

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Berinert 500 IU, Injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Berinert 1500 IU, Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: Ihmisen C1-esteraasin estäjä

Yksi Berinert 500 IU-injektioampulli sisältää 500 yksikköä (IU).

Yksi Berinert 1500 IU-injektioampulli sisältää 1500 yksikköä (IU).

C1-esteraasin estäjien teho ilmaistaan WHO:n C1-esteraasin estäjiä koskevan voimassa olevan standardin mukaisesti kansainvälisinä yksikköinä (International Units, IU).

Berinert 500 IU sisältää 50 IU/ml C1-esteraasin estäjää, kun se on saatettu käyttövalmiiksi sekoittamalla 10 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä.

Berinert 1500 IU sisältää 500 IU/ml C1-esteraasin estäjää, kun se on saatettu käyttövalmiiksi sekoittamalla 3 ml:aan injektioneesteisiin käytettävää vettä.

Käyttövalmiiksi sekoitetun 500 IU liuoksen kokonaisproteiinisältö on 6,5 mg/ml.

Käyttövalmiiksi sekoitetun 1500 IU liuoksen kokonaisproteiinisältö on 65 mg/ml.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Natriumia enintään 486 mg (noin 21 mmol) per 100 ml liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Berinert 500 IU:

Injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Berinert 1500 IU:

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen jauhe.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Hereditaarinen angioedeema, tyyppi I ja II (HAE)

Akuuttien HAE-kohtausten hoito ja lääketieteellistä toimenpidettä edeltävä HAE-kohtausten ennaltaehkäisy.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava C1-esteraasin estäjien puutoksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

**Annostus**

## **Aikuiset**

Akuuttien HAE-kohtausten hoito:

20 IU:ta painokiloa kohden (20 IU/kg).

Lääketieteellistä toimenpidettä edeltävä HAE-kohtausten ennaltaehkäisy:

1000 IU:ta korkeintaan 6 tuntia ennen lääkintä-, hammas- tai kirurgista toimenpidettä.

## **Pediatriiset potilaat**

Akuuttien HAE-kohtausten hoito:

20 IU:ta painokiloa kohden (20 IU/kg).

Lääketieteellistä toimenpidettä edeltävä HAE-kohtausten ennaltaehkäisy:

15–30 IU:ta painokiloa kohden (15–30 IU/kg) korkeintaan 6 tuntia ennen lääkintä-, hammas- tai kirurgista toimenpidettä. Annoksen valinnassa on huomioitava kliiniset olosuhteet (esim. toimenpiteen laatu ja sairauden vakavuus).

## **Antotapa**

Berinert sekoitetaan käyttövalmiiksi kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti. Käyttövalmiiksi sekoitettu

- 500 IU liuos on väritön ja kirkas
- 1500 IU liuos on väritön ja kirkas tai hieman opalisoiva.

Liuos annetaan hitaana injektiona laskimoon. Berinert 500 IU voidaan myös antaa infuusiona (4 ml/minuutti).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Jos potilaalla tiedetään olevan taipumusta allergioihin, hänelle on annettava estohoitona antihistamiineja ja kortikosteroideja.

Jos potilaalla ilmenee allergisia tai anafylaktistyyppisiä reaktioita, Berinert-valmisteiden antaminen on lopetettava heti (esim. injektion/infuusion antaminen on keskeytettävä) ja asianmukainen hoito on aloitettava. Hoitotoimenpiteet riippuvat haittavaikutuksen tyypistä ja vaikeusasteesta. Sokin hoidossa on noudatettava voimassa olevia hoitosuosituksia.

Jos potilaalla on kurkunpään turvotusta, hänen vointiaan on seurattava erityisen tarkoin ja ensiavun on oltava heti saatavilla.

Berinert-valmisteiden käyttöä muuhun kuin hyväksytyyn käyttötarkoitukseen tai kapillaarivuoto-oireyhtymän (capillary leak syndrome, CLS) hoitoon ei suositella (ks. myös kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Berinert sisältää natriumia enintään 486 mg (noin 21 mmol) per 100 ml liuosta. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

## **Kotihoito ja itseannostelu**

Tämän lääkevalmisteiden käytöstä kotihoidossa ja itseannostelussa on rajallisesti tietoa. Kotihoidon mahdolliset riskit liittyvät itse lääkkeen antamiseen sekä haittavaikutusten, erityisesti yliherkkyysreaktioiden, hoitoon. Päätös kotihoidosta yksittäisen potilaan kohdalla kuuluu hoitavalle lääkärille, jonka täytyy varmistaa riittävän opastuksen tarjoaminen ja tarkistaa oikea käyttö säännöllisesti.

## **Virusturvallisuus**

Vakiintuneita toimenpiteitä ihmisen verestä tai plasmasta valmistetuista lääkevalmisteista aiheutuvien infektioiden estämiseksi ovat verenluovuttajien valinta, erityisten infektiomerkkiaineiden seulominen luovutetusta verestä ja plasmapooleista sekä valmistuksenaikaiset tehokkaat toimenpiteet virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Tästä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymisen mahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytössä olevien toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten HI-virukseen, hepatiitti B- ja C-viruksiin sekä vaipattomiin viruksiin kuten hepatiitti A -virus ja parvovirus B19.

Ihmisen plasmasta valmistettuja valmisteita säännöllisesti/toistuvasti saavien potilaiden on tavallisesti harkittava asianmukaisten rokotusten (hepatiitti A:ta ja B:tä vastaan) ottamista.

Valmisteen nimi, eränumero ja potilaalle annettu lääkemäärä kehoitetaan kirjaamaan Berinert-valmisteen jokaisen antokerran yhteydessä, jotta potilas ja valmiste-erä voidaan yhdistää.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### ***Raskaus***

Käytössä olevat tiedot viittaavat siihen, etteivät riskit ole lisääntyneet, kun naiset ovat saaneet Berinert-hoitoa raskauden aikana. Berinert on ihmisen plasman fysiologinen aineosa. Reproduktiotoksisuutta ja kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta ei siksi ole tutkittu eläimillä eikä ihmisellä odoteta esiintyvän haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, prenataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen.

Berinert-valmistetta ei siksi pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

##### ***Imetys***

Ei tiedetä, erittykö Berinert rintamaitoon, mutta erittyminen on epätodennäköistä koska sen molekyylipaino on suuri. On kuitenkin kyseenalaista, tulisiko hereditaarista angioedeemaa sairastavien naisten imettää. Imetyksen edut lapselle ja hoidon edut äidille on otettava huomioon, kun päätetään, onko imettäminen tai Berinert-hoito lopetettava.

##### ***Hedelmällisyys***

Berinert on ihmisen plasman fysiologinen aineosa. Reproduktiotoksisuutta ja kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta ei siksi ole tutkittu eläimillä eikä ihmisellä odoteta esiintyvän haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, prenataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Berinertillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavat haittavaikutustiedot perustuvat myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen sekä tieteelliseen kirjallisuuteen. Haittavaikutukset on esitetty seuraavien käyttöön vakiintuneiden esiintyvyyksien mukaisesti:

Hyvin yleiset:	≥	1/10
Yleiset:	≥	1/100, < 1/10
Melko harvinaiset:	≥	1/1 000, < 1/100
Harvinaiset:	≥	1/10 000, < 1/1 000
Hyvin harvinaiset:	<	1/10 000 (mukaan lukien yksittäiset raportit)

Haittavaikutukset ovat Berinert-hoidon yhteydessä harvinaisia.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Verisuonisto				Tromboosin kehittyminen*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Ruumiinlämmön nousu, injektiokohdan reaktiot	
Immuunijärjestelmä				Allergiset tai anafylaktistyyppiset reaktiot (esim. takykardia, hyper- tai hypotensio, punastelu, nokkosihottuma, hengenahdistus, päänsärky, huimaus, pahoinvointi)	Sokki

\* Suuria Berinert-annoksia on annettu tarkoituksena antaa potilaalle estohoitoa kapillaarivuoto-oireyhtymään tai hoitaa sitä ennen sydänleikkausta, jossa on käytetty kehonulkoista verenkiertoa tai tällaisen leikkauksen aikana tai jälkeen (käyttöaihetta ja annostusta ei ole hyväksytty), ja tämä on johtanut yksittäistapauksissa potilaan kuolemaan.

Turvallisuus tarttuvien taudinaiheuttajien suhteen, ks. kohta 4.4.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta (ks. yhteystiedot alla).

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteiini-C1 estäjät

ATC-koodi: B06AC01

C1-esteraasin estäjä on plasman glykoproteiini, jonka molekyylipaino on 105 kD, ja sen hiilihidraattiosa on 40 %. Sen pitoisuus ihmisen plamassa on noin 240 mg/l. C1-esteraasin estäjää esiintyy ihmisen plasman lisäksi myös istukassa, maksasoluissa, monosyyteissä ja trombosyyteissä.

C1-esteraasin estäjät kuuluvat ihmisen plasman seriini-proteaaasi-inhibiittori-(serpiini)-järjestelmään samoin kuin muut proteiinit, kuten antitrombiini III, alfa<sub>2</sub>-antiplasmiini, alfa<sub>1</sub>-antitrypsiini ja muut proteiinit.

C1-esteraasin estäjä estää fysiologisissa olosuhteissa komplementtijärjestelmän klassista aktivaatitietä inaktivoimalla entsyymaattisesti aktiivisia komponentteja C1s ja C1r. Aktiivinen entsyymi muodostaa kompleksin inhibiittorin kanssa suhteessa 1:1.

C1-esteraasin estäjä on lisäksi yksi tärkeimmistä koagulaation kontaktiaktivaation estäjistä, koska se estää tekijää XIIa ja sen osia. Se on alfa<sub>2</sub>-makroglobuliinin lisäksi plasman kallikreinin tärkein estäjä.

Berinert-valmisteen terapeuttinen vaikutus hereditaarisen angioedeeman hoitoon on seurausta puutteellisen C1-esteraasin estäjän aktiivisuuden substituutiosta.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Valmiste annetaan laskimoon, joten sitä on heti plasmassa annettua annosta vastaavina pitoisuuksina.

Berinertin farmakokinetiikkaa on tutkittu kahdessa tutkimuksessa.

Berinert 1500 IU ja Berinert 500 IU-valmisteiden suhteellista hyötyosuutta arvioitiin terveillä aikuisilla (n=15) tehdystä faasin I tutkimuksesta saatujen farmakokineettisten tietojen perusteella. Berinert-vahvuuksien hyötyosuudet olivat vertailukelpoiset. C1-INH:n antigeenipitoisuuksien C<sub>max</sub>-arvojen geometristen keskiarvojen suhde (90 %:n CI) oli 1,02 (0,99, 1,04) ja AUC<sub>0-last</sub>-arvojen vastaava luku 1,02 (0,99, 1,05). Puoliintumisaika arvioitiin tutkimushenkilöiden osajoukosta tilamallista riippumattomilla farmakokineettisillä analyyseillä. Berinert 1500 IU-valmisteen keskimääräinen puoliintumisaika oli 87,7 tuntia ja Berinert 500 IU-valmisteen 91,4 tuntia.

Farmakokinetiikkaa on tutkittu hereditaarista angioedeemaa sairastavilla potilailla (34 potilasta oli yli 18 vuotta, 6 potilasta alle 18 vuotta). Näistä potilaista 15 sai estohoitoa (usein toistuviiin/vaikeisiin HAE-kohtauksiin), ja 25 potilasta sai hoitoa harvemmin esiintyviin/lieviin HAE-kohtauksiin sekä tarvittaessa. Tiedot kerättiin kohtauksettomana ajanjaksona.

Saannon (ns. *in-vivo* recovery, IVR) mediaani oli 86,7 % (vaihteluväli: 54,0–254,1 %). Lasten saanto (IVR) oli hieman suurempi (98,2 %, vaihteluväli: 69,2–106,8 %) kuin aikuisten (82,5 %, vaihteluväli: 54,0–254,1 %). Jos potilaan kohtaukset olivat vaikea-asteisia, heidän saantonsa (IVR) oli suurempi (101,4 %) kuin silloin, kun potilaan kohtaukset olivat lieviä (75,8 %, vaihteluväli: 57,2–195,9 %).

Aktiivisuuden lisääntymisen mediaani oli 2,3 %/IU/painokilo (vaihteluväli: 1,4–6,9 %/IU/painokilo). Aikuisten ja lasten välillä ei havaittu merkitseviä eroja. Kun potilaan kohtaukset olivat vaikea-asteisia, heillä havaittiin hieman suurempi aktiivisuuden lisääntyminen kuin potilailla, joiden kohtaukset olivat lieviä (2,9, vaihteluväli: 1,4–6,9 vs 2,1, vaihteluväli: 1,5–5,1 %/IU/painokilo).

C1-esteraasin estäjän aktiivisuuden huippupitoisuus saavutettiin plasmassa 0,8 tunnin kuluessa Berinert-valmisteen antamisen jälkeen eikä potilasryhmien välillä esiintynyt merkitseviä eroja.

Puoliintumisaajan mediaani oli 36,1 tuntia. Se oli lapsilla hieman lyhyempi kuin aikuisilla (32,9 vs 36,1 tuntia) samoin kuin potilailla, joiden kohtaukset olivat vaikea-asteisia, verrattuna potilaisiin, joiden kohtaukset olivat lieviä (30,9 vs 37,0).

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Berinert sisältää vaikuttavana aineena C1-esteraasin estäjää. Sitä saadaan ihmisen plasmasta ja se vaikuttaa samalla tavoin kuin plasman endogeeninen aineosa. Berinert- kerta-annos rotille ja hiirille ja toistuvaisannos rotille ei viitannut toksisuuteen.

Toistetuilla annoksilla tehtäviä prekliinisiä tutkimuksia karsinogeenisuuden ja reproduktiivisen toksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty, koska niitä ei voi toteuttaa järkevästi tavanomaisilla eläimillä heterologisten ihmisen proteiinien annon jälkeen kehittyvien vasta-aineiden vuoksi.

Ouchterlonyn koe *in vitro* ja marsun PCA-malli *in vivo* eivät viitanneet siihen, että Berinert-valmisteseen ilmaantuisi uusia antigeenideterminanteja pastöroinnin jälkeen.

Kaneilla suoritettiin *in vivo* trombogeenisuustutkimuksia Berinert-annoksilla, jotka olivat enintään 800 IU/kg. Protromboottista riskiä ei havaittu, kun Berinert-valmistetta annettiin laskimoon enintään 800 IU/kg.

Kaneilla tehtyjen paikallisten siedettävyydetutkimusten perusteella Berinert oli kliinisesti, paikallisesti ja histologisesti hyvin siedetty, kun sitä annettiin laskimoon, ihon alle, valtimoon ja lihakseen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

*Kuiva-aine:*

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumsitraatti

*Liuotin:*

Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden ja liuotimien kanssa samaan ruiskuun/injektioon-/infuusiolaitteeseen.

### 6.3 Kesto aika

36 kuukautta

Berinert 500 IU -valmisteen fysikaalis-kemiallisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia huoneenlämmössä (enintään 30 °C) käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen. Berinert 1500 IU -valmisteen fysikaalis-kemiallisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C). Mikrobiologiselta kannalta katsottuna käyttövalmisluios tulee käyttää heti valmistamisen jälkeen, koska se ei sisällä säilytysainetta. Jos valmistetta ei käytetä heti, sitä saa säilyttää enintään 8 tuntia huoneenlämpötilassa. Käyttövalmiiksi saatettu valmiste on säilytettävä **injektiopullossa**.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Sisäpakkaukset:

Berinert 500 IU: Kuiva-aine (500 IU) injektiopullossa (tyypin II lasia), jossa on suljin (bromobutylikumia), sinetti (alumiinia) ja irti napsautettava flip-off-suljin (muovia).

10 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on suljin (klorobutyylikumia), sinetti (alumiinia) ja irti napsautettava flip-off-suljin (muovia).

Berinert 1500 IU: Kuiva-aine (1500 IU) injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on suljin (bromobutyylikumia), sinetti (alumiinia) ja irti napsautettava flip-off-suljin (muovia).

3 ml liuotinta injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on suljin (klorobutyylikumia), sinetti (alumiinia) ja irti napsautettava flip-off-suljin (muovia).

#### Pakkaukset:

Ulkopakkauksen sisältö:

yksi injektiopullo, joka sisältää kuiva-ainetta

yksi injektiopullo, joka sisältää liuotinta (Berinert 500: 10 ml, Berinert 1500: 3 ml)

yksi suodattimella varustettu siirtolaite 20/20

Annostelutarvikkeet (sisälaatikko):

yksi kertakäyttöinen ruisku (Berinert 500 IU: 10 ml, Berinert 1500 IU: 5 ml)

yksi laskimopunktiolaite

kaksi alkoholipyyhettä

yksi laastari

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.



### *Antotapa*






#### *Yleiset ohjeet*

- Berinert 500 IU injektionesteen on oltava väritöntä ja kirkasta.
- Berinert 1500 IU injektionesteen on oltava väritöntä ja kirkasta tai hieman opaalinhoitoista.
- Kun käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste on suodatettu/vedetty ruiskuun (ks. seuraavassa), valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia eikä värinmuutoksia.
- Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.
- Valmisteen käyttövalmiiksi sekoittaminen ja vetäminen ruiskuun on tehtävä aseptisissä olosuhteissa. Käytä valmisteen mukana toimitettua ruiskua.


#### *Käyttövalmiiksi saattaminen*

Anna liuottimen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Varmista, että kuiva-aineen ja liuottimen sisältävien injektiopullojen irti napsautettavat flip-off-sulkimet on poistettu ja tulpat on käsitelty antiseptisellä liuoksella. Tulpan on sen jälkeen annettava kuivua ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista.


	1. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä suojakansi pois. <b>Älä</b> ota Mix2Vial-laitetta pois pakkauksesta!
	2. Aseta liuottimen sisältävä injektiopullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja ota injektiopullostas tukeva ote. Ota Mix2Vial sekä pakkaus ja paina sinisen sovittimen piikki <b>suoraan</b> liuotinpullon tulpan läpi.

 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Poista pakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta siten, että pidät pakkauksen reunasta kiinni ja vedät <b>kohtisuoraan</b> ylöspäin. Varmista, että vedät pois vain pakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Aseta injektiopullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial ylösalaisin, ja paina läpinäkyvän sovittimen piikki <b>suoraan</b> kuiva-aineinjektiopullon tulpan <b>läpi</b>. Liuotin siirtyy automaattisesti kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Ota toisella kädellä kiinni Mix2Vial-laitteen kuiva-aineen sisältävän injektiopullon puolelta ja toisella kädellä liuottimen sisältävän injektiopullon puolelta ja kierrä laite varovasti kahteen osaan. Hävitä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty sininen Mix2Vial-sovitin.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Pyörittele kuiva-aineinjektiopulloa ja siihen kiinnitettyä läpinäkyvää sovitinta, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Ei saa ravistaa.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Vedä tyhjäin, steriiliin ruiskuun ilmaa. Käytä valmisteen mukana toimitettua ruiskua. Kun kuiva-aineen sisältävä injektiopullo on oikeinpäin, kiinnitä ruisku Mix2Vial-sovittimen Luer Lock -liittimeen. Ruiskuta ilma kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.</p>

*Valmisteen vetäminen ruiskuun ja anto*

 <p style="text-align: right;">8</p>	<p>8. Kun ruiskun mäntä on alas painettuna, käännä laite ja injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.</p>
---	--



	 <p>9</p>	<p>9. Kun liuos on nyt siirretty ruiskuun, ota tukeva ote ruiskun kammiosta (pitäen ruiskun mäntää samalla alaspäin) ja irrota ruiskusta läpinäkyvä Mix2Vial-sovitin.</p>
--	--	---

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25444  
32029

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.1.2009/12.12.2013

## 10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.11.2018