

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Beriate 250 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Beriate 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Beriate 1000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă
Beriate 2000 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține:

factor VIII de coagulare uman (FVIII) 250/500/1000/2000 UI.

După reconstituirea cu apă pentru preparate injectabile 2,5/5/10 ml, Beriate 250/500/1000 conține factor VIII 100 UI/ml. Beriate 2000 trebuie reconstituit cu apă pentru preparate injectabile 10 ml și conține factor VIII aproximativ 200 UI/ml.

Potența (UI) este determinată cu ajutorul analizei cromogene a Farmacopeei Europene. Activitatea specifică medie a Beriate este de aproximativ 400 UI/mg proteină.

Produs din plasmă de la donatori umani.

Excipient cu efect cunoscut :

Sodiu aproximativ 100 mmol/l (2,3 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă sau perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă și solvent limpede, incolor pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul și profilaxia hemoragiilor în cazul pacienților cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII).

Acest medicament poate fi utilizat în abordarea terapeutică a deficitului dobândit de factor VIII.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie efectuat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul hemofiliei.

Monitorizarea tratamentului

În timpul tratamentului se recomandă determinarea adecvată a nivelurilor de factor VIII, cu scopul de a ghida stabilirea dozei care trebuie administrată și a frecvenței de repetare a perfuziilor. Răspunsul individual la administrarea de factor VIII poate fi diferit de la un pacient la altul, aceștia putând avea valori diferite ale timpului de înjumătățire plasmatică și niveluri diferite de recuperare. La pacienții subponderali sau supraponderali poate fi necesară ajustarea dozei în funcție de greutatea corporală. În special în cazul intervențiilor chirurgicale majore, este indispensabilă o monitorizare precisă a terapiei de substituție, prin intermediul testelor de coagulare (activitatea plasmatică a factorului VIII).

Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția de inhibitori ai factorului VIII. Vezi și pct. 4.4.

Doze

Dozele și durata tratamentului de substituție depind de severitatea deficitului de factor VIII, de localizarea și intensitatea hemoragiei, precum și de starea clinică a pacientului.

Numărul de unități de factor VIII administrate este exprimat în unități internaționale (UI), în conformitate cu concentratul standard actual al OMS pentru medicamentele pe bază de factor VIII. Activitatea plasmatică a factorului VIII este exprimată fie procentual (raportată la plasma umană normală), fie preferabil în UI (raportată la Standardul Internațional pentru factorul VIII în plasmă).

O UI de activitate a factorului VIII reprezintă echivalentul cantității de factor VIII dintr-un ml de plasmă umană normală.

Tratament la nevoie

Calcularea dozei necesare de factor VIII se bazează pe constatarea empirică conform căreia 1 UI factor VIII per kg de greutate corporală crește activitatea factorului plasmatic VIII cu circa 2% (2 UI/dl) din activitatea normală. Doza necesară este determinată pe baza următoarei formule:

Unități necesare = greutate corporală [kg] x creștere dorită a factorului VIII [% sau UI/dl] x 0,5.

Cantitatea care trebuie administrată și frecvența administrării trebuie calculate întotdeauna în funcție de eficacitatea clinică individuală.

În cazul următoarelor evenimentelor hemoragice, activitatea factorului VIII nu trebuie să scadă sub nivelul precizat de activitate plasmatică (exprimare în % față de normal sau UI/dl) în perioada corespunzătoare. Tabelul de mai jos poate fi utilizat ca ghid pentru stabilirea dozelor în episoade hemoragice și intervenții chirurgicale:

Gradul hemoragiei/ Tipul procedurii chirurgicale	Nivelul necesar al factorului VIII (% sau UI/dl)	Frecvența administrării dozelor (ore) / Durata tratamentului (zile)
--	--	---

Hemoragie		
Hemartroză precoce, hemoragie musculară sau hemoragie orală	20 - 40	Se repetă la interval de 12 până la 24 de ore. Cel puțin 1 zi, până la oprirea episodului hemoragic indicat prin ameliorarea durerii sau până la vindecare.
Hemartroză mai extinsă, hemoragie musculară sau hematom	30 - 60	Se repetă perfuzia la interval de 12-24 ore, timp de 3-4 zile sau mai mult, până la dispariția durerii și a impotenței funcționale acute.
Hemoragii care pun viața în pericol:	60 - 100	Se repetă perfuzia la interval de 8 până la 24 de ore, până la dispariția pericolului.
Intervenții chirurgicale		
Intervenții chirurgicale minore inclusiv extracții dentare	30 - 60	La interval de 24 de ore, cel puțin 1 zi, până la vindecare.
Intervenții chirurgicale majore	80 - 100 (pre- și postoperatorii)	Se repetă perfuzia la interval de 8-24 de ore, până la vindecarea adecvată a plăgii, apoi se continuă tratamentul timp de cel puțin alte 7 zile pentru a menține activitatea factorului VIII de 30% - 60% (UI/dl).

Profilaxie

Pentru profilaxia pe termen lung a hemoragiilor la pacienții cu formă severă de hemofilie A, dozele uzuale sunt de 20 până la 40 UI factor VIII pe kg greutate corporală, administrate la interval de 2 până la 3 zile. În unele cazuri, în special la pacienții mai tineri, pot fi necesare intervale mai mici între administrări sau doze mai mari.

Copii și adolescenți

În general, stabilirea dozelor la copii și adolescenți se face pe baza greutății corporale și, prin urmare, se poate utiliza același ghid ca și în cazul adulților. Frecvența administrării trebuie calculată întotdeauna în funcție de eficacitatea clinică individuală. Există o anumită experiență în tratamentul copiilor cu vârstă mai mică de 6 ani (vezi pct. 5.1.).

Mod de administrare

Pentru administrare intravenoasă.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct 6.6.

Medicamentul trebuie adus la temperatura camerei sau a corpului înainte de administrare. A se injecta sau perfuza intravenos lent, cu o viteză pe care pacientul o găsește confortabilă. Viteza de injectare sau viteza de perfuzare nu trebuie să depășească 2 ml per minut.

Pacientul trebuie ținut sub observație pentru identificarea oricărei reacții imediate. În cazul în care are loc orice reacție care ar putea fi asociată administrării Beriate, viteza de perfuzare trebuie scăzută sau perfuzia trebuie oprită, după cum este necesar, în funcție de starea clinică a pacientului (vezi și pct. 4.4.).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitatea

Se recomandă cu fermitate ca de fiecare dată când se administrează Beriate unui pacient să se înregistreze numele și numărul de lot al medicamentului cu scopul de a păstra o legătură între pacient și lotul de medicament.

Hipersensibilitate

Este posibilă apariția reacțiilor de hipersensibilitate de tip alergic. Dacă apar simptome de hipersensibilitate, pacienții trebuie sfătuiți să întrerupă imediat administrarea medicamentului și să contacteze medicul. Pacienții trebuie informați despre semnele precoce ale reacțiilor de hipersensibilitate care includ erupție cutanată, urticarie generalizată, constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie.

În cazul apariției șocului, se vor aplica standardele medicale curente pentru tratamentul șocului.

Inhibitori

Formarea anticorpilor neutralizanți (inhibitori) față de factorul VIII este o complicație cunoscută în tratamentul pacienților cu hemofilia A. Acești inhibitori sunt, de obicei, imunoglobuline IgG direcționate împotriva acțiunii procoagulante a factorului VIII, și sunt măsurați în unități Bethesda (BU)/ml de plasmă, utilizând testul modificat. Riscul dezvoltării inhibitorilor este corelat cu severitatea afecțiunii, precum și cu expunerea la factor VIII, acest risc fiind maxim în primele 50 de zile de expunere dar continuă pe toată durata vieții, deși riscul este mai puțin frecvent.

Relevanța clinică a dezvoltării inhibitorilor va depinde de titrul inhibitorilor, astfel cazurile cu inhibitori în titru scăzut prezintă un risc mai scăzut de apariție a unui răspuns clinic insuficient, în comparație cu cazurile cu inhibitori în titru crescut.

În general, toți pacienții tratați cu medicamente care conțin factor VIII de coagulare uman recombinant trebuie monitorizați cu atenție, prin examinare clinică și teste de laborator, pentru a decela dezvoltarea anticorpilor inhibitori. Dacă nu se atinge gradul dorit de activitate plasmatică a factorului VIII sau dacă hemoragia nu poate fi controlată după administrarea unei doze adecvate, se va efectua un test pentru a detecta prezența inhibitorilor față de factor VIII. Este posibil ca la pacienții cu titruri crescute de inhibitori, tratamentul cu factor VIII să nu fie eficace, în acest caz fiind necesară luarea în considerare a altor opțiuni terapeutice. Tratamentul acestor pacienți trebuie efectuat de către medici cu experiență în abordarea terapeutică a pacienților cu hemofilia și inhibitori ai factorului VIII prezenți.

Evenimente cardiovasculare

La pacienții la care există factori de risc cardiovascular, terapia de substituție cu FVIII poate crește riscul cardiovascular.

Complicații legate de cateter

Dacă este necesar un dispozitiv de acces venos central (DAVC), trebuie luat în considerare riscul de complicații legate de utilizarea acestuia, cum ar fi infecții locale, bacteriemie și tromboză la locul inserției cateterului.

Siguranța în ceea ce privește virusurile

Măsurile standard pentru prevenirea infecțiilor rezultate din utilizarea medicamentelor preparate din sânge uman sau plasmă umană includ selecția donatorilor, screeningul donărilor individuale și al rezervelor de plasmă pentru markeri specifici de infecție și includerea în procesul de fabricație a procedurilor eficiente de inactivare/eliminarea virusurilor. Cu toate acestea, în cazul administrării medicamentelor preparate din sânge uman sau plasmă umană, posibilitatea de transmitere a microorganismelor infecțioase nu poate fi exclusă în totalitate. Acest lucru se aplică, de asemenea, virusurilor necunoscute sau nou apărute și altor microorganisme patogene.

Măsurile luate sunt considerate eficiente pentru virusurile încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) și pentru virusurile neîncapsulate ale hepatitei A (VHA) și parvovirusul B19.

În general, la persoanele care urmează tratament regulat/repetat cu medicamente cu factor VIII derivate din plasmă umană trebuie luată în considerare efectuarea unei vaccinări adecvate (împotriva hepatitelor A și B).

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile enumerate se aplică atât adulților cât și copiilor.

Conținut de sodiu

Beriate conține sodiu până la 2,75 mg (0,12 mmol) per ml. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au raportat interacțiuni între medicamentele care conțin factor VIII de coagulare umană și alte medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu s-au efectuat studii cu factorul VIII privind toxicitatea asupra funcției de reproducere la animale.

Sarcina și alăptarea

Datorită incidenței rare a hemofiliei A la femei, nu sunt disponibile date privind utilizarea factorului VIII în timpul sarcinii și alăptării.

Prin urmare, factorul VIII trebuie utilizat în timpul sarcinii și alăptării numai dacă este absolut necesar.

Fertilitatea

Nu există date disponibile referitoare la fertilitate.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Beriate nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Hipersensibilitatea sau reacțiile alergice (care pot include angioedem, senzație de arsură și înțepătură la locul perfuziei, frisoane, eritem facial tranzitoriu, urticarie generalizată, cefalee, erupții cutanate, hipotensiune arterială, letargie, greață, neliniște, tahicardie, constricție toracică, furnicături, vărsături, wheezing) au fost observate foarte rar, și în unele cazuri pot evolua către anafilaxie severă (inclusiv șoc).

Dezvoltarea anticorpilor neutralizanti (inhibitori) poate apărea la pacienții cu hemofilie A tratați cu factor VIII, inclusiv cu Beriate. Apariția acestor inhibitori, ca atare, se poate manifesta printr-un răspuns clinic insuficient la tratament. În astfel de cazuri, se recomandă contactarea unui centru specializat pentru hemofilie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse sunt bazate pe experiența după punerea pe piață, precum și pe baza datelor din literatură. Tabelul prezentat mai jos este în conformitate cu clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe.

Frecvențele au fost evaluate în conformitate cu următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacții adverse	Frecvență
Tulburări hematologice și limfatice	Inhibare a factorului VIII	Mai puțin frecvente (PTA)* Foarte frecvente (PNA)*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Febră	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (reacții alergice)	Foarte rare

*Frecvența se bazează pe studii efectuate cu medicamente care conțin FVIII, care au inclus pacienți cu hemofilie A severă. PTA = pacienți tratați anterior, PNA = pacienți netratați anterior.

Pentru informații despre siguranța privind virusurile, vezi pct. 4.4.

Copii și adolescenți

Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii și adolescenți sunt preconizate a fi identice celor observate la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Până în prezent nu sunt cunoscute simptome de supradozaj cu factor VIII de coagulare uman.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, factor VIII de coagulare a sângelui, codul ATC: B02BD02.

Complexul factor VIII/factor von Willebrand este compus din două molecule (factor VIII și factor von Willebrand) cu funcții fiziologice diferite.

Atunci când este perfuzat la un pacient cu hemofilie, factorul VIII se leagă de factorul von Willebrand în circulația sanguină a pacientului.

Factorul VIII activat acționează ca un cofactor pentru factorul IX activat, accelerând conversia factorului X în factor X activat. Factorul X activat convertește protrombina în trombină. Apoi, trombina convertește fibrinogenul în fibrină și se poate forma un cheag. Hemofilia A este o tulburare ereditară a coagulării sanguine, cu transmitere legată de cromozomii sexuali, cauzată de nivelurile scăzute de factor VIII:C și care determină hemoragii profunde la nivelul articulațiilor, mușchilor sau organelor interne, fie în mod spontan, fie ca rezultat al unui traumatism produs accidental sau prin intervenții chirurgicale. Ca urmare a tratamentului de substituție, sunt crescute nivelurile plasmatice ale factorului VIII, permițând astfel o corectare temporară a deficitului de factor și o reducere a tendinței hemoragice.

În afară de rolul de proteină de protecție a factorului VIII, factorul von Willebrand mediază aderența plachetară la locul leziunii vasculare și joacă un rol în agregarea plachetară.

Sunt disponibile date cu privire la tratamentul unui număr de 16 copii cu vârsta sub 6 ani, iar rezultatele obținute privind eficacitatea și siguranța clinică au fost în conformitate cu datele obținute de la pacienți cu vârste mai mari.

De remarcat că rata anuală de sângerare (ABR) nu este comparabilă între diferitele concentrații de factori și între diferite studii clinice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

După administrarea intravenoasă, activitatea factorului VIII scade mono- sau bi-exponențial. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază între 5 și 22 de ore, cu o valoare medie de aproximativ 12 ore. Creșterea activității factorului VIII după administrarea a 1 UI factor VIII/kg de greutate corporală (restabilire progresivă) a fost de aproximativ 2%, prezentând variabilitate de la un pacient la altul (1,5-3%). S-a constatat că timpul mediu de rezidență (TMR) este de 17 ore (deviație standard 5,5 ore), valorile ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp completate prin extrapolare (ASDC) au fost 0,4 ore x kg/ml (deviație standard 0,2) iar clearance-ul mediu 3 ml/oră/kg (deviație standard 1,5 ml/oră/kg).

Copii și adolescenți

Datele farmacocinetice disponibile referitoare la copii și adolescenți sunt limitate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate generală:

Nu au fost efectuate studii toxicologice cu doze repetate, din cauza dezvoltării de anticorpi împotriva proteinei heterologe.

Chiar și la doze de câteva ori mai mari decât doza recomandată la om per kilogram de greutate corporală nu s-au evidențiat efecte toxice la animalele de laborator.

Testele de preparare a factorului VIII tratat termic cu anticorpi precipitanți policlonali (efectuat la iepure) în cadrul testului Ouchterlony și al testului cutanat de anafilaxie pasivă efectuat la cobai nu au arătat reacții imunologice modificate, în comparație cu proteina netratată.

Mutagenitate:

Deoarece experiența clinică nu oferă niciun indiciu privind efectele carcinogene sau mutagene ale factorului plasmatic VIII de coagulare uman, studiile experimentale, în special la speciile heterologe, nu sunt considerate semnificative.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Glicină
Clorură de calciu
Hidroxid de sodiu (în cantități mici) pentru ajustarea pH-ului
Sucroză
Clorură de sodiu

Solvent furnizat: apă pentru preparate injectabile 2,5 ml, 5 ml, respectiv 10 ml.

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, solvenți și diluanți, cu excepția celor menționați la pct. 6.1.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Stabilitatea chimică și fizică a medicamentului reconstituit pentru utilizare a fost demonstrată pentru o perioadă de 8 ore la 25°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, acesta nu trebuie păstrat în flacon mai mult de 8 ore la temperatura camerei. Odată transferat în seringă, produsul trebuie utilizat imediat (vezi și secțiunea 6.6).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela. A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

În timpul perioadei de valabilitate, Beriate poate fi păstrat la temperaturi de maximum 25°C, fără a depăși o perioadă de păstrare cumulată de 1 lună. Perioadele de păstrare la temperatura camerei trebuie înregistrate pentru a respecta perioada totală de 1 lună.

A NU se expune flacoanele la o sursă directă de căldură. Flacoanele nu trebuie încălzite la o temperatură mai mare decât temperatura corpului (37°C).

Pentru condițiile de păstrare după reconstituirea medicamentului, a se vedea pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon:

Flacon din sticlă incoloră (250 UI și 500 UI: tip I; 1000 și 2000 UI: tip II), sigilat în vid, prevăzut cu dop din cauciuc (bromobutil), capsă din aluminiu și disc din plastic (polipropilenă).

Prezentare:

O cutie cu 250 UI conține:

- 1 flacon cu pulbere
- 1 flacon cu 2,5 ml apă pentru preparate injectabile
- 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20

Set de administrare (cutie interioară):

- 1 seringă de unică folosință cu capacitatea de 5 ml
- 1 set pentru puncție venoasă
- 2 tampoane cu alcool medicinal
- 1 platură nesteril

O cutie cu 500 UI conține:

- 1 flacon cu pulbere
- 1 flacon cu 5 ml apă pentru preparate injectabile
- 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20

Set de administrare (cutie interioară):

- 1 seringă de unică folosință cu capacitatea de 5 ml
- 1 set pentru puncție venoasă
- 2 tampoane cu alcool medicinal
- 1 platură nesteril

O cutie cu 1000 UI conține:

- 1 flacon cu pulbere
- 1 flacon cu 10 ml apă pentru preparate injectabile
- 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20

Set de administrare (cutie interioară):

- 1 seringă de unică folosință cu capacitatea de 10 ml
- 1 set pentru puncție venoasă
- 2 tampoane cu alcool medicinal
- 1 platură nesteril

O cutie cu 2000 UI conține:

- 1 flacon cu pulbere
- 1 flacon cu 10 ml apă pentru preparate injectabile
- 1 dispozitiv de transfer cu filtru 20/20

Set de administrare (cutie interioară):

- 1 seringă de unică folosință cu capacitatea de 10 ml
- 1 set pentru puncție venoasă

2 tamponi cu alcool medicinal
1 plastru nesteril

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

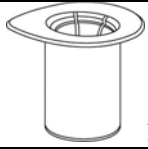

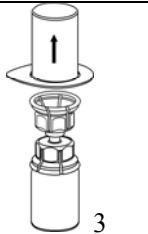

Mod de administrare




Instrucțiuni generale:

- Soluția trebuie să fie limpede sau ușor opalescentă. Ocazional, în flacon pot apărea câțiva fulgi sau particule. Filtrul inclus în dispozitivul Mix2Vial elimină aceste particule. Această filtrare nu afectează calculele dozelor. După filtrare și extragere (vezi mai jos) în seringă, produsul reconstituit trebuie inspectat vizual pentru a se observa particule și decolorarea, înainte de administrare. A nu se utiliza soluția dacă este vizibil tulbure sau conține reziduuri în seringă (depuneri/particule).
- Odată ce produsul este transferat în seringă, acesta trebuie utilizat imediat. **Nu** depozitați produsul în seringă.
- Reconstituirea și extragerea trebuie efectuate în condiții de asepsie.

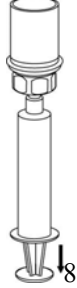

Reconstituire:

Se aduce solventul la temperatura camerei. Se asigură faptul că sunt înlăturate capacele protectoare ale flacoanelor cu medicament și solvent, iar dopurile din cauciuc sunt curățate cu soluție antiseptică și lăsate să se usuce înainte de a deschide ambalajul Mix2Vial.

 1	1. Se deschide ambalajul Mix2Vial prin îndepărtarea capacului. Nu se scoate Mix2Vial din folia protectoare!
 2	2. Se așază flaconul cu solvent pe o suprafață plană, curată și se ține flaconul strâns. Se ia Mix2Vial împreună cu folia protectoare și se împinge vârful din capătul adaptorului albastru drept în jos , prin dopul flaconului cu solvent.
 3	3. Se înlătură cu atenție folia protectoare a setului Mix2Vial, ținând de margine și trăgând vertical , în sus. Se va asigura faptul că se trage doar folia protectoare, nu și setul Mix2Vial.
 4	4. Se așază flaconul cu pulbere pe o suprafață plană și fixă. Se întoarce cu 180° flaconul cu solvent împreună cu setul Mix2Vial atașat și se împinge vârful din capătul adaptorului albastru drept în jos , prin dopul flaconului cu medicament. Solventul va curge automat în flaconul cu medicament.

	<p>5. Se prinde cu o mână partea care conține medicamentul a setului Mix2Vial, iar cu cealaltă mână se prinde partea cu solvent și se deșurubează cu grijă setul, în sens antiorar, în două părți. Se înlătură flaconul cu solvent împreună cu adaptorul albastru Mix2Vial atașat.</p>
	<p>6. Se agită cu blândețe flaconul medicamentului cu adaptorul transparent atașat, până când substanța se dizolvă complet. A nu se scutura.</p>
	<p>7. Se trage aer într-o seringă goală, sterilă. Cu flaconul cu medicament aflat în poziție verticală, se conectează seringă la racordul Luer Lock al Mix2Vial, înșurubând în sens orar. Se injectează aer în flaconul cu medicament.</p>

Extragere și administrare:

	<p>8. În timp ce se ține apăsat pistonul seringii, se întoarce sistemul cu 180° și se extrage soluția în seringă, trăgând lent pistonul, înapoi.</p>
	<p>9. Acum, după ce soluția a fost transferată în seringă, se ține ferm corpul seringii (cu pistonul seringii îndreptat în jos) și se deconectează de la seringă adaptorul transparent Mix2Vial, deșurubând în sens antiorar.</p>

Pentru injectarea Beriate se recomandă utilizarea seringilor de unică folosință din plastic, în locul celor din sticlă, deoarece soluțiile de acest tip au tendința să adere la suprafețele din sticlă.

Se administrează soluția intravenos, lent (vezi pct. 4.2), având grijă să se asigure faptul că nu pătrunde sânge în seringă umplută cu medicament. Se utilizează setul pentru puncție venoasă furnizat împreună

cu medicamentul, introducând acul într-o venă. Se permite sângelui să curgă înapoi spre capătul tubului. Se atașează seringă la capătul închis cu filet al setului pentru puncție venoasă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10923/2018/01
10924/2018/01
10925/2018/01
10926/2018/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Aprilie 2015
Reînnoirea autorizației – August 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2020