

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BERINERT® P 500 IU/10 ML IV Enjeksiyonluk Çözelti İçin Toz ve Çözücü

Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir flakon etkin madde olarak 500 IU C1-esteraz inhibitörü (insan) içerir.

C1-esteraz inhibitörünün potensi; C1-esteraz inhibitörü ürünleri için Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) geçerli standardı ile ilişkilendirilen, Uluslararası Birim (IU) cinsinden ifade edilir.

10 mL enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra, BERINERT P 50 IU/mL C1-esteraz inhibitörü içerir.

Sulandırılmış 500 IU çözeltisinin toplam protein içeriği 6.5 mg/mL'dir.

#### Yardımcı maddeler:

|                           |       |
|---------------------------|-------|
| Sodyum klorür             | 85 mg |
| Trisodyum sitrat dihidrat | 30 mg |

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücüsü

Beyaz toz

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

BERINERT P kalıtsal anjiyoödem tip I ve II ataklarının (KAÖ) tedavisinde ve prosedür öncesi akut atakların önlenmesinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavisi, C1-esteraz inhibitörü eksikliği tedavisinde tecrübeli bir hekim gözetiminde başlatılmalıdır.

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

#### Yetişkinler

#### Akut anjiyoödem ataklarının tedavisi:

Her bir vücut ağırlığı kilogramı başına 20 IU (20 IU/kg vücut ağırlığı) uygulanır.

#### Prosedür öncesi anjiyoödem ataklarının önlenmesi:

Tıbbi, diş veya cerrahi prosedürden 6 saatten daha az bir süre öncesinde 1000 IU uygulanır.

#### **Böbrek/Karaciğer yetmezliği**

BERİNERT P'nin cinsiyet, ırk, geriyatrik yaş ile tanımlanan veya böbrek veya karaciğer yetmezliği olan özel hasta popülasyonlarındaki farmakokinetiğini değerlendirmek için çalışmalar yürütülmemiştir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

##### Akut anjiyoödem ataklarının tedavisi:

Her bir vücut ağırlığı kilogramı başına 20 IU (20 IU/kg vücut ağırlığı) uygulanır.

##### Prosedür öncesi anjiyoödem ataklarının önlenmesi:

Tıbbi, diş veya cerrahi prosedürden 6 saatten daha az bir süre öncesinde vücut ağırlığı kilogramı başına 15 ila 30 IU (15-30 IU/kg vücut ağırlığı) uygulanır. Doz, klinik durumlar göz önünde bulundurularak seçilmelidir (örn. prosedür türü ve hastalığın şiddeti)

#### **Geriyatrik Popülasyon**

BERİNERT P'nin geriyatrik popülasyondaki etkililiği ve güvenliliği kontrollü çalışmalarda değerlendirilmemiştir.

BERİNERT P; ABD ve Avrupa'da gerçekleştirilen bir Kayıt Çalışmasında, kalıtsal anjiyoödemi olan 27 geriyatrik denekte (yaş aralığı 65 – 83) değerlendirilmiştir. Geriyatrik popülasyonda gözlenen güvenlik profili, çalışılan daha genç popülasyonlarda gözlenen profil ile benzer olmuştur.

#### **Uygulama şekli:**

BERİNERT P'nin sulandırılmasına ilişkin talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Sulandırılmış çözelti renksiz ve berrak olmalıdır.

Çözelti, yavaş intravenöz enjeksiyon ile uygulanmalıdır. BERİNERT P 500 IU/10 ML aynı zamanda infüzyon olarak da uygulanabilir (4 mL/dakika).

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

BERİNERT P; etkin maddeye, bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

#### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

##### *Virüs güvenliliği*

**BERİNERT P, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeld-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. BERİNERT P'de Varyant Creutzfeld-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeld-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenemez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.**

**Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır.**

**HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler, HAV ve Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüsler için alınan önlemlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.**

**Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.**

Alerjilere karşı bilinen eğilimi olan hastalarda; antihistaminler ve kortikosteroidler profilaktik olarak uygulanmalıdır.

Alerjik veya anafilaktik türde reaksiyonlar meydana gelirse; BERINERT P uygulaması derhal durdurulmalı (örn. enjeksiyon/infüzyon kesilmeli) ve uygun bir tedavi başlatılmalıdır. Terapötik önlemler, istenmeyen etkinin türüne ve şiddetine bağlıdır. Şok tedavisi için mevcut tıbbi standartlar gözlemlenmelidir.

Laringeal ödemi olan hastalar, destek olarak acil tedavi ile birlikte özellikle yakından izleme gerektirir.

BERINERT P ile Kapiler Kaçış Sendromu (KKS) tedavisi veya izinsiz kullanımı önerilmemektedir (ayrıca bkz. bölüm 4.8.).

#### ***Evde tedavi ve bireysel uygulama***

Bu tıbbi ürünün evde veya bireysel kullanımına ilişkin veriler kısıtlıdır. Evde tedavi ile ilişkili potansiyel riskler; uygulamanın kendisi ve özellikle aşırı duyarlılık gibi advers ilaç reaksiyonlarının yönetilmesi ile ilişkilidir. Bireyin evde kullanımına ilişkin karar; uygun eğitimin verildiğini ve kullanımın düzenli aralıklarla incelendiğini sağlayacak olan, uygulamayı yapan hekim tarafından verilmelidir.

Ayrıca;

BERINERT P kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşılardan (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hastalar açısından BERINERT P her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

BERINERT P her 100 mL çözeltide 486 mg'a kadar (yaklaşık 21 mmol) sodyum içerir. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Herhangi bir etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

#### **4.6. Fertilite, Gebelik ve Laktasyon**

## Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

## Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

## Gebelik dönemi

BERINERT P'nin gebe kadınlarda kullanımından kaynaklanan risk artışı olmadığını gösteren veriler kısıtlıdır. BERINERT P insan plazmasının fizyolojik bir bileşenidir. Bu nedenle hayvanlar üzerinde üreme ve gelişim toksisitesine ilişkin çalışmalar gerçekleştirilmemiştir ve insanlarda gebelik, doğum öncesi ve sonrası gelişime ilişkin advers etki beklenmemektedir. Bu nedenle, BERINERT P gebelik döneminde yalnızca açık bir şekilde gerekli ise kullanılmalıdır.

## Laktasyon dönemi

BERINERT P'nin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir; fakat yüksek molekül ağırlığı nedeniyle BERINERT P'nin anne sütüne geçmesi olası değildir. Ancak, kalıtsal anjiyoödem şikayeti olan kadınlarda emzirme konusu tartışmaya açıktır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına veya BERINERT P tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve BERINERT P tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

## Üreme yeteneği/fertilite

BERINERT P insan plazmasının fizyolojik bir bileşenidir. Bu nedenle hayvanlar üzerinde üreme ve gelişim toksisitesine ilişkin çalışmalar gerçekleştirilmemiştir ve insanlarda gebelik, doğum öncesi ve sonrası gelişime ilişkin advers etki beklenmemektedir.

## 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BERINERT P'nin, araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde herhangi bir etkisi bulunmamaktadır veya ihmal edilebilir etkiye sahiptir.

## 4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıdaki advers reaksiyonlar, pazarlama sonrası deneyimlere ve bilimsel literatürlere dayanmaktadır. Advers reaksiyonların sıklığı şu şekilde listelenmektedir: (çok yaygın  $\geq 1/10$ , yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ , yaygın olmayan  $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ , seyrek  $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ , çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

BERINERT P ile istenmeyen reaksiyonlar seyrek görülmektedir.

| Organ sınıfı  | Çok yaygın | Yaygın | Yaygın olmayan | Seyrek  | Çok seyrek |
|---|------------|--------|----------------|---|------------|
| Vasküler hastalıklar  |            |        |                | Tromboz gelişimi*   |            |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları                             |            |        |                | Alerjik veya anafilaktik reaksiyonlar (örn. taşikardi, hiper- veya hipotansiyon, kızarıklık, ürtiker, dispne, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı) | Şok        |
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar |            |        |                | Sıcaklık artışı, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon  |            |

\*Fatal sonuçlu tekli vakalarda, ekstrakorporal dolaşım altında kalp ameliyatı öncesinde, sırasında veya sonrasında Kapiler Kaçış Sendromu profilaksisi veya tedavisi için yüksek BERINERT P dozları ile tedavi girişimlerinde.

Bulaşıcı ajanlara ilişkin güvenlik için bölüm 4.4.'e bakınız.

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

BERINERT P ile doz aşımına ilişkin herhangi bir vaka rapor edilmemiştir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diğer hematolojik ajanlar, Herediter anjiyoödemde kullanılan ilaçlar  
ATC kodu: B06AC01

C1-esteraz inhibitörü, 105 kD molekül ağırlığına ve % 40 oranında bir karbonhidrat parçasına sahip bir plazma glikoproteinidir. İnsan plazmasındaki konsantrasyonu 240 mg/L civarında değişiklik göstermektedir.

İnsan plazmasında bulunmasının yanı sıra; plasenta, karaciğer hücreleri, monositler ve plateletler de C1-esteraz inhibitörü içerir.

C1-esteraz inhibitörü; antitrombin III, alfa-2-antiplazmin, alfa-1-antitripsin ve diğerleri gibi diğer proteinlerde olduğu üzere, insan plazmasının serin-proteaz-inhibitör (serpin) sistemine aittir.

Fizyolojik koşullar altında; C1-esteraz inhibitörü, C1s ve C1r gibi enzimatik aktif bileşenleri inaktive ederek kompleman sisteminin klasik yolağını bloke eder. Aktif enzim, 1:1 oranında stokiometride inhibitör ile bir kompleks oluşturur.

Ayrıca; C1-esteraz inhibitörü, faktör XIIa ve fragmentlerini inhibe ederek, koagülasyonun kontak aktivasyonunun en önemli inhibitörünü temsil eder. İlave olarak; alfa-2-makroglobulinin yanı sıra, plazma kallikrein ana inhibitörü olarak da görev yapar.

BERINERT P'nin kalıtsal anjiyoödemdeki terapötik etkisi, zayıf C1-esteraz inhibitör aktivitesinin ikamesi ile indüklenmektedir.

#### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

Ürün intravenöz olarak uygulanmalıdır ve plazmada uygulanan doza karşılık gelen plazma konsantrasyonu ile hemen mevcut hale gelir.

BERINERT P'nin farmakokinetik özellikleri iki çalışmada incelenmiştir.

15 sağlıklı, yetişkin gönüllüler üzerinde yürütülen bir Faz I çalışmasında; BERINERT P 1500 ve BERINERT P 500'ün ilgili biyoyararlanımını değerlendirmek için kullanılan farmakokinetik veriler sağlanmıştır. BERINERT P'nin iki dozaj büyüklüğünün karşılaştırılabilir biyoyararlanıma sahip

olduğu gösterilmiştir. C1-INH antijen konsantrasyonları için;  $C_{maks}$  ve  $EAA_{0-son}$  geometrik ortalama oranları (% 90 güven aralıkları) sırasıyla 1.02 (0.99, 1.04) ve 1.02 (0.99, 1.05) olmuştur. Yarılanma ömrü bölme olmaya farmakokinetik analizler kullanılarak gönüllülerin bir alt grubunda değerlendirilmiştir. BERINERT P 1500 ve BERINERT P 500'ün ortalama yarılanma ömrü sırasıyla 87.7 saat ve 91.4 saat olmuştur.

Farmakokinetik özellikler, kalıtsal anjiyoödemli olan hastalarda (18 yaşından büyük 34 hasta, 18 yaşından küçük 6 hasta) incelenmiştir. Buna, hastalara profilaktik tedavi altına alınan 15 hasta (sık/şiddetli atak geçiren) ve daha az sıklıkta/hafif atak geçiren ve "isteğe bağlı" tedavi alan 25 hasta dahil olmuştur. Veriler, ataksız bir aralıkta oluşturulmuştur.

Medyan *in vivo* geri kazanım (IVR) % 86.7 olmuştur (aralık: % 54.0 - 254.1). Çocuklar için IVR oranı (% 98.2, aralık: % 69.2 - 106.8), yetişkinlere göre (% 82.5, aralık: % 54.0 - 254.1) az miktarda daha yüksek olmuştur. Şiddetli atak geçiren hastalar, hafif derecede atak geçiren hastalar ile karşılaştırıldığında (% 75.8, aralık: % 57.2 - 195.9) daha yüksek bir IVR'ye (% 101.4) sahip olmuştur.

Aktivitedeki medyan artış % 2.3/IU/kg vücut ağırlığı olmuştur (aralık: % 1.4-6.9/IU/kg vücut ağırlığı). Yetişkinler ve çocuklar arasında anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Şiddetli atak geçiren hastalar, hafif atak geçiren hastalara göre aktivite bakımından az miktarda daha yüksek artış göstermiştir (2.9, aralık: 1.4 – 6.9'a karşı - 2.1, aralık: % 1.5 - 5.1/IU/kg vücut ağırlığı).

C1-esteraz inhibitör aktivitesinin plazmadaki maksimum konsantrasyonuna, hasta grupları arasında herhangi bir anlamlı farklılık olmaksızın, BERINERT P uygulamasından sonra 0.8 saat içerisinde ulaşılmıştır.

Medyan yarılanma ömrü 36.1 saattir. Bu, çocuklarda yetişkinlere göre (36.1 saate karşı 32.9 saat) ve şiddetli atak geçiren hastalarda hafif dereceli atak geçiren hastalara göre (37.0 saate karşı 30.9 saat) biraz daha kısa olmuştur.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

BERINERT P etkin madde olarak C1-esteraz inhibitörü içerir. İnsan plazmasından elde edilir ve plazmanın endojen bir bileşeni gibi görev yapar. Sıçanlar ve farelerde tek doz ve sıçanlarda tekrarlanan doz BERINERT P uygulaması herhangi bir toksisite belirtisi göstermemiştir.

Karsinojenite ve üreme toksisitesini araştırmak için tekrarlanan doz uygulaması ile gerçekleştirilen preklinik çalışmalar; heterolog insan proteinlerinin uygulanmasını takiben antikor gelişimi nedeniyle, konvansiyonel hayvan modellerinde gerçekleştirilemediğinden dolayı yürütülmemiştir.

Gine domuzlarında *in vitro* Ouchterlony testi ve *in vivo* PCA modeli, pastörizasyonu takiben BERINERT P'de ortaya çıkan yeni antijenik belirleyici faktörlerin bulunmadığını göstermiştir.

Tavşanlar üzerindeki *in vivo* trombojenite testleri 800 IU/kg'a kadar BERINERT P dozları ile gerçekleştirilmiştir. 800 IU/kg'a kadar intravenöz BERINERT P uygulaması ile ilişkili herhangi bir pro-trombotik risk mevcut değildir.

Tavşanlar üzerinde gerçekleştirilen lokal tolerans çalışmaları; BERINERT P'nin intravenöz, subkutan, intraarteriyel ve intramusküler uygulama sonrasında klinik, lokal ve histolojik olarak iyi tolere edildiğini kanıtlamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

#### Toz:

Glisin

Sodyum klorür

Trisodyum sitrat dihidrat

#### Çözücü:

Enjeksiyonluk su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından dolayı; bu tıbbi enjektör/infüzyon setinde başka tıbbi ürünler ve seyrelticiler ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

BERINERT P sulandırma sonrası 25°C'nin altındaki oda sıcaklıklarında 8 saat içinde kullanılmalıdır. Dondurulmamalıdır. Sulandırılmış ürün sadece flakonda saklanmalıdır.

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30 °C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında ışıktan koruyarak saklayınız.

Dondurmayınız.

Tıbbi ürün sulandırıldıktan sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3.'e bakınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

#### Birincil ambalaj

Tıpalı (bromobütil kauçuk), contalı (alüminyum) ve geçmeli kapaklı (plastik) toz içeren flakon (tip II cam) ve tıpalı (klorobütil ya da bromobütil kauçuk), contalı (alüminyum) ve geçmeli kapaklı (plastik) 10 mL'lik çözücü içeren flakonda (tip I cam) kullanma talimatı ile birlikte karton kutuda sunulur.

#### Takdim:

Her bir kutuda:

1 adet toz içeren flakon

1 adet 10 mL'lik çözücü

1 adet filtre transfer cihazı 20/20

Uygulama seti (dahili kutu):

1 adet tek kullanımlık 10 mL'lik enjektör

1 adet kelebek infüzyon seti

2 adet alkollü mendil

1 adet plaster

## 6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

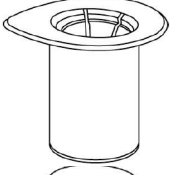
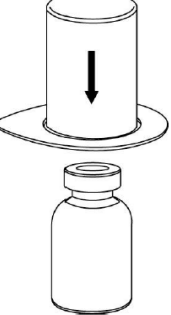
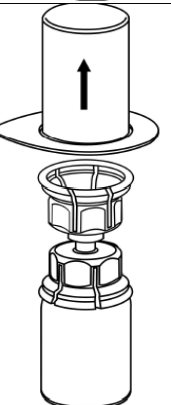
### Uygulama şekli

#### Genel talimatlar

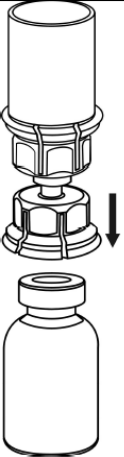
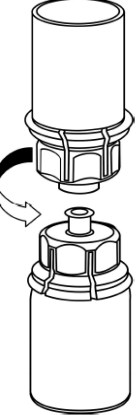

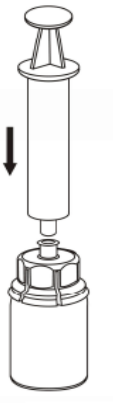
- BERINERT P 500 çözeltisi renksiz ve berrak olmalıdır.
- Filtrelendikten/enjektöre çekildikten (aşağıdaki bölüme bakınız) sonra, sulandırılmış ürün, uygulama öncesinde, partiküler madde ve renk değişimi açısından görsel olarak incelenmelidir.
- Bulanık ya da tortulu çözeltiler kullanılmamalıdır.
- Sulandırma ve enjektöre çekme işlemleri aseptik koşullar altında gerçekleştirilmelidir. Ürün ile birlikte sunulan enjektör kullanılmalıdır.

#### Sulandırma

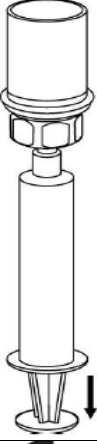

Çözücü oda sıcaklığına getirilir. Ürün ve çözücü flakon kapaklarının çıkarıldığından, tıpların antiseptik bir çözelti ile muamele edildiğinden ve Mix2Vial ambalajı açılmadan önce kurumaya bırakıldığından emin olunur.

|   |   |   |
|---|---|---|
| 1 |    | Mix2Vial ambalajını kapağını sıyrarak açınız. Mix2Vial'ı blister ambalajından <u>çıkarmayınız!</u>  |
| 2 |   | Çözücü flakonunu düz, temiz bir yüzeye yerleştiriniz ve flakonı sıkıca tutunuz. Mix2Vial'ı blister ambalajı ile birlikte kavrayıp mavi adaptör ucunu, çözücü flakon tıpası içerisinden doğrudan aşağıya doğru itiniz. |
| 3 |  | Blister ambalajı, kenarından tutarak ve dikey olarak yukarı doğru çekerek Mix2Vial'dan dikkatli şekilde çıkarınız. Mix2Vial setini değil, yalnızca blister ambalajını çektiğinizden emin olunuz.                      |



|   |   |   |
|---|---|---|
| 4 |    | <p>Ürün flakonunu düz ve sabit bir yüzeye yerleştiriniz. Çözücü flakonunu bağlı Mix2Vial seti ile ters çevirip şeffaf adaptör ucunu, ürünün flakon tıpası içerisinden doğrudan aşağıya doğru itiniz. Çözücü otomatik olarak ürün flakonu içerisine akacaktır.</p> |
| 5 |   | <p>Bir elinizle Mix2Vial setinin ürün-kısmını ve diğer elinizle çözücü-kısmını kavrayıp seti dikkatli bir şekilde iki parça halinde çevirerek ayırınız.</p> <p>İliştirilen mavi Mix2Vial adaptörü ile birlikte çözücü flakonunu çıkarınız.</p>                    |
| 6 |  | <p>Madde tamamen çözünene kadar, iliştirilen şeffaf adaptör ile birlikte ürün flakonunu yavaşça karıştırınız. Çalkalamayınız.</p>   |
| 7 |  | <p>Boş steril bir enjektör içerisine hava çekiniz. Ürün ile birlikte sunulan enjektörü kullanınız. Ürün flakonu dikey konumdayken, enjektörü saat yönünde çevirerek takılan Mix2Vial'ın Luer kilidine bağlayınız. Havayı ürün flakonuna enjekte ediniz.</p>       |

#### Enjektöre çekme ve uygulama

|   |  |   |
|---|--|---|
| 8 |   | Enjektör pistonunu basılı tutarak, sistemi ters çevirip pistonu yavaşça geri çekerek çözeltiyi enjektöre çekiniz.   |
| 9 |  | Çözelti enjektöre transfer edildikten sonra, enjektör silindirini sıkıca tutunuz (enjektör pistonu aşağıya bakacak şekilde) ve şeffaf Mix2Vial adaptörünü enjektörden ayırınız. |

Kullanılmamış olan tıbbi ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliklerine” uygun olarak imha edilmelidir.

## 7. RUHSAT SAHİBİ

CSL Behring Biyoterapi İlaç  
Dış Ticaret Anonim Şirketi  
Üsküdar/İstanbul

## 8. RUHSAT NUMARASI

2021/37

## 9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 25.02.2021  
Ruhsat yenileme tarihi:

## 10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ