
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Berinert
500 UI
Polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione.

Berinert
1500 UI
Polvere e solvente per soluzione per iniezione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: Inibitore umano della C1-esterasi (da plasma umano)

Un flaconcino di Berinert da 500 U.I. contiene 500 UI per flaconcino.

Un flaconcino di Berinert 1500 U.I. contiene 1500 UI per flaconcino.

L'attività dell'inibitore umano della C1-esterasi è espressa in Unità Internazionali (UI), che sono correlate all'attuale Standard dell'OMS per i prodotti a base di inibitore della C1-esterasi.

Dopo ricostituzione con 10 mL di acqua per preparazioni iniettabili Berinert da 500 U.I. contiene 50 UI/mL di inibitore umano della C1-esterasi.

Dopo ricostituzione con 3 mL di acqua per preparazioni iniettabili Berinert da 1500 U.I. contiene 500 UI/mL di inibitore umano della C1-esterasi.

Il totale delle proteine contenute nella soluzione ricostituita da 500 UI è di 6,5 mg/mL.

Il totale delle proteine contenute nella soluzione ricostituita da 1500 UI è di 65 mg/mL.

Eccipienti con effetti noti:

Sodio fino a 486 mg (approssimativamente 21 mmol) per 100 mL di soluzione

Per la lista completa degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Berinert da 500 U.I.

Polvere e solvente per soluzione per iniezione/infusione.

Berinert da 1500 U.I.

Polvere e solvente per soluzione per iniezione.

Polvere bianca

Solvente incolore, limpido

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Angioedema ereditario di tipo I e II (HAE)

Trattamento e profilassi pre-intervento degli episodi acuti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento di deficit di inibitore della C1-esterasi.

Posologia

Adulti

Trattamento degli attacchi acuti di angioedema:

20 UI per chilogrammo di peso corporeo (20 UI/kg p.c.).

Profilassi pre-intervento degli attacchi di angioedema:

1000 UI meno di 6 ore prima di un intervento medico, dentale, o chirurgico.

Popolazione pediatrica

Trattamento degli attacchi acuti di angioedema:

20 UI per chilogrammo di peso corporeo (20 UI/kg p.c.).

Profilassi pre-intervento degli attacchi di angioedema:

Da 15 a 30 UI per chilogrammo di peso corporeo (15-30 UI/kg p.c.) meno di 6 ore prima di un intervento medico, dentale, o chirurgico. La dose deve essere scelta tenendo conto delle condizioni cliniche (ad esempio, tipo di procedura e gravità della malattia).

Metodo di somministrazione

Berinerit deve essere ricostituito seguendo le indicazioni riportate al paragrafo 6.6.

La soluzione ricostituita per:

- Berinerit da 500 U.I. deve essere limpida e incolore. La soluzione deve essere iniettata o infusa e.v. lentamente. Berinerit 500 può venire somministrato anche per infusione (4 ml/minuto).
- Berinerit da 1500 U.I. deve essere limpida e da incolore a leggermente opalescente. La soluzione deve essere iniettata o infusa e.v. lentamente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi dei componenti del prodotto elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

In pazienti con tendenza nota a reazioni allergiche, si devono somministrare profilatticamente antistaminici e corticosteroidi.

In caso di comparsa di reazioni allergiche o anafilattiche si deve immediatamente sospendere la somministrazione di Berinerit (ad es. interrompendo l'iniezione/infusione), ed intraprendere un adeguato trattamento terapeutico. Il trattamento terapeutico dipende dal tipo e dalla gravità dell'evento avverso. Si devono osservare gli attuali standard medici per il trattamento dello shock.

I pazienti con edema laringeo richiedono un controllo particolarmente attento con la pronta disponibilità di un trattamento d'emergenza.

Si sconsiglia l'uso di Berinert in indicazioni non approvate o nel trattamento della Capillary Leak Syndrome (CLS) – (vedere anche paragrafo “4.8 Effetti indesiderati”).

Berinert 500 UI contiene fino a 49 mg di sodio per flaconcino, equivalente al 2,5% della dose massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

Berinert 1500 UI contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente "senza sodio".

Trattamento domiciliare e auto-infusione

Ci sono pochi dati disponibili riguardanti il trattamento domiciliare e l'auto-infusione. Potenziali rischi associati al trattamento domiciliare sono correlati alla stessa somministrazione e alla gestione di reazioni avverse al farmaco, in particolare l'ipersensibilità.

La decisione di passare al trattamento domiciliare del singolo paziente deve essere presa dal medico curante che deve assicurare che venga impartito al paziente un adeguato addestramento alla tecnica dell'auto-infusione ed effettuare un regolare e periodico controllo delle modalità di utilizzo.

Sicurezza virale

Le procedure standard per prevenire infezioni che risultino dall'uso di prodotti derivati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle singole donazioni e dei pool di plasma per la presenza di specifici marcatori di infezione e l'adozione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/la rimozione dei virus. Ciò nonostante, quando vengono somministrati prodotti derivati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò vale anche per virus sconosciuti o emergenti e per altri patogeni.

I provvedimenti adottati sono considerati efficaci nei confronti di virus capsulati come HIV, HBV e HCV, e nei confronti del virus non capsulato HAV e del parvovirus B19.

E' da tenere in considerazione l'opportunità di un'appropriata vaccinazione (epatite A e B) per tutti quei pazienti che ricevono con regolarità/ripetutamente prodotti derivati da plasma umano.

Si raccomanda in modo particolare che, ogni qual volta si somministra Berinert ad un paziente venga registrato sia il nome che il numero di lotto del prodotto, in modo da mantenere un collegamento fra il nome del paziente e il numero del lotto del prodotto.

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazioni

Non sono stati condotti studi su possibili interazioni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

E' disponibile una limitata quantità di dati che indicano che non c'è un aumento del rischio con l'uso di Berinert in donne in gravidanza. Berinert è un componente fisiologico del plasma umano, pertanto non sono stati condotti studi sulla riproduzione e sulla tossicità nello sviluppo in animali e non sono attesi effetti collaterali, nell'uomo, sulla fertilità, e sullo sviluppo pre- e post-natale.

Pertanto Berinert deve essere usato in gravidanza solo se chiaramente indicato.

Allattamento

Non è noto se Berinert venga escretato nel latte materno, ma considerato il suo alto peso molecolare, è improbabile che Berinert venga trasferito nel latte materno. Tuttavia l'allattamento da parte di una donna sofferente di angioedema ereditario è discutibile. Occorre decidere se interrompere l'allattamento o la terapia con Berinert in considerazione del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Berinert è un componente fisiologico del plasma umano. Pertanto non sono stati effettuati studi in animali sulla riproduzione e la tossicità nello sviluppo e non sono attesi effetti avversi sulla fertilità e lo sviluppo pre e post-natale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Berinert non ha o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse, di seguito riportate, si basano sull'esperienza post-marketing e sulla letteratura scientifica. Per la frequenza sono state adottate le seguenti categorie standard:

Molto comune:	\geq	1/10
Comune:	da \geq 1/100 a	<1/10
Non comune:	da \geq 1/1.000 a	<1/100
Raro:	da \geq	1/10.000 a <1/1.000
Molto raro:	<	1/10.000 (inclusi casi singoli)

Gli effetti indesiderati con l'uso di Berinert sono rari.

Classificazione per organo	Molto Comune	Comune	Non Comune	Raro	Molto Raro
Patologie vascolari				Sviluppo di trombosi*	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Aumento della temperatura, reazioni nel punto di iniezione	
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di tipo allergico o anafilattico (es. Tachicardia, iper- o ipotensione, rossore, orticaria, dispnea, emicrania, vertigini, nausea)	Shock

* Nei tentativi di trattamento, con dosi elevate di Berinert per la profilassi o la terapia della Capillary Leak Syndrome (CLS); prima, durante o dopo interventi di cardiocirurgia con circolazione extracorporea (indicazione e dosaggio non approvati), in singoli casi con conseguenza fatale.

Per la sicurezza nei confronti della trasmissione di patogeni, vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa mediante il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: C1 inibitore, derivato dal plasma

Codice ATC: B06A C01

L'inibitore della C1-esterasi è una glicoproteina plasmatica con un peso molecolare di 105 KD ed una quota di carboidrati del 40%. La sua concentrazione nel plasma umano è di circa 240 mg/L. Oltre ad essere presente nel plasma umano, anche la placenta, le cellule epatiche, i monociti e le piastrine contengono inibitore della C1-esterasi.

L'inibitore della C1-esterasi appartiene al sistema degli inibitori della serin-proteasi (serpina) del plasma umano come altre proteine tipo antitrombina III, alfa-2-antiplasmina, alfa-1-antitripsina ed altre.

Fisiologicamente l'inibitore della C1-esterasi blocca la via classica del sistema del complemento inattivando le componenti enzimatiche attive del C1s e del C1r. L'enzima attivato forma un complesso con l'inibitore in un rapporto stechiometrico di 1:1.

L'inibitore della C1-esterasi rappresenta, inoltre, l'inibitore più importante dell'attivazione da contatto della coagulazione inibendo il fattore XIIa ed i suoi frammenti. Oltre a ciò, a fianco dell'alfa 2 macroglobulina, rappresenta il maggiore inibitore della callicreina plasmatica.

L'azione terapeutica di Berinert nell'angioedema ereditario è indotta dal ripristino dell'attività deficitaria dell'inibitore della C1-esterasi.

5.2 Proprietà Farmacocinetiche

Il prodotto deve essere somministrato per endovena ed è immediatamente disponibile nel plasma con una concentrazione plasmatica corrispondente alla dose infusa.

Le proprietà farmacocinetiche di Berinert sono state investigate attraverso due studi.

Uno studio di fase I condotto su 15 soggetti adulti sani ha fornito dei dati di farmacocinetica che sono stati utilizzati per valutare la biodisponibilità relativa di Berinert da 1500 U.I. e di

Berinert da 500 U.I.. È stata dimostrata una biodisponibilità comparabile per le due presentazioni. Per le concentrazioni di antigene del C1-inibitore i rapporti delle medie geometriche (90% CIs) della C_{max} e la AUC_{0-last} erano di 1,02 (0,99, 1,04) e 1,02 (0,99, 1,05) rispettivamente. L'emivita è stata stimata in un sottogruppo di soggetti utilizzando analisi farmacocinetiche non-compartimentali. L'emivita media di Berinert da 1500 U.I. e Berinert da 500 U.I. era di 87,7 ore e di 91,4 ore rispettivamente.

Le proprietà farmacocinetiche sono state investigate in pazienti con angioedema ereditario (34 pazienti > 18 anni, 6 pazienti < 18 anni). Questi includevano 15 pazienti in trattamento profilattico (con attacchi frequenti/severi) e 25 pazienti con attacchi meno frequenti/lievi e in trattamento "on demand". I dati sono stati generati durante l'intervallo tra un attacco e l'altro.

La mediana di recupero *in vivo* (IVR) è stata del 86,7% (range: 54,0 – 254,1%). L'IVR per i bambini è stata leggermente più alta (98,2 %, range: 69,2 – 106,8%) rispetto agli adulti (82,5 % range: 54,0 – 254,1%). I pazienti con attacchi gravi hanno un'IVR più alta (101,4 %) in confronto ai pazienti con attacchi lievi (75,8 % range: 57,2 – 195,9%).

L'aumento mediano nell'attività è stato del 2,3%/UI/kg p.c. (range: 1,4 – 6,9%/UI/kg p.c.). Non si è osservata nessuna differenza significativa tra adulti e bambini. I pazienti con attacchi gravi hanno mostrato un aumento leggermente più alto nell'attività rispetto ai pazienti con attacchi lievi (2,9, range: 1,4 – 6,9 vs. 2,1, range: 1,5 – 5,1%/UI/kg p.c.).

La massima concentrazione dell'attività dell'inibitore umano della C1-esterasi nel plasma è stata raggiunta entro 0,8 ore dopo la somministrazione di Berinert senza differenze significative tra i gruppi di pazienti.

L'emivita media è stata di 36,1 ore. È stata leggermente più corta nei bambini rispetto agli adulti (32,9 vs. 36,1 ore) e nei pazienti con attacchi gravi rispetto ai pazienti con attacchi lievi (30,9 vs. 37,0).

5.3 Dati di sicurezza preclinici

Berinert contiene come principio attivo l'inibitore umano della C1-esterasi. È derivato dal plasma umano ed agisce come costituente endogeno del plasma. La somministrazione di singole dosi di Berinert in ratti e topi e di dosi ripetute nei ratti non ha evidenziato effetti tossici in questi animali da laboratorio.

Studi preclinici con dosi ripetute per controllare la cancerogenicità e la tossicità riproduttiva non sono stati condotti in quanto non sono razionalmente effettuabili in modelli animali convenzionali a causa dello sviluppo di anticorpi indotti dalla somministrazione di proteine eterologhe di origine umana.

Il test *in vitro* Ouchterlony e il modello PCA *in vivo* su topi da laboratorio non hanno dimostrato la comparsa di nuovi determinanti antigenici in Berinert dopo pasteurizzazione.

Tests di trombogenicità *in vivo* sono stati effettuati su conigli con dosi fino a 800 UI/kg di Berinert. Non è stato evidenziato un rischio pro-trombotico associabile con la somministrazione e.v. di Berinert fino a 800 UI/kg.

Studi di tollerabilità locale nei conigli hanno dimostrato che Berinert è clinicamente, localmente e istologicamente ben tollerato dopo somministrazione e.v. sottocutanea, intra-arteriosa e intramuscolare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Liofilizzato:

Glicina

Cloruro di sodio

Citrato di sodio

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali e diluenti nella siringa/set da infusione.

6.3 Validità

36 mesi

Dopo la ricostituzione è stata dimostrata la stabilità fisico-chimica di Berinert 500 per 48 ore a temperatura ambiente (max 30 °C). Per Berinert 1500 è stata dimostrata la stabilità fisico-chimica per 48 ore a temperatura ambiente (max 25 °C). Sotto il profilo microbiologico e considerato che Berinert non contiene conservanti, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, conservare a temperatura ambiente per non più di 8 ore.

Il prodotto ricostituito deve essere conservato esclusivamente nel flaconcino.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nella confezione di cartone per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del prodotto medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confezionamento primario:

Berinert 500: Polvere (500 UI) in flaconcino (Vetro tipo II) con tappo (gomma bromobutilica), cappuccio color oro (alluminio) e chiusura a strappo color lime (plastica).

10 ml di solvente, rispettivamente in un flaconcino (Vetro tipo I) con tappo (gomma clorobutilica o bromobutilica), cappuccio blu (alluminio) e chiusura a strappo blu (plastica).

Berinert 1500: Polvere (1500 UI) in flaconcino (Vetro tipo I) con tappo (gomma bromobutilica), cappuccio blu (alluminio) e chiusura a strappo arancione (plastica).

3 ml di solvente, rispettivamente in un flaconcino (Vetro tipo I) con tappo (gomma clorobutilica o bromobutilica), cappuccio blu (alluminio) e chiusura a strappo arancione (plastica).

Presentazioni:

Scatola contenente:

1 flaconcino con polvere

1 flaconcino di solvente (Berinert da 500 U.I.: 10 ml, Berinert da 1500 U.I.: 3 ml)

1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Set di somministrazione (scatola interna):

1 siringa monouso (Berinert da 500 U.I.: 10 ml, Berinert da 1500 U.I.: 5 ml)

1 set per infusione

2 tamponi con alcool

1 cerotto.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e altre manipolazioni

Il prodotto non utilizzato e il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

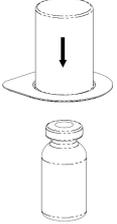
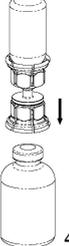
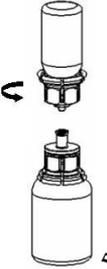
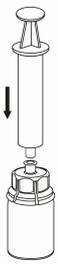
Metodo di somministrazione

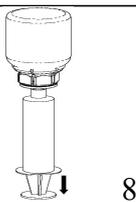
Istruzioni generali

- La soluzione per Berinert da 500 U.I. deve essere limpida e incolore.
- La soluzione per Berinert da 1500 U.I. deve essere limpida e da incolore a leggermente opalescente.
- Dopo il filtraggio/prelievo (vedere di seguito) il prodotto ricostituito, prima della somministrazione, deve essere ispezionato visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle o di alterazioni di colore.
- Non usare soluzioni torbide o contenenti depositi.
- Ricostituzione e prelievo devono essere effettuati in condizioni asettiche. Usare la siringa fornita con il prodotto.

Ricostituzione

Portare il solvente a temperatura ambiente. Accertarsi che i cappucci di protezione a strappo dei flaconcini contenenti rispettivamente il prodotto e il diluente siano stati rimossi. Disinfettare i tappi con una soluzione antisettica e aspettare che questi si siano asciugati prima di aprire la confezione del Mix2Vial.

 <p style="text-align: center;">1</p>	<p>1. Aprire la confezione del Mix2Vial, staccandone la chiusura. Non rimuovere il Mix2Vial dalla confezione!</p>
 <p style="text-align: center;">2</p>	<p>2. Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e pulita, tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con la confezione e spingere la parte terminale dell'adattatore blu nel tappo del flaconcino di solvente.</p>
 <p style="text-align: center;">3</p>	<p>3. Togliere con prudenza la confezione dal set Mix2Vial tenendola per l'estremità e sollevandola verticalmente. Assicurarci di tirare verso l'alto soltanto la confezione e non il set Mix2Vial.</p>
 <p style="text-align: center;">4</p>	<p>4. Posizionare il flaconcino del prodotto su un piano d'appoggio piano e stabile, capovolgere il flaconcino del solvente connesso con il Mix2Vial e spingere la punta dell'adattatore trasparente sul tappo del flaconcino contenente il prodotto. Il solvente sarà automaticamente trasferito nel flaconcino del prodotto.</p>
 <p style="text-align: center;">5</p>	<p>5. Trattenerne con una mano il set Mix2Vial dal lato del flaconcino del prodotto, afferrare con l'altra mano l'estremità dal lato del flaconcino del solvente e svitare attentamente il set nei suoi due componenti. Smaltire il flaconcino del solvente con l'adattatore blu Mix2Vial attaccato.</p>
 <p style="text-align: center;">6</p>	<p>6. Rotare gentilmente il flaconcino del prodotto con l'adattatore trasparente attaccato fino a quando la sostanza non è completamente sciolta. Non scuotere il flaconcino.</p>
 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Usare la siringa fornita con il prodotto. Tenendo il flaconcino del prodotto in verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del Mix2Vial e iniettare l'aria nel flaconcino del prodotto</p>

 <p>8</p>	8. Tenendo pressato lo stantuffo della siringa capovolgere il sistema e, risollevando lentamente lo stantuffo, aspirare la soluzione nella siringa.
 <p>9</p>	9. Dopo che la soluzione è stata trasferita nella siringa, afferrare in modo fermo il cilindro della siringa (tenendo lo stantuffo della siringa rivolto verso il basso) e scollegare l'adattatore trasparente del set Mix2Vial dalla siringa.

1. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Rappresentante per l'Italia:
CSL Behring S.p.A. — 20151 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Berinert 500 U.I. AIC n. 039056015
Berinert 1500 U.I. AIC n. 039056027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Marzo 2010/Febrero 2017

10. DATA DELLA REVISIONE DEL PRESENTE TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Berinert
2000 UI
Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Berinert
3000 UI
Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Principio attivo: Inibitore umano della C1-esterasi (da plasma umano) per somministrazione sottocutanea (s.c.)

Un flaconcino di Berinert da 2000 UI contiene 2000 UI per flaconcino.

Un flaconcino di Berinert da 3000 UI contiene 3000 UI per flaconcino.

L'attività dell'inibitore umano della C1-esterasi è espressa in Unità Internazionali (UI), che sono correlate all'attuale Standard dell'OMS per i prodotti a base di inibitore della C1-esterasi.

Dopo la ricostituzione con 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili, Berinert 2000 contiene 500 UI/ml di inibitore umano della C1-esterasi.

Dopo la ricostituzione con 5,6 ml di acqua per preparazioni iniettabili, Berinert 3000 contiene 500 UI/ml di inibitore umano della C1-esterasi.

Il totale delle proteine contenute nella soluzione ricostituita è di 65 mg/ml.

Eccipienti con effetti noti:

Sodio fino a 486 mg (approssimativamente 21 mmol) per 100 ml di soluzione.

Per la lista completa degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Berinert da 2000 UI
Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Berinert da 3000 UI
Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere bianca.
Solvente incolore, limpido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Berinert per iniezione sottocutanea è indicato per la prevenzione degli attacchi di Angioedema Ereditario (HAE) ricorrenti negli adolescenti e negli adulti con deficit di inibitore della C1-esterasi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Berinert è indicato per la auto-somministrazione mediante iniezione sottocutanea. Il paziente o chi lo assiste dovrebbero essere istruiti sulle adeguate modalità di somministrazione di Berinert.

Posologia

La dose raccomandata di Berinert per via sottocutanea è di 60 UI/kg di peso corporeo due volte a settimana (ogni 3-4 giorni).

Popolazione pediatrica

La posologia negli adolescenti è uguale a quella per gli adulti.

Metodo di somministrazione

Unicamente per iniezione sottocutanea.

Per istruzioni sulla ricostituzione del prodotto prima della somministrazione consultare il paragrafo 6.6.

Il sito consigliato per l'iniezione sottocutanea di Berinert è la zona addominale. Negli studi clinici, Berinert è stato somministrato in un singolo sito.

La preparazione ricostituita dovrebbe essere somministrata per iniezione sottocutanea alla velocità tollerata dal paziente.

4.3 Controindicazioni

Individui che hanno presentato reazioni di ipersensibilità potenzialmente fatali, inclusa l'anafilassi, a preparazioni a base di C1-INH o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nella sezione 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome ed il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere registrati in modo chiaro.

Reazioni di ipersensibilità

In caso di comparsa di gravi reazioni allergiche si deve immediatamente sospendere la somministrazione di Berinert (ad es. interrompendo l'iniezione), ed intraprendere un adeguato trattamento medico.

In caso di episodi acuti di HAE, si deve iniziare un trattamento personalizzato.

Eventi tromboembolici (TE)

Si è verificata trombosi nel trattamento con alte dosi di inibitore umano della C1-esterasi per via endovenosa nella profilassi o nella terapia della Sindrome da Aumentata Permeabilità Capillare prima, durante o dopo chirurgia cardiaca con circolazione extracorporea (indicazioni

e dosaggio non approvati). Alle dosi sottocutanee raccomandate, non è stata stabilita alcuna correlazione causale fra TE e impiego di concentrati di inibitore umano della C1-esterasi.

Sicurezza virale

Le procedure standard per prevenire infezioni, correlate all'uso di prodotti derivati da sangue o plasma umano, comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle singole donazioni e dei pool di plasma per la presenza di specifici marcatori di infezione e l'adozione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione dei virus. Ciò nonostante, quando vengono somministrati prodotti derivati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Ciò vale anche per virus sconosciuti o emergenti e per altri patogeni.

I provvedimenti adottati sono considerati efficaci nei confronti di virus capsulati come il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV) e nei confronti dei virus non capsulati dell'epatite A (HAV) e del parvovirus B19.

È da tenere in considerazione l'opportunità di un'appropriata vaccinazione (epatite A e B) per tutti quei pazienti che ricevono con regolarità/ripetutamente prodotti derivati da plasma umano.

Berinert 2000 UI contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè essenzialmente "privo di sodio".

Berinert 3000 UI contiene fino a 29 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'1,5 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS di 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri prodotti medicinali ed altre forme di interazioni

Non sono stati condotti studi di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Sono disponibili dati limitati in merito all'aumento di rischi correlati all'uso di un inibitore umano della C1-esterasi in donne in gravidanza. L'inibitore umano della C1-esterasi è un componente fisiologico del plasma umano. Non sono stati condotti con Berinert studi sulla riproduzione e sulla tossicità nello sviluppo in animali. Non sono attesi effetti collaterali, nell'uomo, sulla fertilità, e sullo sviluppo pre- e post-natale.

In tre studi, che hanno incluso 344 pazienti, sono stati raccolti i dati da 36 donne (50 gravidanze): nessun evento avverso è stato associato al trattamento con l'inibitore della C1-esterasi prima, durante o dopo la gravidanza e le donne hanno partorito bambini sani.

Allattamento

Non ci sono informazioni riguardanti l'escrezione di Berinert nel latte materno, l'effetto sul bambino allattato al seno o gli effetti sulla produzione di latte. I benefici dell'allattamento al seno per lo sviluppo e la salute del bambino devono essere considerati insieme al bisogno clinico di Berinert della madre e a qualsiasi potenziale effetto avverso sul bambino allattato al seno derivante da Berinert o dalla concomitante condizione materna.

Fertilità

L'inibitore umano della C1-esterasi è un componente fisiologico del plasma umano. Non sono stati condotti studi sulla riproduzione e sulla tossicità nello sviluppo con Berinert in animali.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Berinert non ha o ha effetti trascurabili sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse sono state registrate nello studio pivotal di fase 3 Study 3001, in pazienti (n=86) con HAE trattati con Berinert per via sottocutanea. I pazienti idonei hanno anche partecipato ad uno studio di estensione in aperto (Study 3002) per un massimo di 140 settimane (n = 126). La frequenza delle reazioni avverse è basata sugli eventi collegati a Berinert. Sono state stimate su una base per-paziente nelle seguenti categorie:

Molto comune:	(\geq 1/10)
Comune:	(da \geq 1/100 a $<$ 1/10)
Non comune:	(da \geq 1/1.000 a $<$ 1/100)
Raro:	(da \geq 1/10.000 a $<$ 1/1.000)
Molto raro:	(< 1/10.000)

Classificazione per sistemi ed organi MedDRA	Reazione avversa	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Rinofaringite	Molto comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (Ipersensibilità, prurito, eruzioni cutanee e orticaria)	Comune
Disturbi del sistema nervoso	Vertigini	Comune
Disturbi generali e condizioni al sito di somministrazione	Reazioni al sito di iniezione ^a	Molto comune
^a Bruciore al sito di iniezione, Sensazione di freddo al sito di iniezione, Perdite al sito di iniezione, Eritema al sito di iniezione, Ematoma al sito di iniezione, Emorragia al sito di iniezione, Indurimento al sito di iniezione, Edema al sito di iniezione, Dolore al sito di iniezione, Prurito al sito di iniezione, Eruzione cutanea al sito di iniezione, Reazione al sito di iniezione, Cicatrici al sito di iniezione, Rigonfiamento al sito di iniezione, Orticaria al sito di iniezione, Calore al sito di iniezione.		

Popolazione pediatrica

Il profilo di sicurezza di Berinert è stato valutato in un sottogruppo di 11 pazienti, di età compresa fra 8 e 17 anni, in entrambi gli studi (Study 3001, Study 3002) ed è risultato coerente con i risultati complessivi di sicurezza.

Altre popolazioni speciali

Popolazione anziana

Il profilo di sicurezza di Berinert è stato valutato in un sottogruppo di 10 pazienti, di età compresa fra 65 e 72 anni, in entrambi gli studi (Study 3001, Study 3002) ed è risultato coerente con i risultati complessivi di sicurezza.

Per la sicurezza nei confronti della trasmissione di patogeni, vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto

beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa mediante il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. In uno studio clinico a dose fissa sono state somministrate due volte a settimana per via sottocutanea dosi fino a 117 UI/kg che sono risultate ben tollerate.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri agenti ematologici, Farmaci usati nell'angioedema ereditario: C1 inibitore, derivato dal plasma
Codice ATC: B06A C01

L'inibitore della C1-esterasi è una glicoproteina plasmatica con un peso molecolare di 105 KD ed una quota di carboidrati del 40%. La sua concentrazione nel plasma umano è di circa 240 mg/l. Oltre ad essere presente nel plasma umano, anche la placenta, le cellule epatiche, i monociti e le piastrine contengono inibitore della C1-esterasi.

L'inibitore della C1-esterasi appartiene al sistema degli inibitori della serin-proteasi (serpina) del plasma umano come altre proteine tipo antitrombina III, alfa-2-antiplasmina, alfa-1-antitripsina e altre.

Meccanismo d'azione

Fisiologicamente l'inibitore della C1-esterasi blocca la via classica del sistema del complemento inattivando le componenti enzimatiche attive del C1s e del C1r. L'enzima attivato forma un complesso con l'inibitore in un rapporto stechiometrico di 1:1.

L'inibitore della C1-esterasi rappresenta, inoltre, l'inibitore più importante dell'attivazione da contatto della coagulazione inibendo il fattore XIIa ed i suoi frammenti. Oltre a ciò, a fianco dell'alfa 2 macroglobulina, rappresenta il maggiore inibitore della callicreina plasmatica.

L'azione terapeutica di Berinert nell'angioedema ereditario è indotta dal ripristino dell'attività deficitaria dell'inibitore della C1-esterasi.

Efficacia clinica e sicurezza

L'efficacia e la sicurezza di Berinert per la profilassi di routine nella prevenzione degli attacchi di HAE sono state dimostrate in uno studio incrociato multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Study 3001). Lo studio ha valutato 90 soggetti adulti e adolescenti affetti da HAE ereditario di tipo I o II. La mediana (intervallo) dell'età dei soggetti è stata di 40 (12-72) anni; 60 soggetti erano femmine e 30 soggetti erano maschi. I soggetti sono stati randomizzati a ricevere 60 UI/kg oppure 40 UI/kg di Berinert per un periodo di trattamento di 16 settimane e placebo per l'altro periodo di trattamento di 16 settimane. I pazienti si sono auto-somministrati Berinert o placebo per via sottocutanea 2 volte a settimana. L'efficacia è stata valutata per le ultime 14 settimane di ciascun periodo di trattamento.

I pazienti idonei hanno anche partecipato ad uno studio di estensione in aperto per un massimo di 140 settimane (Study 3002). Circa la metà dei soggetti arruolati nello studio di estensione ha

partecipato allo Study 3001 (64/126, 50,8%), aspetto che ha contribuito alla similarità tra le popolazioni dello studio.

Study 3001:

La somministrazione delle dosi di Berinert 60 UI/kg o 40 UI/kg s.c. due volte alla settimana ha determinato una differenza significativa nel numero di attacchi di HAE (il tasso di attacchi) normalizzato nel tempo rispetto al placebo (Tabella 1). Il numero di attacchi di HAE normalizzato nel tempo in soggetti trattati con 60 UI/kg è stato di 0,52 attacchi al mese rispetto a 4,03 attacchi al mese durante il trattamento con placebo ($p < 0,001$). Il numero di attacchi di HAE normalizzato nel tempo in soggetti trattati con 40 UI/kg è stato di 1,19 attacchi al mese rispetto a 3,61 attacchi al mese durante il trattamento con placebo ($p < 0,001$).

Tabella 1. Numero di Attacchi di HAE normalizzati nel Tempo (Numero/Mese)

	60 UI/kg Sequenze di trattamento (N = 45)		40 UI/kg Sequenze di trattamento (N = 45)	
	PRODOTTO	Placebo	PRODOTTO	Placebo
n	43	42	43	44
Media (DS)	0,5 (0,8)	4,0 (2,3)	1,2 (2,3)	3,6 (2,1)
Min , Max	0,0 , 3,1	0,6 , 11,3	0,0 , 12,5	0,0 , 8,9
Mediana	0,3	3,8	0,3	3,8
LS Media (ES)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
95% IC per LS Media*	(0,0 , 1,0)	(3,5 , 4,6)	(0,5 , 1,9)	(3 , 4,3)
Differenza di trattamento (all'interno dei soggetti)	60 UI/kg – Placebo		40 UI/kg – Placebo	
LS Media* (95% IC)	-3,5 (-4,2 , -2,8)		-2,4 (-3,4 , -1,5)	
Valore p*	< 0,001		< 0,001	

IC = intervallo di confidenza; HAE = angioedema ereditario; N = numero di soggetti randomizzati; n = numero di soggetti con dati; LS = Minimi Quadrati.

* Da un modello misto.

La riduzione percentuale mediana (25°, 75° percentile) del numero di attacchi di HAE normalizzato nel tempo rispetto al placebo è stata del 95% (79, 100) con 60 UI/kg e dell'89% (70, 100) con 40 UI/kg di Berinert tra i soggetti con dati valutabili in entrambi i periodi di trattamento.

La percentuale dei pazienti che hanno risposto (IC 95%) con una riduzione $\geq 50\%$ del numero di attacchi di HAE normalizzato nel tempo con Berinert rispetto al placebo è stata dell'83% (73%, 90%). Il novanta per cento (90%) dei soggetti con 60 UI/kg ha risposto al trattamento e il 76% dei soggetti con 40 UI/kg ha risposto al trattamento.

Il settantuno per cento (71%) dei soggetti con 60 UI/kg e il 53% dei soggetti con 40 UI/kg ha avuto ≥ 1 attacco di HAE nel periodo di 4 settimane con placebo e < 1 attacco di HAE nel periodo di 4 settimane con Berinert.

Un totale del 40% dei soggetti che assumevano 60 UI/kg e del 38% dei soggetti che assumevano 40 UI/kg non ha avuto attacchi e il tasso mediano di attacchi di HAE al mese era di 0,3 con entrambe le dosi.

Berinerter ha determinato una differenza significativa nel numero di ricorsi ai farmaci di salvataggio normalizzato nel tempo (il tasso di ricorso ai farmaci di salvataggio) rispetto al placebo. Una dose di 60 UI/kg ha determinato un tasso medio di ricorsi ai farmaci di salvataggio di 0,3 ricorsi al mese, rispetto a 3,9 ricorsi al mese con il placebo. Una dose di 40 UI/kg ha determinato un tasso medio di ricorso ai farmaci di salvataggio di 1,1 ricorsi al mese, rispetto a 5,6 ricorsi al mese con il placebo.

Study 3002:

La sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Berinerter per la profilassi di routine per prevenire gli attacchi di HAE sono state dimostrate in uno studio in aperto, randomizzato, a bracci paralleli. Lo studio ha valutato 126 soggetti adulti e pediatrici affetti da HAE sintomatico di tipo I o II, composti da 64 pazienti provenienti dallo Study 3001 e 62 pazienti non provenienti. La mediana (intervallo) dell'età dei soggetti è stata di 41,0 (8-72) anni. Sono stati arruolati pazienti con un tasso di attacchi mensili di 4,3 nei 3 mesi prima dell'ingresso nello studio e trattati per una media di 1,5 anni; 44 pazienti (34,9%) ha avuto più di 2 anni di esposizione. Il valore medio dell'attività funzionale di C1-INH allo stato stazionario è aumentato del 52,0% con 40 UI/kg e del 66,6% con 60 UI/kg. L'incidenza delle reazioni avverse è stata bassa e simile in entrambi i gruppi di dosaggio (11,3 e 8,5 eventi per paziente all'anno con 40 UI/kg e 60 UI/kg, rispettivamente).

La media (DS) del numero di attacchi di HAE normalizzato nel tempo è stata di 0,45 (0,737) attacchi per mese con 40 UI e 0,45 (0,858) attacchi per mese con 60 UI.

La percentuale (95 % IC) dei pazienti che ha risposto con Berinerter con una riduzione \geq al 50% del numero degli attacchi di HAE normalizzati nel tempo rispetto al numero di attacchi di HAE normalizzati nel tempo usato per qualificarsi a partecipare allo Study 3002 è stata del 93,5% (84,6%, 97,5%) nel braccio di trattamento con 40 UI/kg e 91,7% (81,9%, 96,4%) nel braccio di trattamento con 60 UI kg.

La percentuale di soggetti con una frequenza di attacchi di HAE normalizzati nel tempo $<$ di 1 attacco di HAE in un periodo di 4 settimane è stata del 79,4% con 40 UI/kg e del 85,7% con 60 UI/kg.

La percentuale di soggetti che non ha avuto attacchi di HAE è stata del 34,9% per 40 UI/kg e del 44,4% per 60 UI/kg (per tutta la durata dello studio con una durata massima di esposizione $>$ 2,5 anni). Su 23 pazienti che hanno ricevuto 60 UI/kg per più di 2 anni, 19 (83%) non hanno avuto attacchi durante il trattamento da 25 a 30 mesi.

La media del numero di ricorsi ai farmaci di salvataggio normalizzato nel tempo è stata di 0,26 (0,572) ricorsi al mese per 40 UI/kg e 0,31 (0,804) ricorsi al mese per 60 UI/Kg.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Berinerter sono stati valutati in un sottogruppo di 11 pazienti di età compresa fra 8 e 17 anni, nello studio di profilassi di routine randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, crossover (Study 3001) e nello studio randomizzato, in aperto, studio

controllato con trattamento attivo (Study 3002). I risultati dell'analisi dei sottogruppi per età sono stati coerenti con i risultati complessivi dello studio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche (PK) di Berinert somministrato per via sottocutanea sono state investigate principalmente utilizzando popolazioni di farmacocinetica da dati aggregati derivati da 3 studi clinici su soggetti sani e su pazienti con HAE.

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea bisettimanale, Berinert viene assorbito lentamente con una mediana (IC 95%) del tempo di picco di concentrazione (t_{max}) pari a circa 59 ore (23, 134 ore).

Sulla base della mediana (IC 95%) dell'emivita plasmatica apparente di 69 ore (24, 250 ore), il raggiungimento dello steady state per l'inibitore umano della C1-esterasi è stimato entro le 3 settimane di assunzione.

In seguito a somministrazione bisettimanale sottocutanea di 60 UI/kg di Berinert si stima un valore medio (IC 95%) di valle dello steady state dell'inibitore umano della C1-esterasi funzionale pari al 48% (25,1, 102%). La media (IC 95%) della biodisponibilità relativa (F) di Berinert in seguito a somministrazione sottocutanea è stata stimata essere approssimativamente del 43% (35,2, 50,2%).

Distribuzione ed eliminazione

La media nella popolazione (IC 95%) della clearance e del volume apparente di distribuzione di Berinert sono stati stimati essere approssimativamente pari a 83 ml/h (72,7, 94,2 ml/h) e 4,33 l (3,5 l, 5,15 l).

La clearance del C1-INH è correlata positivamente con il peso corporeo totale. In pazienti con HAE è stato rilevato che, fra 20 e 80 UI/kg, lo steady state PK di Berinert s.c. è dose-indipendente.

Non sono stati condotti studi per la valutazione della farmacocinetica dell'inibitore umano della C1-esterasi in specifiche popolazioni di pazienti stratificate per genere, etnia, età o presenza di disfunzione epatica o renale. L'analisi della popolazione, valutando l'età, (da 8 a 72 anni), non sembra influenzare la farmacocinetica dell'inibitore umano del C1-INH.

5.3 Dati di sicurezza preclinici

Dati non clinici ottenuti con somministrazioni endovenose e sottocutanee non hanno rilevato particolari rischi per l'uomo, sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, studi di tossicità a dosi singole e a dosi ripetute, tollerabilità locale e trombogenicità.

Non sono stati effettuati studi sulla carcinogenicità o sulla tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Glicina

Cloruro di sodio

Citrato di sodio.

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali e diluenti.

6.3 Validità

36 mesi.

Dopo la ricostituzione è stata dimostrata la stabilità fisico-chimica per 48 ore a temperatura ambiente (max 30 °C). Sotto il profilo microbiologico e considerato che Berinert non contiene conservanti, il prodotto ricostituito deve essere utilizzato immediatamente. Se non somministrato immediatamente, conservare a temperatura ambiente per non più di 8 ore. Il prodotto ricostituito deve essere conservato esclusivamente nel **flaconcino**.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nella confezione di cartone per proteggerlo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del prodotto medicinale, vedere il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Confezionamento primario:

Berinert 2000: Polvere (2000 UI) in un flaconcino (Vetro tipo II) con tappo (gomma bromobutilica), cappuccio blu (alluminio) e chiusura a strappo grigia (plastica).

4 ml di solvente in un flaconcino (Vetro tipo I) con tappo (gomma clorobutilica o bromobutilica), cappuccio blu (alluminio) e chiusura a strappo grigia (plastica).

Berinert 3000: Polvere (3000 UI) in un flaconcino (Vetro tipo II) con tappo (gomma bromobutilica), cappuccio blu (alluminio) e chiusura a strappo color limone (plastica).

5,6 ml di solvente in un flaconcino (Vetro tipo I) con tappo (gomma clorobutilica o bromobutilica), cappuccio blu (alluminio) e chiusura a strappo color lime (plastica).

Presentazioni:

Scatola contenente:

1 flaconcino con polvere

1 flaconcino di solvente (Berinert da 2000 UI: 4 ml, Berinert da 3000 UI: 5,6 ml)

1 dispositivo di trasferimento con filtro 20/20

Set di somministrazione (scatola interna):

1 siringa monouso (Berinert da 2000 UI: 5 ml, Berinert da 3000 UI: 10 ml)

1 ago ipodermico

1 set per l'iniezione sottocutanea

2 tamponi con alcool

1 cerotto.

Confezione multipla da 5 x 2000 UI e 20 x 2000 UI.

Confezione multipla da 5 x 3000 UI e 20 x 3000 UI.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Speciali precauzioni per lo smaltimento e altre manipolazioni

Il prodotto non utilizzato e il materiale di scarto devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

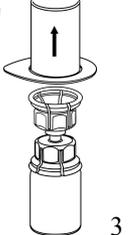
Metodo di somministrazione

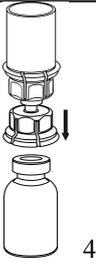
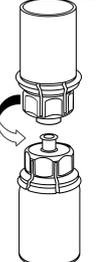
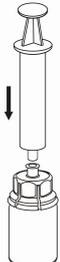
Istruzioni generali

- La soluzione per Berinert deve essere limpida e da incolore a leggermente opalescente.
- Dopo il filtraggio/prelievo (vedere di seguito) il prodotto ricostituito, prima della somministrazione, deve essere ispezionato visivamente per individuare l'eventuale presenza di particelle o di alterazioni di colore.
- Non usare soluzioni torbide o contenenti depositi.
- Ricostituzione e prelievo devono essere effettuati in condizioni asettiche. Usare la siringa fornita con il prodotto.

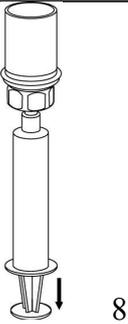
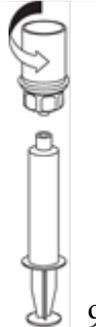
Ricostituzione

Portare il solvente a temperatura ambiente. Accertarsi che i cappucci di protezione a strappo dei flaconcini contenenti rispettivamente il prodotto e il diluente siano stati rimossi. Disinfettare i tappi con una soluzione antisettica e aspettare che questi si siano asciugati prima di aprire la confezione del Mix2Vial.

 1	1. Aprire la confezione del Mix2Vial, staccandone la chiusura. Non rimuovere il Mix2Vial dalla confezione!
 2	2. Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e pulita, tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con la confezione e spingere verso il basso la parte terminale dell'adattatore blu nel tappo del flaconcino di solvente.
 3	3. Togliere con attenzione la confezione dal set Mix2Vial tenendola per l'estremità e sollevandola verticalmente . Assicurarsi di tirare verso l'alto soltanto la confezione e non il set Mix2Vial.

 <p>4</p>	<p>4. Posizionare il flaconcino del prodotto su un piano d'appoggio piano e stabile, capovolgere il flaconcino del solvente connesso con il Mix2Vial e spingere verso il basso la punta dell'adattatore trasparente sul tappo del flaconcino contenente il prodotto. Il solvente sarà automaticamente trasferito nel flaconcino del prodotto.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Trattenere con una mano il set Mix2Vial dal lato del flaconcino del prodotto, afferrare con l'altra mano l'estremità dal lato del flaconcino del solvente e svitare attentamente in senso antiorario il set nei suoi due componenti. Smaltire il flaconcino del solvente con l'adattatore blu Mix2Vial attaccato.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Ruotare delicatamente il flaconcino del prodotto con l'adattatore trasparente attaccato fino a quando la sostanza non sia completamente sciolta. Non scuotere il flaconcino.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Aspirare aria in una siringa sterile, vuota. Usare la siringa fornita con il prodotto. Tenendo il flaconcino del prodotto in verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del Mix2Vial avvitando in senso orario e iniettare l'aria nel flaconcino del prodotto.</p>

Prelievo e somministrazione

	<p>8. Tenendo pressato lo stantuffo della siringa capovolgere il sistema e, risolvendo lentamente lo stantuffo, aspirare la soluzione nella siringa.</p>
	<p>9. Dopo che la soluzione è stata trasferita nella siringa, afferrare in modo fermo il cilindro della siringa (tenendo lo stantuffo della siringa rivolto verso il basso) e scollegare l'adattatore trasparente del set Mix2Vial dalla siringa svitando in senso antiorario.</p>

Somministrazione

Il prodotto può essere somministrato utilizzando un ago ipodermico o un kit per iniezione sottocutanea.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Rappresentante per l'Italia:
CSL Behring S.p.A. – Viale del Ghisallo, 20 – 20151 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Beriner "2000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro di polvere + 1 flaconcino in vetro da 4 ml solvente + 1 dispositivo di trasferimento con filtro + set di somministrazione AIC n. 039056039

Beriner "3000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile" 1 flaconcino in vetro di polvere + 1 flaconcino in vetro da 6 ml solvente + 1 dispositivo di trasferimento con filtro + set di somministrazione AIC n. 039056041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

18 aprile 2018 / 23 dicembre 2019

10. DATA DELLA REVISIONE DEL PRESENTE TESTO