

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Berinert 2000 UI polvo y disolvente para solución inyectable subcutánea.

Berinert 3000 UI polvo y disolvente para solución inyectable subcutánea.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Inhibidor de la C1 esterasa humano (de plasma humano) subcutáneo (s.c.)

Berinert 2000 contiene 2.000 UI por vial de inyección.

Berinert 3000 contiene 3.000 UI por vial de inyección.

La potencia del inhibidor de la C1 esterasa humano se expresa en Unidades Internacionales (UI), que está relacionado con el actual estándar de la OMS para los productos inhibidores de la C1 esterasa.

Composición cualitativa y cuantitativa

Berinert 2000 contiene 500 UI de inhibidor de la C1 esterasa humano/ml tras la reconstitución con 4 ml de agua para preparaciones inyectables.

Berinert 3000 contiene 500 UI de inhibidor de la C1 esterasa humano/ml tras la reconstitución con 6 ml de agua para preparaciones inyectables.

El contenido de proteína total de la solución reconstituida es 65 mg/ml.

Excipiente(s) con efecto conocido

Hasta 486 mg de sodio (aproximadamente 21 mmol) por 100 ml de solución.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Berinert 2000:

Polvo y disolvente para solución inyectable subcutánea.

Berinert 3000:

Polvo y disolvente para solución inyectable subcutánea.

Polvo blanco.

Disolvente transparente e incoloro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Berinert se utiliza para la prevención de los ataques recurrentes de angioedema hereditario (AEH) en pacientes adolescentes y adultos con deficiencia del inhibidor de la C1 esterasa.

4.2 Posología y forma de administración

Berinert está indicado para la auto-administración mediante inyección subcutánea. El paciente o su cuidador/a debe formarse, tanto como sea necesario, sobre el modo de administrar Berinert.

Posología

Adultos

La dosis recomendada de Berinert s.c. es de 60 UI/kg peso corporal dos veces por semana (cada 3-4 días).

Población pediátrica

La posología en adolescentes es la misma que en adultos.

Forma de administración

Para uso exclusivo por vía subcutánea.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver la sección 6.6.

El sitio sugerido para la inyección subcutánea de Berinert es el área abdominal. En los ensayos clínicos, Berinert se inyectó en un solo sitio.

La preparación reconstituida debe administrarse por inyección subcutánea a un ritmo tolerado por el paciente.

Posología

Forma de administración

4.3 Contraindicaciones

Individuos que han experimentado reacciones de hipersensibilidad que amenazan la vida, incluida la anafilaxia, a preparaciones C1-INH o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

Reacciones de hipersensibilidad

Si se producen reacciones alérgicas graves, la administración de Berinert se debe interrumpir inmediatamente (por ejemplo, interrumpiendo la inyección) y se debe iniciar la atención médica apropiada.

En caso de un ataque agudo de AEH, se debe iniciar un tratamiento individualizado.

Eventos tromboembólicos (TEE)

Se ha producido trombosis en intentos de tratamiento con altas dosis de C1-INH i.v. para la profilaxis o terapia del síndrome de fuga capilar antes, durante o después de la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (indicación y dosis sin licencia). En la dosis s.c. recomendada, no se ha establecido una relación causal entre TEE y el uso de concentrado C1-INH.

Seguridad vírica

Para prevenir la transmisión de enfermedades infecciosas cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, se toman medidas estándares como la selección de donantes, análisis de marcadores específicos de infecciones en las donaciones individuales y en las mezclas de plasma, así como la inclusión de etapas en el proceso de fabricación para eliminar/inactivar virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos derivados de la sangre o plasma humanos, la posibilidad de transmisión de agentes infecciosos no se puede excluir totalmente. Esto también se refiere a virus de naturaleza desconocida o emergentes y otros patógenos.

Las medidas aplicadas se consideran eficaces para los virus envueltos tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) y virus no envueltos como el virus VHA y el parvovirus B19.

Es posible que su médico le recomiende la vacunación contra la hepatitis A y B si usted se trata periódicamente/repetidamente con medicamentos derivados del plasma humano.

Berinert 2000 IU contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Berinert 3000 IU contiene 29 mg de sodio por vial, equivalente a 1,5% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de información limitada sobre la ausencia de incremento de riesgo del uso de productos con inhibidor de la C1 esterasa humano durante el embarazo. El inhibidor de la C1 esterasa humano es un componente fisiológico del plasma humano. No se han realizado estudios toxicológicos con Berinert en animales sobre la reproducción y el desarrollo. No se esperan efectos nocivos sobre la fertilidad o el desarrollo pre y posnatal en humanos.

En tres estudios, que incluyeron 344 pacientes, se recopilaban datos de 36 mujeres (50 embarazos). No se asociaron eventos adversos con el tratamiento con C1-INH antes, durante o después del embarazo y las mujeres dieron a luz bebés sanos.

Lactancia

No hay información sobre la excreción de Berinert en la leche materna, el efecto sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de Berinert de la madre y cualquier efecto adverso potencial de Berinert en el lactante o de la afección materna subyacente.

Fertilidad

El inhibidor de la C1 esterasa humano es un componente fisiológico del plasma humano. No se han realizado ensayos sobre toxicidad para la reproducción y el desarrollo con Berinert.

Embarazo

Fertilidad

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Berinert sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se obtuvieron del Estudio 3001, un estudio pivotal de fase 3 en pacientes (n = 86) con AEH que recibieron Berinert por vía subcutánea. Los pacientes elegibles también pudieron participar en un estudio de extensión abierto (Estudio 3002) de hasta 140 semanas (n = 126). La frecuencia de reacciones adversas se basa en eventos relacionados con Berinert. Se estima por paciente y se clasifica como:

Muy frecuentes:	≥ 1/10
Frecuentes:	≥ 1/100 a < 1/10
Poco frecuentes:	≥ 1/1.000 a < 1/100
Raras:	≥ 1/10.000 a < 1/1.000
Muy raras:	< 1/10.000

Clasificación de Órganos del Sistema MedDRA	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Nasofaringitis	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunitario	Hipersensibilidad (Hipersensibilidad, prurito, erupción y urticaria)	Frecuentes
Trastornos del Sistema nervioso	Mareo	Frecuentes
Desordenes generales y condiciones del sitio de administración	Reacciones en el sitio de inyección ^a	Muy frecuentes
^a Hematoma en el sitio de inyección, frío en el sitio de inyección, secreción en el sitio de inyección, eritema en el sitio de inyección, hematoma en el sitio de inyección, endurecimiento en el sitio de inyección, edema en el sitio de inyección, dolor en el sitio de inyección, prurito en el sitio de inyección, erupción en el sitio de inyección, reacción en el sitio de inyección, cicatriz en el sitio de inyección, inflamación en el sitio de inyección, urticaria en el sitio de inyección, calor en el sitio de inyección.		

Población pediátrica

El perfil de seguridad de Berinert se evaluó en un subgrupo de once pacientes, de 8 a < 17 años de edad, en ambos estudios (Estudio 3001, Estudio 3002) y fue consistente con los resultados generales de seguridad.

Otras poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El perfil de seguridad de Berinert se evaluó en un subgrupo de diez pacientes, de 65 a 72 años de edad, en ambos estudios (Estudio 3001, Estudio 3002) y fue consistente con los resultados generales de seguridad.

Para mayor información sobre seguridad en relación con agentes transmisibles, ver la sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis. Dosis correspondientes de hasta 117 UI/kg s.c. se han administrado dos veces por semana en un estudio clínico de dosis fija y fueron bien tolerados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes hematológicos, fármacos utilizados en el angioedema hereditario: C1-inhibidor, derivado plasmático.
Código ATC: B06AC01.

El inhibidor de la C1 esterasa es una glicoproteína plasmática con un peso molecular de 105 kD y una fracción media de carbohidratos del 40%. Su concentración aproximada en el plasma humano es de 240 mg/l. Además de estar presente en el plasma humano, la placenta, los hepatocitos, los monocitos y las plaquetas también contienen inhibidor de la C1 esterasa.

El inhibidor de la C1 esterasa pertenece al sistema inhibidor de las serin-proteasas (serpinas) del plasma humano, igual que otras proteínas como la antitrombina III, la alfa-2-antiplasmina, la alfa-1-antitripsina y otras.

Mecanismo de acción

En condiciones fisiológicas, el inhibidor de la C1 esterasa bloquea la ruta clásica del sistema del complemento al inactivar los componentes enzimáticos activos C1s y C1r. La enzima activa forma un complejo con el inhibidor en proporción estequiométrica 1:1.

Además, el inhibidor de la C1 esterasa es el inhibidor más importante de la activación de la coagulación por contacto al inhibir el factor XIIa y sus fragmentos. También actúa como el principal inhibidor de la calicreína plasmática, junto con la alfa-2-macroglobulina.

El efecto terapéutico de Berinert en el angioedema hereditario se consigue por la sustitución de la deficiente actividad del inhibidor de la C1 esterasa.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Berinert para la profilaxis de rutina para prevenir ataques de AEH se demostró en un estudio cruzado multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 3001). El estudio evaluó a 90 sujetos adultos y adolescentes con AEH sintomático tipo I o II. La mediana (rango) de edad de los sujetos fue de 40 (12 a 72) años; 60 sujetos eran mujeres y 30 sujetos eran hombres. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir 60 UI/kg o 40 UI/kg de Berinert en un período de tratamiento de 16 semanas y placebo en el otro período de tratamiento de 16 semanas. Los pacientes se autoadministraron Berinert o placebo por vía subcutánea 2 veces por semana. Se evaluó la eficacia durante las últimas 14 semanas de cada período de tratamiento. Los pacientes elegibles también pudieron participar en un estudio de extensión abierto de hasta 140 semanas (Estudio 3002). Aproximadamente la mitad de los sujetos inscritos en el estudio de extensión participaron en el Estudio 3001 (64/126, 50,8%), lo que contribuyó a las similitudes entre las poblaciones de estudio.

Estudio 3001:

Dos veces por semana, dosis s.c. de 60 UI/kg o 40 UI/kg de Berinert dieron como resultado una diferencia significativa en el número de ataques de AEH normalizados en el tiempo (la tasa de ataques) en relación con el placebo (Tabla 1). El número de ataques de AEH normalizados en el tiempo en sujetos a los que se les administraron 60 UI/kg fue de 0,52 ataques por mes en comparación con 4,03 ataques por mes en los sujetos que recibían placebo ($p < 0,001$). El número de ataques de AEH normalizados en el tiempo en sujetos a los que se les administró 40 UI/kg fue de 1,19 ataques por mes en comparación con 3,61 ataques por mes en los sujetos que recibían placebo ($p < 0,001$).

Tabla 1. Número de ataques de AEH normalizados en el tiempo (número/mes)

	60 IU/kg Secuencias de tratamiento (N = 45)		40 IU/kg Secuencias de tratamiento (N = 45)	
	Producto	Placebo	Producto	Placebo
n	43	42	43	44
Media (SD)	0,5 (0,8)	4,0 (2,3)	1,2 (2,3)	3,6 (2,1)
Mín, 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 (SE)*	0,5 (0,3)	4,0 (0,3)	1,2 (0,3)	3,6 (0,3)
95% IC para LS media*	(0,0, 1,0)	(3,5, 4,6)	(0,5, 1,9)	(3, 4,3)
Diferencia de tratamiento (dentro de los sujetos)	60 IU/kg – Placebo		40 IU/kg – Placebo	
LS media* (95% IC)	-3,5 (-4,2, -2,8)		-2,4 (-3,4, -1,5)	
Valor-p*	< 0.001		< 0.001	

IC = intervalo de confianza; AEH = angioedema hereditario; N = número de sujetos asignados al azar; n = número de sujetos con datos; LS = mínimos cuadrados.

* De un modelo mixto.

La mediana (percentil 25, 75) de reducción porcentual en el número de ataques de AEH normalizado en el tiempo del placebo fue del 95% (79, 100) con 60 UI/kg y del 89% (70, 100) con 40 UI/kg de Berinert entre los sujetos con datos evaluables en ambos períodos de tratamiento.

El porcentaje de respondedores (IC del 95%) con una reducción $\geq 50\%$ en el número de ataques de AEH normalizados en el tiempo con Berinert en relación con el placebo fue del 83% (73%, 90%). El noventa por ciento (90%) de los sujetos con 60 UI/kg respondieron al tratamiento y el 76% de los sujetos con 40 UI/kg respondieron al tratamiento.

El setenta y uno por ciento (71%) de los sujetos con 60 UI/kg y el 53% de los sujetos con 40 UI/kg tuvieron ≥ 1 ataque de AEH por período de 4 semanas con placebo y < 1 ataque de AEH por período de 4 semanas con Berinert.

Un total del 40% de los sujetos con 60 UI/kg y el 38% de los sujetos con 40 UI/kg no tuvieron ataques, y la tasa media de ataques de AEH por mes fue de 0,3 en ambas dosis.

Berinert dio como resultado una diferencia significativa en el número de usos normalizados en el tiempo de medicación de rescate (la tasa de uso de medicación de rescate) en relación con el placebo. Una dosis de 60 UI/kg dio como resultado una tasa media de medicación de rescate de 0,3 usos por mes, en comparación con 3,9 usos por mes con placebo. Una dosis de 40 UI/kg resultó en una tasa media de uso de medicación de rescate de 1,1 usos por mes, en comparación con 5,6 usos por mes con placebo.

Estudio 3002:

La seguridad y eficacia a largo plazo de Berinert para la profilaxis de rutina para prevenir ataques de AEH se demostró en un estudio abierto, aleatorizado y de grupos paralelos. El estudio evaluó a 126 sujetos adultos y pediátricos con AEH sintomático tipo I o II, que consistió en 64 pacientes de continuación del estudio 3001 y 62 pacientes de no continuación. La mediana (rango) de edad de los sujetos fue 41,0 (8-72) años. Los pacientes con una tasa de ataque mensual de 4,3 en 3 meses antes de la entrada en el estudio fueron incluidos y tratados durante una media de 1,5 años; 44 pacientes (34,9%) tuvieron más de 2 años de exposición. La actividad funcional media de C1-INH en estado estacionario aumentó al 52,0% con 40

UI/kg y al 66,6% con 60 UI/kg. La incidencia de eventos adversos fue baja y similar en ambos grupos de dosis (11,3 y 8,5 eventos por paciente-año para 40 UI/kg y 60 UI/kg, respectivamente).

La media (SD) del número ataques de AEH normalizado en el tiempo fue de 0,45 (0,737) ataques por mes para 40 UI y de 0,45 (0,858) ataques por mes para 60 UI.

El porcentaje de respondedores (IC del 95%) con una reducción $\geq 50\%$ en el número de ataques de AEH normalizados en el tiempo en Berinert en relación con el número de ataques de AEH normalizados en el tiempo utilizados como calificación para participar en el Estudio 3002 fue del 93,5% (84,6%, 97,5%) en el grupo de tratamiento de 40 UI/kg y del 91,7% (81,9%, 96,4%) en el grupo de tratamiento de 60 UI/kg.

El porcentaje de sujetos con una frecuencia de ataque de AEH normalizada en el tiempo de < 1 ataque de AEH por período de 4 semanas fue del 79,4% para 40 UI/kg y del 85,7% para 60 UI/kg.

El porcentaje de sujetos libres de ataques de AEH fue del 34,9% para 40 UI/kg y del 44,4% para 60 UI/kg (a lo largo de la duración del estudio con una duración máxima de exposición de $> 2,5$ años). De 23 pacientes que recibieron 60 UI/kg durante más de 2 años, 19 (83%) estuvieron libres de ataques durante los meses 25 a 30 de tratamiento.

El número medio normalizado en el tiempo de usos de medicación de rescate fue de 0,26 (0,572) usos por mes para 40 UI/kg y 0,31 (0,804) usos por mes para 60 UI/kg.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Berinert se evaluó en un subgrupo de 11 pacientes de 8 a < 17 años de edad en el estudio de profilaxis de rutina, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado (Estudio 3001) y en el estudio aleatorizado, abierto y controlado con tratamiento activo (Estudio 3002). Los resultados del análisis de subgrupos por edad fueron consistentes con los resultados generales del estudio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las características farmacocinéticas de Berinert subcutáneo fueron descritas principalmente utilizando métodos de farmacocinética poblacional en datos agrupados de 3 ensayos clínicos en sujetos sanos y pacientes con AEH.

Absorción

Después de dos administraciones subcutáneas por semana, Berinert se absorbe lentamente, con una mediana (95% IC) de tiempo máximo de concentración (t_{max}) de aproximadamente 59 horas (23, 134 horas). Basado en una mediana (95% IC) de tiempo de semivida aparente de 69 horas (24, 250 horas), se espera un estado estable para C1-INH durante las 3 semanas de administración. Después de dos administraciones s.c. por semana de 60 IU/kg de Berinert, se espera una mediana (95% IC) del 48% (25,1, 102%) para C1-INH funcional. La mediana (95% IC) de biodisponibilidad relativa (F) de Berinert después de la administración s.c. fue estimada aproximadamente del 43% (35,2, 50,2%).

Distribución y eliminación

Las medias del aclaramiento (IC del 95%) y del volumen aparente de distribución de Berinert en la población se estimaron en aproximadamente 83 ml/h (72,7, 94,2 ml/h) y 4,33 l (3,51, 5,15 l). El aclaramiento C1-INH se correlacionó positivamente con el peso corporal total. El estado estacionario de Berinert s.c. fue independiente de la dosis entre 20 - 80 UI/kg en sujetos con AEH.

No se han realizado estudios para evaluar la farmacocinética de C1-INH en poblaciones específicas de pacientes estratificadas por sexo, raza, edad o por la presencia de insuficiencia renal o hepática. El análisis poblacional, evaluando la edad (8 a 72 años), no influyó en la farmacocinética de C1-INH.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos posteriores a la administración intravenosa y/o subcutánea no revelan riesgos especiales para los humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis única y repetida, tolerabilidad local y trombogenicidad.

No se han realizado estudios sobre carcinogenicidad y toxicología reproductiva.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Glicina

Cloruro sódico

Citrato sódico

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos y diluyentes.

6.3 Periodo de validez

36 meses

Después de la reconstitución se ha demostrado la estabilidad físico-química durante 48 horas a temperatura ambiente (máx. 30 °C). Desde un punto de vista microbiológico y como Berinert no contiene ningún conservante, el producto reconstituido debe usarse inmediatamente. Sin embargo, si no se administra inmediatamente, no debe conservarse más de 8 horas a temperatura ambiente. El producto reconstituido sólo se debe conservar en el vial.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Berinert 2000: Polvo (2000 UI) en un vial (vidrio tipo II) con un tapón (goma de bromobutilo), precinto azul (aluminio) y cápsula gris (plástico).

4 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo o bromobutilo), precinto azul (aluminio) y cápsula gris (plástico).

Berinert 3000: Polvo (3000 UI) en un vial (vidrio tipo II) con un tapón (goma de bromobutilo), precinto azul (aluminio) y cápsula amarillo-limón (plástico).

6 ml de disolvente en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo o bromobutilo), precinto azul (aluminio) y cápsula lima (plástico).

Presentaciones:

Un envase contiene:

1 vial con polvo

1 vial con disolvente (Berinert 2000: 4 ml, Berinert 3000: 6 ml)
1 trasvasador con filtro 20/20

Equipo de administración (caja interior):

1 jeringa desechable (Berinert 2000: 5 ml, Berinert 3000: 10 ml)
1 aguja hipodérmica
1 equipo para inyección subcutánea (mariposa)
2 toallitas con alcohol
1 apósito

Envase múltiple de 5 x 2000 UI y 20 x 2000 UI.

Envase múltiple de 5 x 3000 UI y 20 x 3000 UI.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

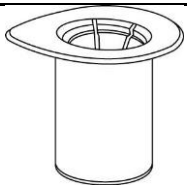
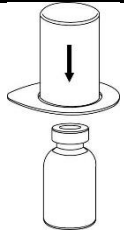
Método de administración


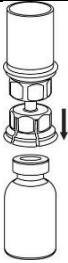



Instrucciones generales

- La solución reconstituida de Berinert debe ser incolora y transparente a ligeramente opalescente.
- Después del filtrado o trasvase (consulte más adelante), el producto reconstituido debe inspeccionarse visualmente para comprobar que no contiene partículas ni presenta decoloración antes de administrarlo al paciente.
- No use soluciones turbias o que contengan depósitos.
- La reconstitución y el trasvase deben realizarse bajo condiciones asépticas. Utilice la jeringa proporcionada con el producto.

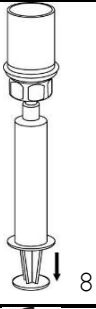
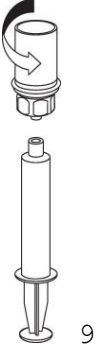
Reconstitución

Lleve el disolvente a temperatura ambiente. Asegúrese de que se han retirado los precintos de los viales de polvo y de disolvente y que se han desinfectado los tapones con una solución antiséptica y se han dejado secar antes de abrir el envase que contiene el Mix2Vial.

 <p style="text-align: right;">1</p>	<p>1. Abra el envase del Mix2Vial desprendiendo el precinto. No retire el Mix2Vial del blíster.</p>
 <p style="text-align: right;">2</p>	<p>2. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie limpia y plana y sujételo con firmeza. Sujete el Mix2Vial junto con el blíster y empuje el terminal azul hacia abajo haciéndolo encajar en el tapón del vial del disolvente.</p>

 <p style="text-align: right;">3</p>	<p>3. Retire con cuidado el blíster del Mix2Vial sujetando el borde y tirando verticalmente hacia arriba. Asegúrese de que sólo retira el blíster y no el Mix2Vial.</p>
 <p style="text-align: right;">4</p>	<p>4. Coloque el vial del polvo sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial del disolvente con el Mix2Vial acoplado y empuje el terminal del adaptador transparente hacia abajo encajándolo en el tapón del vial del polvo. El disolvente se transferirá automáticamente al vial del polvo.</p>
 <p style="text-align: right;">5</p>	<p>5. Con una mano, sujete el lado del vial del polvo acoplado al Mix2Vial y, con la otra mano, sujete el lado del vial del disolvente. Desenrosque con cuidado en sentido contrario a las agujas del reloj el sistema de transferencia separándolo en dos piezas. Deseche el vial del disolvente con el adaptador azul del Mix2Vial acoplado.</p>
 <p style="text-align: right;">6</p>	<p>6. Someta el vial de la solución con el adaptador transparente acoplado a movimientos de rotación suaves hasta que la sustancia se haya disuelto por completo. No lo agite.</p>
 <p style="text-align: right;">7</p>	<p>7. Llene de aire una jeringa vacía y estéril. Utilice la jeringa proporcionada con el producto. Manteniendo el vial con la solución reconstituida en posición vertical, conecte la jeringa al adaptador Luer Lock del Mix2Vial acoplado enroscando en el sentido de las agujas del reloj. Inyecte el aire al vial de la solución.</p>

Transvase de la solución reconstituida a la jeringa y administración

		<p>8. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema y aspire la solución reconstituida al interior de la jeringa haciendo retroceder lentamente el émbolo de la jeringa.</p>
		<p>9. Una vez que la solución se haya transferido a la jeringa, sujete con firmeza el cuerpo de la jeringa (manteniendo el émbolo hacia abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desenroscando en sentido contrario a las agujas del reloj.</p>

Administración

El producto puede ser administrado utilizando una aguja hipodérmica o con un equipo para inyección subcutánea.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Beriner 2000 UI: 82.884
Beriner 3000 UI: 82.885

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 30/abril/2019
Fecha de la última renovación: 23/diciembre/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2021

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>