

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Beriate 250 UI, Polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione  
Beriate 500 UI, Polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione  
Beriate 1000 UI, Polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione  
Beriate 2000 UI, Polvere e solvente per soluzione per iniezione o infusione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun flaconcino contiene nominalmente:

250/500/1000/2000 UI del fattore VIII umano della coagulazione (FVIII).

Dopo ricostituzione con 2,5/5/10 ml Beriate 250/500/1000 contiene 100 UI/ml di Fattore VIII.

Beriate 2000 deve essere ricostituito con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili e contiene circa 200 UI/ml di fattore VIII.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica media di Beriate è approssimativamente 400 UI/mg di proteina.

Prodotto dal plasma di donatori umani

Eccipienti con effetto noto:

Sodio approssimativamente 100 mmol/l (2,3 mg/ml).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione per iniezione o per infusione.

Polvere bianca e solvente limpido, incolore per soluzione per iniezione/infusione.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e profilassi del sanguinamento in pazienti con emofilia A (deficienza congenita di fattore VIII).

Questo prodotto può essere impiegato nel trattamento della deficienza acquisita di fattore VIII.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

### Monitoraggio del trattamento

Durante il corso del trattamento, si consiglia di determinare accuratamente i livelli di fattore VIII al fine di stabilire la dose da somministrare e la frequenza alla quale ripetere le infusioni. I singoli pazienti possono presentare variabilità nella risposta al fattore VIII, mostrando valori di emivite e livelli di recupero differenti. Il dosaggio basato sul peso corporeo può richiedere aggiustamenti in pazienti sottopeso o in sovrappeso. Nel caso di interventi di chirurgia maggiore, in particolare, è indispensabile un preciso monitoraggio della terapia sostitutiva attraverso il controllo dei parametri della coagulazione (attività plasmatica del fattore VIII). I pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di inibitori del fattore VIII. Vedere anche il paragrafo 4.4.

### **Posologia:**

Il dosaggio e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla gravità della deficienza di fattore VIII, dalla localizzazione e dall'entità del sanguinamento nonché dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate è espresso in Unità Internazionali (UI), correlate all'attuale standard concentrato dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma è espressa in percentuale (riferita al plasma umano normale) o preferibilmente in UI (riferita a uno Standard Internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una UI di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII contenuta in 1 ml di plasma umano normale.

### Trattamento su richiesta

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII è basato sul dato empirico che 1 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo aumenta l'attività di fattore VIII nel plasma di circa il 2% (2 UI/dl) dell'attività normale. La dose necessaria viene determinata usando la seguente formula:

Unità necessarie = peso corporeo [kg] x aumento desiderato di fattore VIII [% o UI/dl] x 0,5

La dose da somministrare e la frequenza delle somministrazioni devono essere sempre orientate al raggiungimento dell'efficacia clinica nel singolo caso.

Nel caso dei seguenti eventi emorragici, l'attività del fattore VIII nel periodo corrispondente non deve scendere al di sotto del livello indicato di attività plasmatica (in % del valore normale o in UI/dl).

La tabella seguente può essere impiegata come guida per stabilire il dosaggio nel caso di episodi di sanguinamento e di interventi chirurgici:

Gravità dell'emorragia / Tipo di intervento chirurgico	Livello richiesto di fattore VIII (% o UI/dl)	Frequenza delle dosi (ore) / Durata della terapia (giorni)
<b>Emorragia</b>		
Ematoma iniziale, sanguinamento muscolare o sanguinamento del cavo orale	20 – 40	Ripetere l'infusione ogni 12 - 24 ore. Almeno 1 giorno, fino alla risoluzione dell'episodio di sanguinamento, come indicato dal dolore, o al raggiungimento della guarigione.
Ematoma più esteso, sanguinamento muscolare o ematoma	30 – 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino alla risoluzione del dolore e della disabilità acuta.
Emorragie con pericolo di vita	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8 - 24 ore, finché il pericolo di vita non sia stato scongiurato
<b>Chirurgia</b>		
Chirurgia minore, estrazioni dentarie incluse	30 – 60	Ogni 24 ore, almeno 1 giorno, fino al raggiungimento della guarigione.
Chirurgia maggiore	80 – 100 (pre- e postoperatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino al raggiungimento di adeguata guarigione della ferita; proseguire la terapia per almeno altri 7 giorni per mantenere una attività di fattore VIII del 30-60% (UI/dl)

**Profilassi**

Per la profilassi a lungo termine di sanguinamenti in pazienti con emofilia A grave, le dosi usuali sono comprese tra 20 e 40 UI di fattore VIII per kg di peso corporeo, somministrate ad intervalli di 2-3 giorni. In alcuni casi, soprattutto nei pazienti più giovani, possono rendersi necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

**Popolazione pediatrica**

Il dosaggio nei bambini è basato sul peso corporeo e quindi in generale si applicano le stesse linee-guida indicate per i pazienti adulti. La frequenza di somministrazione deve sempre essere orientata al raggiungimento dell'efficacia clinica nel singolo caso. Sono disponibili dati sul trattamento di bambini di età inferiore a 6 anni (vedere il paragrafo 5.1).

**Modo di somministrazione:**

Per uso endovenoso.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

La preparazione deve essere portata a temperatura ambiente o a temperatura corporea, prima di essere somministrata.

Iniettare o infondere lentamente per via endovenosa ad una velocità confortevole per il paziente. La velocità di iniezione o di infusione non deve essere superiore a 2 ml/minuto.

Tenere sotto osservazione il paziente per la comparsa di qualsiasi reazione immediata. Nel caso abbia luogo una reazione che possa essere correlata con la somministrazione di Beriate, si deve ridurre la velocità di infusione o interrompere l'infusione a seconda delle condizioni cliniche del paziente (vedere anche il paragrafo 4.4).

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Tracciabilità

Per migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere registrati con chiarezza.

#### Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico. I pazienti devono essere informati che, in caso di comparsa di sintomi di ipersensibilità, devono interrompere immediatamente l'utilizzo del prodotto e rivolgersi al medico. I pazienti devono essere informati di quali siano i primi segni di reazioni di ipersensibilità, che includono: orticaria, orticaria generalizzata, senso di costrizione toracica, dispnea, ipotensione ed anafilassi.

In caso di shock devono essere osservate le procedure mediche standard per il trattamento dello shock.

#### Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per ml di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione al fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 50 giorni di esposizione ma permane per tutta la vita benché il rischio sia non comune.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore, gli inibitori a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriata osservazione clinica ed esami di laboratorio. Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del Fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del FVIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitore, la terapia con fattore VIII può non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e sugli gli inibitori del fattore VIII. Vedere anche il paragrafo 4.8.

#### Eventi cardiovascolari

Nei pazienti che presentano fattori di rischio cardiovascolare, la terapia sostitutiva con FVIII può aumentare il rischio cardiovascolare.

#### Complicanze correlate all'uso di catetere venoso centrale (CVAD)

Se è necessario l'uso di un dispositivo per accesso venoso centrale (Central Venous Access Device, CVAD), deve essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, che comprendono infezioni locali, batteriemia e formazioni di trombosi nella sede del catetere.

#### Sicurezza virale

Le misure standard per prevenire infezioni conseguenti all'uso di prodotti medicinali preparati da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, il controllo delle donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marcatori di infezione e l'adozione di procedure di produzione efficaci per l'inattivazione/rimozione di virus. Ciò nonostante, quando si somministrano prodotti derivati da sangue o plasma umano, non può essere totalmente esclusa la possibilità di trasmissione di agenti infettivi. Tale concetto si applica anche a virus sconosciuti o emergenti e ad altri patogeni.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus capsulati quali il virus dell'immunodeficienza umana (HIV), il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV) e per i virus non-capsulati dell'epatite A (HAV) e il parvovirus B19.

Per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente prodotti a base di fattore VIII derivato da plasma umano, in generale, deve essere presa in considerazione un'appropriata vaccinazione (epatite A ed epatite B).

#### Popolazione pediatrica

Le avvertenze e le precauzioni indicate si applicano sia agli adulti che ai bambini.

#### Contenuto di sodio

Beriate 250 UI e 500 UI contengono meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, vale a dire essenzialmente "privo di sodio".

Beriate 1000 UI e 2000 UI contengono 27,55 mg di sodio per flaconcino, equivalente all'1,4% del dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Non sono state riportate interazioni di prodotti a base di fattore VIII umano della coagulazione con altri prodotti medicinali.

### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione animale con fattore VIII.–

#### Gravidanza ed allattamento

In considerazione della rarità del verificarsi dell'emofilia A nella donna, non vi è esperienza riguardo l'impiego di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento.

Pertanto, il fattore VIII deve essere impiegato durante la gravidanza e l'allattamento solo se chiaramente indicato.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Beriate non altera la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Ipersensibilità o reazioni allergiche (che possono includere angioedema, bruciore e dolore nel sito di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, orticaria, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, senso di costrizione toracica, formicolio, vomito, dispnea) sono state osservate molto raramente, e in alcuni casi possono evolvere in anafilassi grave (incluso lo shock anafilattico).

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con fattore VIII, incluso Beriate. L'eventuale presenza di inibitori può manifestarsi come un'insufficiente risposta clinica. In tali casi, si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono basate sull'esperienza post-marketing e su dati di letteratura scientifica.

La tabella presentata di seguito è stata elaborata secondo la classificazione per sistemi ed organi MedDRA.

Le frequenze sono state valutate in accordo alla seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ); molto raro ( $<1/10.000$ ); non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Reazioni avverse</b>	<b>Frequenza</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Inibizione FVIII	Non comune (PTPs)* Molto comune (PUPs)*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità (reazioni allergiche)	Molto raro

\* La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTPs = pazienti trattati in precedenza, PUPs = pazienti non trattati in precedenza.

Per informazioni sulla sicurezza virale vedere il paragrafo 4.4.

#### Popolazione pediatrica

E' atteso che la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini siano le stesse degli adulti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione al seguente indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### **4.9 Sovradosaggio**

Finora non sono noti sintomi da sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione da plasma umano.

## **5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici: fattori della coagulazione del sangue.  
Codice ATC: B02BD02

Il complesso fattore VIII/fattore von Willebrand è formato da due molecole (fattore VIII e fattore di von Willebrand) con funzioni fisiologiche diverse.

Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al fattore di von Willebrand nel sistema circolatorio del paziente.

Il fattore VIII attivato agisce come cofattore del fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X in fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. La trombina a sua volta converte il fibrinogeno in fibrina con formazione di un coagulo. L'emofilia A è una patologia ereditaria, legata al sesso, della coagulazione del sangue, dovuta a livelli ridotti del fattore VIII:C che comporta rilevanti sanguinamenti nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, sia spontanei sia dovuti a traumi accidentali o chirurgici. Mediante la terapia sostitutiva i livelli plasmatici di fattore VIII vengono aumentati portando di conseguenza ad una temporanea correzione della deficienza del fattore e della tendenza al sanguinamento.

Il fattore von Willebrand oltre ad avere una funzione di proteina protettiva del fattore VIII, media l'adesione delle piastrine nei siti di danno vascolare e gioca un ruolo nell'aggregazione piastrinica.

Sono disponibili dati derivanti dal trattamento di 16 bambini di età inferiore ai 6 anni e i risultati di efficacia e sicurezza clinica ottenuti sono sovrapponibili a quelli ottenuti nel trattamento di pazienti più anziani.

Si evidenzia che il tasso di sanguinamento annualizzato (ABR) non è comparabile tra i diversi concentrati di fattore e tra diversi studi clinici.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo iniezione endovenosa del prodotto, l'attività del fattore VIII decade mono- o bi-esponenzialmente. L'emivita terminale varia fra 5 e 22 ore, con un valore medio di approssimativamente 12 ore. L'aumento in attività di fattore VIII a seguito della somministrazione di 1 UI di fattore VIII/kg di peso corporeo (recupero incrementale) è stato di circa il 2% con variabilità interindividuale (1,5-3%). Il tempo medio di permanenza (MRT) è stato trovato essere di 17 ore (deviazione standard 5,5 ore); l'area media sotto i dati completati per estrapolazione (AUC) è stata di 0,4 h x kg/ml (deviazione standard 0,2), la clearance media 3 ml/h/kg (deviazione standard 1,5 ml/h/kg).

### Popolazione pediatrica

Sono disponibili dati limitati di farmacocinetica nella popolazione pediatrica.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

### Tossicità generale:

Gli studi tossicologici con somministrazione ripetuta non sono stati eseguiti a causa dello sviluppo di anticorpi contro le proteine eterologhe.

Non sono stati evidenziati effetti tossici negli animali da laboratorio anche con dosi superiori di diverse volte rispetto a quella raccomandata nell'uomo per kg di peso corporeo.

Il preparato di FVIII trattato al calore sottoposto al test con anticorpi policlonali precipitanti (coniglio) nel saggio di Ouchterlony e al test di anafilassi passiva cutanea nella cavia non ha evidenziato cambiamenti nelle reazioni immunologiche in confronto alla proteina non trattata.

### Mutagenicità:

Poiché l'esperienza clinica non mostra segni di effetti cancerogeni o mutageni del fattore VIII della coagulazione del plasma umano, studi sperimentali, soprattutto in specie eterologhe, non sono considerati significativi.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Glicina  
Calcio cloruro  
Sodio idrossido (in piccole quantità) per l'aggiustamento del pH  
Saccarosio  
Sodio cloruro.

*Solvente fornito:* Acqua per preparazioni iniettabili, rispettivamente 2,5 ml, 5 ml e 10 ml.

### 6.2 Incompatibilità

Questo prodotto medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali, solventi e diluenti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.1.

### 6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione il prodotto ha dimostrato stabilità chimico-fisica per 8 ore a 25°C. Dal punto di vista microbiologico il prodotto ricostituito deve essere utilizzato immediatamente.



Se non somministrato immediatamente, non si dovranno superare le 8 ore di conservazione nel flaconcino a temperatura ambiente. Una volta trasferito nella siringa, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente (vedere anche il paragrafo 6.6).

#### 6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il contenitore nell'imballaggio esterno per tenerlo al riparo dalla luce.

Nel periodo di validità, Beriate, può essere conservato fino ad una temperatura di 25°C per un periodo cumulativo non superiore ad 1 mese. I singoli periodi a temperatura ambiente devono essere annotati affinché si rimanga entro il tempo limite complessivo di 1 mese.

NON ESPORRE i flaconcini al calore diretto. I flaconcini non devono essere portati ad una temperatura superiore a quella corporea (37°C).

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

#### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

##### Confezionamento primario:

Flaconcino di vetro incolore per preparazioni iniettabili (250 UI e 500 UI: Tipo I; 1000 UI e 2000 UI: Tipo II) sigillato sotto vuoto con tappo in gomma (bromobutilica), cappuccio protettivo in alluminio e disco in plastica (polipropilene).

##### Presentazioni:

Scatola da 250 UI contenente:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 2,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento 20/20 con filtro integrato
- Set di somministrazione (scatola interna):
  - 1 siringa monouso da 5 ml
  - 1 set per iniezione in vena
  - 2 tamponi imbevuti di alcool
  - 1 cerotto non sterile

Scatola da 500 UI contenente:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili
- 1 dispositivo di trasferimento 20/20 con filtro integrato
- Set di somministrazione (scatola interna):

- 1 siringa monouso da 5 ml
- 1 set per iniezione in vena
- 2 tamponi imbevuti di alcool
- 1 cerotto non sterile

Scatola da 1000 UI contenente:

- 1 flaconcino con polvere
- 1 flaconcino con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili

1 dispositivo di trasferimento 20/20 con filtro integrato  
Set di somministrazione (scatola interna):  
1 siringa monouso da 10 ml  
1 set per iniezione in vena  
2 tamponi imbevuti di alcool  
1 cerotto non sterile

Scatola da 2000 U.I. contenente:

1 flaoncino con polvere  
1 flaoncino con 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili  
1 dispositivo di trasferimento 20/20 con filtro integrato  
Set di somministrazione (scatola interna):

1 siringa monouso da 10 ml  
1 set per iniezione in vena  
2 tamponi imbevuti di alcool  
1 cerotto non sterile

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

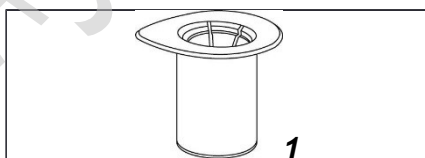
### Metodo di somministrazione

#### Istruzioni generali:



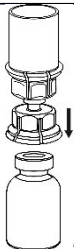
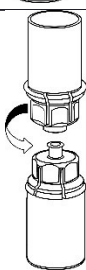


- La soluzione deve essere chiara o leggermente opalescente. Occasionalmente, una piccola quantità di flocculi o particelle può comparire nel flaoncino. Il filtro incluso nel dispositivo Mix2Vial rimuove queste particelle. Questa filtrazione non influisce sul calcolo del dosaggio. Dopo filtrazione e prelievo (vedere di seguito) del prodotto ricostituito nella siringa, il prodotto all'interno della siringa deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione, per controllare l'assenza di particolato o cambiamenti di colore. Non devono essere usate soluzioni che all'interno della siringa appaiano torbide o con residui (depositi/particelle).
- Una volta trasferito nella siringa, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Non conservare il prodotto nella siringa.
- Ricostituzione e prelievo devono essere effettuati in condizioni asettiche.

#### Ricostituzione:

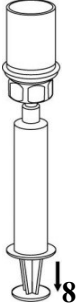

Portare il solvente a temperatura ambiente. Togliere il cappuccio di protezione a strappo dai flaoncini contenenti, rispettivamente, il prodotto e il solvente. Disinfettarne i tappi con una soluzione antisettica e aspettare che questa si sia asciugata prima di aprire la confezione di Mix2Vial.



1. Aprire la confezione di Mix2Vial, rimuovendo la chiusura. **Non** estrarre il Mix2Vial dalla confezione blister!

 <p style="text-align: right;"><b>2</b></p>	<p>2. Posizionare il flaconcino del solvente su una superficie piana e pulita, tenendo il flaconcino ben fermo. Prendere il Mix2Vial insieme con la confezione blister e spingere la punta dell'adattatore blu terminale verso il basso direttamente nel tappo del flaconcino di solvente.</p>
 <p style="text-align: right;"><b>3</b></p>	<p>3. Togliere con prudenza la confezione blister dal set Mix2Vial tenendolo dal bordo e tirando verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di tirare via solo la confezione blister e non il set Mix2Vial.</p>
 <p style="text-align: right;"><b>4</b></p>	<p>4. Posizionare il flaconcino del prodotto su una superficie piana e stabile. Capovolgere il flaconcino del solvente con inserito il set Mix2Vial e spingere la punta dell'adattatore trasparente verso il basso direttamente nel tappo del flaconcino contenente il prodotto. Automaticamente il solvente scorrerà nel flaconcino che contiene il prodotto.</p>
 <p style="text-align: right;"><b>5</b></p>	<p>5. Impugnando con una mano la parte del set Mix2Vial dal lato del prodotto e con l'altra mano la parte del set Mix2Vial dal lato del solvente, separare delicatamente le 2 parti del set svitandolo in senso antiorario. Eliminare il flaconcino del solvente con l'adattatore blu Mix2Vial attaccato.</p>
 <p style="text-align: right;"><b>6</b></p>	<p>6. Ruotare gentilmente il flaconcino di prodotto con l'adattatore trasparente attaccato fino alla completa dissoluzione del suo contenuto. Non agitare.</p>
 <p style="text-align: right;"><b>7</b></p>	<p>7. Aspirare aria in una siringa sterile vuota. Mantenendo il flaconcino del prodotto in posizione verticale, collegare la siringa al raccordo Luer Lock del Mix2Vial avvitando in senso orario. Iniettare l'aria nel flaconcino contenente il prodotto.</p>

Prelievo e somministrazione:

	<p>8. <i>Mantenendo premuto lo stantuffo della siringa capovolgere il sistema e aspirare la soluzione nella siringa tirando indietro lo stantuffo lentamente.</i></p>
	<p>9. <i>Dopo che tutta la soluzione è stata trasferita nella siringa, afferrare in modo fermo il cilindro della siringa (tenendo lo stantuffo della siringa rivolto verso il basso) e scollegare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitando in senso antiorario.</i></p>

Per la somministrazione di Beriate si raccomanda l'impiego di siringhe di plastica monouso in quanto le superfici di vetro delle siringhe in solo vetro tendono ad attaccare questo tipo di soluzioni.

Somministrare lentamente la soluzione per via endovenosa (vedere il paragrafo 4.2) avendo cura che non penetri sangue nella siringa riempita con il prodotto. Usare il set per iniezione in vena fornito con il prodotto, inserendo poi l'ago in vena. Lasciare refluire il sangue verso la parte terminale della cannula. Agganciare la siringa sulla filettatura, avvitando a fondo il set per iniezione in vena.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.**

CSL Behring GmbH  
Emil-von-Behring-Str. 76  
35041 Marburg  
Germania

**8 NUMERO DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- "250 U.I./2,5 mL" 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente 2,5 mL + set accessori - AIC 033657014
- "500 U.I./5 mL" 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente 5 mL + set accessori - AIC 033657026
- "1000 U.I./10 mL" 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente 10 mL + set accessori - AIC 033657038
- "2000 U.I./10 mL" 1 flaconcino polvere + 1 flaconcino solvente 10 mL + set accessori - AIC 033657040

**9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

09.10.1998

**10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco