitego rozpuszczenia leku. Nie wstrząsać.</p>

	<p>7. Nabrać powietrza do pustej, jałowej strzykawki. Stosować strzykawkę dołączoną do produktu. Trzymając fiolkę z produktem leczniczym pionowo korkiem do góry, przyłączyć strzykawkę do połączenia Luer Lock zestawu Mix2Vial. Wstrzyknąć powietrze do fiołki z produktem.</p>
---	---

Pobieranie i sposób podawania

	<p>8. Przytrzymując tłok strzykawki odwrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i nabrać roztwór do strzykawki, powoli odciągając tłok.</p>
	<p>9. Po napełnieniu strzykawki roztworem, mocno uchwycić cylinder strzykawki (utrzymując strzykawkę tłokiem do dołu) odłączyć od niej przezroczysty koniec zestawu Mix2Vial.</p>

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER (-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

500 j.m. - pozwolenie nr: 15705
1500 j.m. - pozwolenie nr: 22352

9. DATA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

500 j.m. - Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.06.2009 r.
500 j.m. - Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.01.2014 r.

1500 j.m. - Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.03.2015 r.

1500 j.m. - Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.02.2020 r.

10. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Październik 2021