SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Berinert 2000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Berinert 3000 IE, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof: humaan C1-esteraseremmer (van menselijk plasma) subcutaan (s.c.)

Berinert 2000 bevat 2000 IE per injectieflacon.
Berinert 3000 bevat 3000 IE per injectieflacon.
De sterkte van humaan C1-esteraseremmer wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), overeenkomend met de huidige WHO standaard voor C1-esteraseremmer producten.

Na reconstitutie met 4 ml water voor injectie bevat Berinert 2000, 500 IE/ml humaan C1-esteraseremmer.
Na reconstitutie met 5,6 ml water voor injectie bevat Berinert 3000, 500 IE/ml humaan C1-esteraseremmer.

De gereconstitueerde oplossing bevat een totale hoeveelheid eiwit van 65 mg/ml.

Hulpstoffen met bekend effect:
Natrium, tot 486 mg (ongeveer 21 mmol) per 100 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Berinert 2000:
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Berinert 3000:
Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit poeder.
Helder, kleurloos oplosmiddel

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Berinert voor subcutane injectie is geïndiceerd voor de preventie van recidiverende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) bij adolescente en volwassen patiënten met C1-esteraseremmerdeficiëntie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Berinert is bestemd voor zelftoediening via subcutane injectie. De patiënt of de hulpverlener dient getraind te worden in hoe Berinert hoort toegediend te worden.

Dosering
De aanbevolen dosering van Berinert s.c. is 60 IE/kg lichaamsgewicht, tweemaal per week (om de 3-4 dagen).

Pediatrische patiënten
De dosering bij adolescenten is dezelfde als bij volwassenen.

Wijze van toediening
Enkel voor subcutane injecties.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Het is raadzaam Berinert subcutaan in de buik te injecteren. In de klinische studies is Berinert geïnjecteerd op één enkele plaats.

Het gereconstitueerde preparaat moet subcutaan worden toegediend met een snelheid die de patiënt kan verdragen.

4.3 Contra-indicaties

Mensen die levensbedreigende overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie, hebben vertoond op C1-esteraseremmerpreparaten of op een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid
Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Allergische reacties
Indien er ernstige allergische reacties optreden, moet de toediening van Berinert onmiddellijk worden stopgezet (bv de injectie beëindigen) en moet geschikte medische zorg worden gestart.

In geval van een acute aanval van HAE moet een behandeling op maat worden gestart.

Trombo-embolische accidenten
Er zijn gevallen van trombose gerapporteerd bij toediening van hoge doses C1-esteraseremmer i.v. voor de profylaxe of de behandeling van een capillairleksyndroom voor, tijdens en na hartchirurgie onder extracorporale circulatie (niet-officieel erkende indicatie en dosering). Bij s.c. toediening in de aanbevolen dosering is geen oorzakelijk verband aangetoond tussen trombo-embolische accidenten en het gebruik van C1-esteraseremmerconcentraat.

Virale veiligheid
De standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties door gebruik van uit menselijk bloed en/of plasma bereide geneesmiddelen, zijn onder andere: selectie van donoren, het testen van elke bloeddonatie en plasmapool op tekenen van infecties en het inlassen van doeltreffende productieprocessen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Desondanks kan bij de toediening van uit menselijk bloed of plasma bereide geneesmiddelen de kans op overdracht van besmettelijke agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit geldt ook voor onbekende of nieuwe virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden verondersteld doeltreffend te zijn tegen omhulde virussen zoals humaan immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis B-virus (HBV), het hepatitis C-virus (HCV) en tegen niet-omhulde virussen HAV en parvovirus-B19.

Bij patiënten die regelmatig/herhaaldelijk producten toegediend krijgen die uit menselijk plasma bereid zijn, dient een passende vaccinatie worden overwogen (hepatitis A en B).

Berinert 2000 IE bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per flacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Berinert 3000 IE bevat tot 29 mg natrium per flacon, overeenkomend met 1,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn beperkte aanwijzingen dat het gebruik van humane C1-esteraseremmerproducten geen verhoogd risico inhoudt voor zwangere vrouwen. Humaan C1-esteraseremmer is een fysiologisch component van menselijk plasma. Er is geen onderzoek gedaan naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij dieren met Berinert. Er zijn geen bijwerkingen op de vruchtbaarheid en de pre- en postnatale ontwikkeling bij de mens te verwachten.

In drie studies, waaraan 344 patiënten deelnamen, werden gegevens verzameld van 36 vrouwen (50 zwangerschappen). De behandeling met C1-esteraseremmer voor, tijdens of na de zwangerschap ging niet gepaard met bijwerkingen, en de vrouwen brachten gezonde kinderen ter wereld.

Borstvoeding
Er is geen informatie over de uitscheiding van Berinert in de moedermelk, het effect op zuigelingen die borstvoeding krijgen, of de effecten op de melkproductie. De voordelen van borstvoeding op de ontwikkeling en de gezondheid moeten afgewogen worden tegen de klinische behoefte van de moeder aan Berinert en eventuele mogelijke bijwerkingen van Berinert op de zuigeling, of van de onderliggende aandoening van de moeder.

Vruchtbaarheid
Humaan C1-esteraseremmer is een fysiologisch component van menselijk plasma. Er is geen onderzoek gedaan naar reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij dieren met Berinert.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Berinert heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen zijn verzameld in de 3001-studie, de pivotale fase 3-studie bij patiënten (n = 86) met HAE die Berinert subcutaan kregen. De patiënten die in aanmerking kwamen, konden ook tot 140 weken lang deelnemen aan een open extensiestudie (Studie 3002) (n = 126). De frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op bijwerkingen gerelateerd aan Berinert. De frequentie wordt geraamd per patiënt en geclassificeerd als volgt:

Zeer vaak:	(≥ 1/10)
Vaak:	(≥ 1/100 tot < 1/10)
Soms:	(≥ 1/1.000 tot < 1/100)
Zelden:	(≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)
Zeer zelden:	(< 1/10.000)

MedDRA-systeem-orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Zeer vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid (overgevoeligheid, jeuk, huiduitslag en urticaria)	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid	Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de plaats van injectie[a]	Zeer vaak

[a] Blauwe plek op de plaats van injectie, koud gevoel op de plaats van injectie, vochtverlies op de plaats van injectie, erytheem op de plaats van injectie, hematoom op de plaats van injectie, bloeding op de plaats van injectie, induratie op de plaats van injectie, oedeem op de plaats van injectie, pijn op de plaats van injectie, jeuk op de plaats van injectie, huiduitslag op de plaats van injectie, reactie op de plaats van injectie, litteken op de plaats van injectie, zwelling op de plaats van injectie, urticaria op de plaats van injectie, warmte op de plaats van injectie.

Pediatrische populatie
De veiligheid van Berinert werd geëvalueerd in een subgroep van elf patiënten, van 8 tot < 17 jaar oud, in beide studies (Studie 3001, Studie 3002), en strookte met de algemene veiligheidsresultaten.

Andere speciale populaties

Oudere populatie
De veiligheid van Berinert werd geëvalueerd in een subgroep van tien patiënten, van 65 tot 72 jaar oud, in beide studies (Studie 3001, Studie 3002), en strookte met de algemene veiligheidsresultaten.

Voor de veiligheid ten aanzien van overdraagbare stoffen, zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. In een klinische studie zijn vaste doseringen tot 117 IE/kg s.c. tweemaal per week toegediend. Die werden goed verdragen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere hematologische middelen, geneesmiddelen gebruikt bij hereditair angio-oedeem: C1-remmer, afgeleid uit plasma
ATC-code: B06A C01

C1-esteraseremmer is een plasma-glycoproteïne met een moleculair gewicht van 105 kD en een koolhydraatdeel van 40 %. De concentratie in menselijk plasma bedraagt ongeveer 240 mg/l. Naast humaan plasma, bevatten ook de placenta, de levercellen, monocyten en bloedplaatjes C1-esteraseremmer.

C1-esteraseremmer behoort tot de serine-protease-remmers (serpins) van humaan plasma, net als andere proteïnen zoals antitrombine-III, alfa-2-antiplasmine, alfa-1-antitrypsine en anderen.

Werkingsmechanisme
In fysiologische omstandigheden blokkeert C1-esteraseremmer de actieve pathway van het complementsysteem door een binding aan te gaan met de enzymatisch actieve componenten C1s en C1r. Het actieve enzym vormt een complex met een stoichiometrie van 1:1 met de remmer.

Bovendien is C1-esteraseremmer de belangrijkste remmer van de door contact geactiveerde coagulatie, omdat het factor XIIa en diens fragmenten remt. Daarnaast is het, naast alfa-2-macroglobuline, de belangrijkste remmer van plasmakallikreïne.

Het therapeutisch effect van Berinert bij hereditair angio-oedeem wordt veroorzaakt door substitutie van de deficiënte C1-esteraseremmeractiviteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
De werkzaamheid en veiligheid van Berinert als routine profylaxe om aanvallen van HAE te voorkomen zijn aangetoond in een multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-overstudie (Studie 3001). De studie werd uitgevoerd bij 90 volwassen en adolescente proefpersonen met symptomatisch HAE van type I of II. De mediane (spreiding) leeftijd van de proefpersonen was 40 (12 tot 72) jaar; er waren 60 vrouwelijke en 30 mannelijke proefpersonen. De proefpersonen werden gerandomiseerd naar 60 IE/kg of 40 IE/kg Berinert in de ene behandelingsperiode van 16 weken, en naar een placebo in de andere behandelingsperiode van 16 weken. De patiënten dienden Berinert of de placebo 2 keer per week zelf subcutaan toe. De werkzaamheid werd geëvalueerd tijdens de laatste 14 weken van elke behandelingsperiode. De patiënten die in aanmerking kwamen, konden ook tot 140 weken lang deelnemen aan een open extensiestudie (Studie 3002). Ongeveer de helft van de proefpersonen die opgenomen werden in de extensiestudie nam deel aan Studie 3001 (64/126, 50,8 %), wat bijdroeg aan de overeenkomsten tussen de studiepopulaties.

Studie 3001:
S.c. toediening van 60 IE/kg of 40 IE/kg Berinert tweemaal per week leidde tot een significant verschil in het voor de tijd genormaliseerde aantal aanvallen van HAE (de aanvalsincidentie) in vergelijking met de placebo (Tabel 1). Bij de proefpersonen die 60 IE/kg kregen, bedroeg het voor de tijd genormaliseerde aantal aanvallen van HAE 0,52 aanvallen per maand, tegenover 4,03 aanvallen per maand in de periode dat ze een placebo kregen ($p < 0,001$). Bij de proefpersonen die 40 IE/kg kregen, bedroeg het voor de tijd genormaliseerde aantal aanvallen van HAE 1,19 aanvallen per maand, tegenover 3,61 aanvallen per maand in de periode dat ze een placebo kregen ($p < 0,001$).

Tabel 1. Voor de tijd genormaliseerde aantal aanvallen van HAE (aantal/maand)

	60 IE/kg Behandelingsvolgorde (N = 45)		**40 IE/kg Behandelingsvolgorde (N = 45)**	
	PRODUCT	**Placebo**	**PRODUCT**	**Placebo**
n	43	42	43	44
Gemiddelde (SD)	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
Mediaan	0,3	3,8	0,3	3,8
LS-gemiddelde (SE)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
95 % BI voor LS-gemiddelde*	(0,0, 1,0)	(3,5, 4,6)	(0,5, 1,9)	(3, 4,3)
Behandelingsverschil (bij eenzelfde proefpersoon)	**60 IE/kg – placebo**		**40 IE/kg – placebo**	
LS-gemiddelde* (95 % BI)	-3,5 (-4,2, -2,8)		-2,4 (-3,4, -1,5)	
p-waarde*	< 0,001		< 0,001	

BI = betrouwbaarheidsinterval; HAE = hereditair angio-oedeem; N = aantal gerandomiseerde proefpersonen; n = aantal proefpersonen met gegevens; LS = kleinste kwadraten.
* Van een gemengd model.

De mediane (25e, 75e percentiel) percentuele afname van het voor de tijd genormaliseerde aantal aanvallen van HAE ten opzichte van de placebo bedroeg 95 % (79, 100) met 60 IE/kg en 89 % (70, 100) met 40 IE/kg Berinert bij de proefpersonen met evalueerbare gegevens in beide behandelingsperioden.

Het percentage responders (95 % BI), bij wie het voor de tijd genormaliseerde aantal aanvallen van HAE onder Berinert ≥ 50 % daalde ten opzichte van de placebo, bedroeg 83 % (73 %, 90 %). Van de proefpersonen die 60 IE/kg kregen, vertoonde 90 % een respons op de behandeling, en van de proefpersonen die 40 IE/kg kregen was dat het geval voor 76 % van de proefpersonen.

Respectievelijk 71 % en 53 % van de proefpersonen die 60 IE/kg en 40 IE/kg kregen, had ≥ 1 aanval van HAE per periode van 4 weken onder de placebo en < 1 aanval van HAE per 4 weken onder Berinert.

In het totaal waren 40 % van de proefpersonen onder 60 IE/kg en 38 % van de proefpersonen onder 40 IE/kg aanvalsvrij, en het mediane aantal aanvallen van HAE per maand bedroeg voor beide dosissen 0,3.

Berinert resulteerde in een significant verschil in het voor de tijd genormaliseerde gebruik van noodmedicatie (de incidentie van het gebruik van noodmedicatie) ten opzichte van de placebo. Bij een dosis van 60 IE/kg bedroeg de gemiddelde incidentie van het gebruik van noodmedicatie 0,3 per maand, tegenover 3,9 per maand met de placebo. Bij een dosis van 40 IE/kg bedroeg de gemiddelde incidentie van het gebruik van noodmedicatie 1,1 per maand, tegenover 5,6 per maand met de placebo.

Studie 3002:
De veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van Berinert als routine profylaxe om aanvallen van HAE te voorkomen zijn aangetoond in een open, gerandomiseerde studie met parallelle groepen. De studie werd uitgevoerd bij 126 volwassen en pediatrische proefpersonen met symptomatisch HAE van type I of II, en omvatte 64 patiënten die afkomstig waren uit Studie 3001 en 62 patiënten voor wie dat niet het geval was. De mediane (spreiding) leeftijd van de proefpersonen was 41,0 (8-72) jaar. Patiënten die in de 3 maanden voor deelname aan de studie een maandelijkse incidentie van 4,3 aanvallen hadden, werden in de studie opgenomen en gemiddeld 1,5 jaar behandeld; bij 44 patiënten (34,9 %) duurde de blootstelling meer dan 2 jaar. De gemiddelde functionele activiteit van C1-esteraseremmer in evenwichtstoestand steeg tot 52,0 % met 40 IE/kg en tot 66,6 % met 60 IE/kg. De incidentie van bijwerkingen was laag en vergelijkbaar in beide dosisgroepen (respectievelijk 11,3 en 8,5 voorvallen per patiëntjaar met 40 IE/kg en 60 IE/kg). Het gemiddelde (SD) voor de tijd genormaliseerde aantal aanvallen van HAE bedroeg 0,45 (0,737) aanvallen per maand voor 40 IE en 0,45 (0,858) aanvallen per maand voor 60 IE.

Het percentage responders (95 % BI), bij wie het voor de tijd genormaliseerde aantal aanvallen van HAE onder Berinert met ≥ 50% daalde ten opzichte van het voor de tijd genormaliseerde aantal aanvallen van HAE waarmee bepaald werd of de patiënt in aanmerking kwam voor deelname aan Studie 3002, was 93,5 % (84,6 %, 97,5 %) in de behandelingsgroep met 40 IE/kg en 91,7 % (81,9 %, 96,4 %) in de behandelingsgroep met 60 IE/kg.

Het percentage proefpersonen met een voor de tijd genormaliseerde frequentie van HAE-aanvallen van < 1 HAE-aanval per periode van 4 weken bedroeg 79,4 % voor 40 IE/kg en 85,7 % voor 60 IE/kg.

Het percentage proefpersonen dat geen aanvallen van HAE meer vertoonde bedroeg 34,9 % voor 40 IE/kg en 44,4 % voor 60 IE/kg (over de hele duur van de studie met een maximale blootstellingsduur van > 2,5 jaar). Van de 23 patiënten die gedurende meer dan 2 jaar 60 IE/kg kregen, waren er 19 (83 %) aanvalsvrij in de maanden 25 tot 30 van de behandeling.

Het gemiddelde voor de tijd genormaliseerde gebruik van noodmedicatie was 0,26 (0,572) keer per maand voor 40 IE/kg en 0,31 (0,804) keer per maand voor 60 IE/kg.

Pediatrische populatie
De veiligheid en werkzaamheid van Berinert zijn geëvalueerd in een subgroep van elf patiënten, van 8 tot < 17 jaar oud, zowel in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-overstudie naar routine profylaxe (Studie 3001) als in een open extensiestudie (Studie 3002). De resultaten van een subgroepanalyse volgens leeftijd strookten met de algemene studieresultaten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische (FK) kenmerken van Berinert subcutaan zijn vooral beschreven met populatie farmacokinetische methoden op de samengevoegde gegevens van 3 klinische studies bij gezonde proefpersonen en patiënten met HAE.

Absorptie
Na subcutane toediening tweemaal per week wordt Berinert langzaam geabsorbeerd: mediane tijd (95 % BI) tot bereiken van de piekconcentratie (t_{max}) ongeveer 59 uur (23, 134 uur). Uitgaande van een mediane (95 % BI) ogenschijnlijke plasmahalfwaardetijd van 69 uur (24, 250 uur) zal de evenwichtsconcentratie van C1-esteraseremmer allicht worden bereikt binnen 3 weken. Na s.c. toediening van Berinert 60 IE/kg tweemaal per week wordt een gemiddelde (95 % BI) dalactiviteit in evenwichtstoestand van 48 % (25,1 - 102 %) C1-esteraseremmer verwacht. De gemiddelde (95 % BI) relatieve biologische beschikbaarheid (F) van Berinert na s.c. toediening is geraamd op ongeveer 43 % (35,2 - 50,2%).

Distributie en eliminatie
De gemiddelde (95 % BI) klaring is geraamd op ongeveer 83 ml/uur (72,7 - 94,2 ml/uur) en het gemiddelde ogenschijnlijke distributievolume (95 % BI) op 4,33 l (3,51, 5,15 l). De klaring van C1-esteraseremmer correleerde positief met het totale lichaamsgewicht. De farmacokinetiek (FK) van Berinert s.c. in evenwichtstoestand hing niet af van de dosering bij gebruik van een dosering van 20 - 80 IE/kg bij patiënten met HAE.

Er zijn geen studies uitgevoerd om de FK van C1-esteraseremmer te evalueren in specifieke patiëntenpopulaties volgens het geslacht, het ras, de leeftijd of het bestaan van nier- of leverinsufficiëntie. Bij de populatieanalyse bij patiënten van 8 tot 72 jaar bleek de leeftijd geen invloed te hebben op de FK van C1-esteraseremmer.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen na intraveneuze of subcutane toediening. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij eenmalige en herhaalde toediening, lokale tolerantie en trombogeniciteit.

Er is geen onderzoek verricht naar het carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:
Glycine
Natriumchloride
Natriumcitraat

Oplosmiddel:
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen en oplosmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

De fysico-chemische stabiliteit na reconstitutie werd aangetoond gedurende 48 uren bij kamertemperatuur (max. 30 °C). Vanuit microbiologisch standpunt en gezien het feit dat Berinert geen conserveringsmiddel bevat, dient het gereconstitueerde product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk wordt toegediend, mag het product niet langer dan 8 uren bij kamertemperatuur bewaard worden.
Het gereconstitueerde product dient **enkel** in de flacon te worden bewaard.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.
Voor bewaarcondities na reconstitutie van het product: zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

<u>Primaire verpakking:</u>
Berinert 2000: Poeder (2000 IE) in een injectieflacon (Type II glas) met een stop (broombutyl rubber), blauwe sluiting (aluminium) en grijze flip-off dop (plastic).
4 ml oplosmiddel in een injectieflacon (Type I glas) met stop (chloorbutyl of broombutyl rubber), blauwe sluiting (aluminium) en grijze flip-off dop (plastic).

Berinert 3000: Poeder (3000 IE) in een injectieflacon (Type II glas) met een stop (broombutyl rubber), blauwe sluiting (aluminium) en limoenkleurige flip-off dop (plastic)
5,6 ml oplosmiddel in een injectieflacon (Type I glas) met stop (chloorbutyl of broombutyl rubber), blauwe sluiting (aluminium) en limoenkleurige flip-off dop (plastic)

Verpakkingsvormen:
Doos bevat:
1 injectieflacon met poeder
1 injectieflacon met water voor injectie (Berinert 2000: 4 ml, Berinert 3000: 5,6 ml)
1 overhevelsysteem met filter 20/20

Toedieningsset (binnenste doos)
1 wegwerp injectiespuit (Berinert 2000: 5 ml, Berinert 3000: 10 ml)
1 hypodermische naald
1 subcutaan injectieset
2 alcoholdoekjes
1 pleisterverband (niet steriel)

Multipacks met 5 x 2000 IE en 20 x 2000 IE.
Multipacks met 5 x 3000 IE en 20 x 3000 IE.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

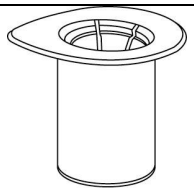
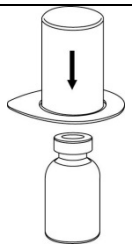
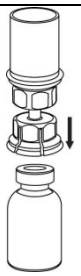
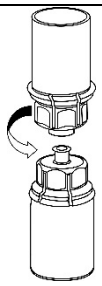
6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

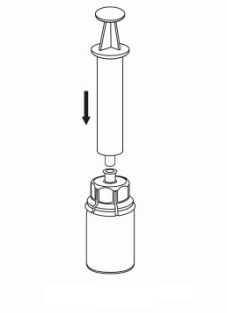
Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Wijze van toediening

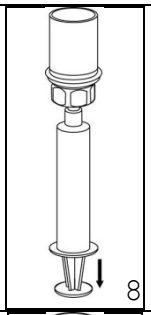
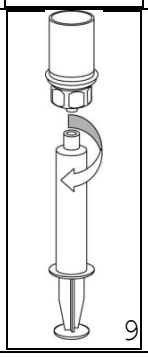
Algemene instructies
- De gereconstitueerde oplossing van Berinert moet kleurloos en helder tot licht opaalachtig zijn.
- Na filtratie/opzuigen (zie hieronder) moet het bereide product vóór toediening visueel worden gecontroleerd op partikels en verkleuring.
- Gebruik geen oplossingen die troebel zijn of neerslag bevatten.
- Bereiden en opzuigen dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren. Gebruik de spuit die bij het product wordt geleverd.

Bereiding
Breng het oplosmiddel op kamertemperatuur. Zorg ervoor dat de doppen van de injectieflacon van het product en van de injectieflacon met het oplosmiddel zijn verwijderd en dat de rubberstoppen met een antiseptische oplossing behandeld en droog zijn alvorens de Mix2Vial-verpakking te openen.

	1. Open de Mix2Vial-verpakking door de folie te verwijderen. Haal de Mix2Vial **niet** uit de blisterverpakking!
	2. Plaats de injectieflacon met oplosmiddel op een vlakke, nette ondergrond en houd de injectieflacon goed vast. Neem de Mix2Vial samen met de blisterverpakking en druk het uiteinde van de blauwe adapter **recht naar beneden** in de rubberstop van de injectieflacon met het oplosmiddel.
	3. Verwijder zorgvuldig de blisterverpakking van de Mix2Vial-set door de rand vast te houden en **recht** omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking en niet de Mix2Vial-set verwijdert.
	4. Plaats de injectieflacon van het product op een vlakke en stevige ondergrond. Draai de injectieflacon met oplosmiddel die verbonden is met de Mix2Vial-set, om en druk het uiteinde van de transparante adapter **recht naar beneden** in de rubberstop van de injectieflacon van het product. Het oplosmiddel zal vanzelf overvloeien in de injectieflacon van het product.
	5. Neem met één hand de injectieflacon van het product van de Mix2Vial-set en met de andere hand de injectieflacon met oplosmiddel en schroef de set voorzichtig los tegen de klok in, in twee delen. Gooi de injectieflacon van het oplosmiddel weg samen met de daarop bevestigde, blauwe Mix2Vial-adapter.
	6. Draai voorzichtig met de injectieflacon van het product, waarop de transparante adapter is bevestigd, totdat het product geheel is opgelost. Niet schudden.

	7. Zuig lucht op in een lege, steriele injectiespuit. Gebruik de spuit die bij het product wordt geleverd. Plaats de injectieflacon van het product rechtop en draai de injectiespuit met de wijzers van de klok mee op de Luer Lock fitting van de Mix2Vial. Spuit lucht in de injectieflacon van het product.

Opzuigen en toediening

	8. Draai het hele systeem om terwijl u de zuiger ingedrukt houdt en trek de inhoud van de injectieflacon op in de injectiespuit door zachtjes aan de zuiger te trekken.
	9. Nu de oplossing is overgeheveld naar de injectiespuit, houd u de injectiespuit goed vast (met de zuiger naar beneden gericht) en verwijdert u de transparante Mix2Vial-adapter van de injectiespuit door deze los te draaien tegen de wijzers van de klok in.

Toepassing
Het product kan worden toegediend met een hypodermale naald of een kit voor subcutane infusie.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Berinert 2000 IE: RVG 127904
Berinert 3000 IE: RVG 127905

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06 september 2021
Datum van laatste verlenging: 23 april 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 3, 4.6, 6.5 en 9: 28 februari 2022