

Beriate® 250/500/1000

Polvo y disolvente para solución inyectable o para infusión
Factor VIII de Coagulación Humana

Lea todo el prospecto detenidamente antes de comenzar a usar este medicamento debido a que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado sólo a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tenga los mismos signos de enfermedad, ya que puede perjudicarlas.
- Si usted experimenta algún efecto adverso, informe a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible no mencionado en este prospecto. Véase Sección 4.

Qué hay en este prospecto:

1. Qué es Beriate y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de usar Beriate
3. Cómo usar Beriate
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo almacenar Beriate
6. Contenido del empaque e información adicional

1. Qué es Beriate y para qué se utiliza

¿Qué es Beriate?

Beriate es un polvo más el disolvente. La solución hecha debe administrarse mediante inyección o infusión en una vena.

Beriate se elabora a partir de plasma humano (este es la parte líquida de la sangre) y contiene Factor VIII de coagulación humana. Se usa para prevenir o interrumpir hemorragias causadas por la ausencia del Factor VIII (hemofilia A) en sangre. También puede usarse para el tratamiento de la deficiencia adquirida del Factor VIII.

¿Para qué se usa Beriate?

Factor VIII participa en la coagulación de la sangre (coagulación). La ausencia de Factor VIII significa que la sangre no coagula con tanta rapidez como debiera y, por tanto, aumenta la tendencia a la hemorragia. La reposición del Factor VIII con Beriate reparará temporalmente los mecanismos de coagulación.

2. Qué necesita saber antes de usar Beriate

Las secciones siguientes contienen información que usted y su médico deberían tener en cuenta antes de usar Beriate.

No use Beriate:

- Si es alérgico (hipersensible) al factor VIII de coagulación humana o a cualquiera de los componentes de este medicamento (descritos en la sección 6).

Advertencias y precauciones:

Hable con su médico o farmacéutico antes de usar Beriate.

- Es posible que se presenten reacciones de hipersensibilidad de tipo alérgico. Su médico deberá informarle de los **signos iniciales de las reacciones de hipersensibilidad**. Estas incluyen urticaria, erupción cutánea generalizada, sensación de opresión torácica, sibilancias, descenso de la presión arterial y anafilaxia (una reacción alérgica grave que provoca dificultades importantes para respirar o mareos). **Si aparecen estos síntomas, debe interrumpir inmediatamente el uso del producto y consultar con el médico.**

- La formación de **inhibidores** (anticuerpos neutralizantes) frente al Factor VIII es una complicación conocida del tratamiento y significa que el tratamiento ya no funciona. Si su hemorragia no se controla con Beriate, consulte inmediatamente a su médico. Se debe vigilar atentamente el desarrollo de inhibidores en usted. Su médico valorará detenidamente el efecto beneficioso del tratamiento con Beriate comparado con el riesgo de estas complicaciones.

Seguridad viral

Cuando los medicamentos se elaboran a partir de sangre o plasma humano, se ponen en marcha una serie de medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Entre ellas, se incluye una selección minuciosa de los donantes de sangre y plasma para estar seguros de que se excluyen los sujetos con riesgo de ser portadores de infecciones, así como el estudio de cada donación y de cada mezcla de plasma en busca de signos de virus o infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen algunos pasos en el proceso de producción que pueden inactivar o eliminar los virus u otros patógenos. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos fabricados a partir de sangre o plasma humanos no es posible descartar totalmente la transmisión de infecciones. Lo mismo sucede en el caso de cualquier virus u otros patógenos desconocidos o emergentes.

Las medidas aplicadas se consideran efectivas para los virus encapsulados como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH, el virus del sida), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C (inflamación del hígado) y para los virus no encapsulados de la hepatitis A y parvovirus B19.

Su médico puede recomendar la vacunación contra la hepatitis A y B si usted recibe regularmente/repetidamente productos derivados del plasma humano (por ejemplo: Factor VIII).

Se recomienda ampliamente registrar en el diario de tratamientos la fecha de administración, el número de lote y el volumen inyectado cada vez que se administre Beriate

Otros medicamentos y Beriate:

- Informe a su médico o farmacéutico si usted está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.
- Beriate no debe mezclarse con otros medicamentos, diluyentes y disolventes excepto los que recomienda el fabricante (ver sección 6).

Embarazo, lactancia y fertilidad

- Si usted está embarazada o en período de lactancia, pregunte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento.
- Durante el embarazo y la lactancia, Beriate sólo se debe administrar si está claramente indicado.
- No hay datos de fertilidad disponibles.

Conducción y uso de máquinas

Beriate no tiene ninguna influencia en la capacidad para conducir o usar máquinas.

Beriate contiene sodio

Beriate contiene hasta 7 mg de sodio en 250 UI, 14 mg de sodio en 500 UI y 28 mg de sodio en 1000 UI. Por favor tome esto en cuenta si usted se encuentra en una dieta de control de sodio.

3. Cómo usar Beriate

Siempre use Beriate exactamente como le indicó su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

El tratamiento de la Hemofilia A debe iniciarse y estar supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de este tipo de trastornos.

Dosificación

La cantidad de Factor VIII que necesita y la duración del tratamiento dependerán de varios factores, como el peso corporal, la gravedad de la enfermedad, la localización e intensidad de la hemorragia o la necesidad de prevenir la hemorragia durante una operación o estudio.

Si se le prescribió Beriate para uso en casa, su médico debe asegurarse que usted recibió capacitación para inyectarlo y usarlo.

Siga las instrucciones proporcionadas a usted por su médico o de la enfermera del centro de hemofilia.

Si usted usa más Beriate que lo que debería

No se ha reportado ningún síntoma de sobredosificación con FVIII.

Reconstitución y aplicación

Instrucciones generales:

- El polvo debe disolverse (reconstituirse) con el disolvente (líquido) y extraerse del vial bajo condiciones asépticas.

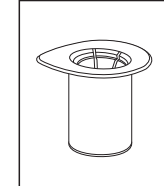
- La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente opalescente, es decir, deberá brillar cuando se mantiene contra la luz pero no debe contener partículas evidentes. Después de filtrar y extraer la solución (ver más adelante) es necesario inspeccionarla visualmente en busca de pequeñas partículas y cambios de color antes de su administración. No use la solución si está visiblemente turbia o si contiene laminitas o partículas.
- Los productos sin usar y los materiales de desecho deben eliminarse de conformidad con los requerimientos locales y siguiendo las instrucciones de su médico.

Reconstitución:

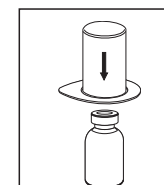
Sin abrir el vial, atempera el polvo de Beriate y el disolvente a temperatura ambiente o corporal. Esto puede hacerse dejando los viales a temperatura ambiente por aproximadamente una hora, o sosteniéndolos entre sus manos por unos pocos minutos. NO exponga los viales al calor directo. Los viales no deben calentarse por encima de la temperatura corporal (37 °C).

Retire cuidadosamente las cápsulas de cierre protectoras de los viales que contienen el polvo y el disolvente, y limpie los tapones de goma expuestos con una torunda de alcohol.

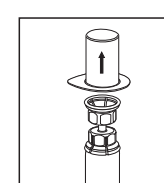
Deje secar los viales antes de abrir el empaque del Mix2Vial, y después siga las instrucciones que se ofrecen a continuación.



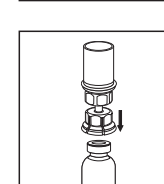
1. Abra el empaque del Mix2Vial despegando la tapa. **¡No retire el Mix2Vial del empaque blíster!**



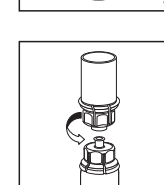
2. Coloque el **vial del disolvente** sobre una superficie plana y límpielo y sujételo con firmeza. Tome el Mix2Vial junto con su empaque blíster y empuje el perforador del extremo del adaptador **azul en línea recta hacia abajo** a través del tapón del vial del disolvente.



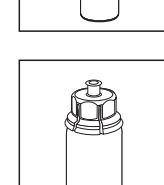
3. Retire cuidadosamente el empaque blister del equipo Mix2Vial sujetándolo por el borde, y jale **verticalmente** hacia arriba. Asegúrese de que sólo retire el empaque blíster, y no el equipo Mix2Vial.



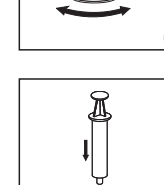
4. Coloque el **vial del producto** sobre una superficie plana y firme. Invierta el vial del disolvente con el equipo Mix2Vial acoplado y empuje el perforador del extremo del adaptador **transparente en línea recta hacia abajo** a través del tapón del vial del producto. El disolvente fluirá automáticamente hacia el interior del vial del producto.



5. Con una mano, sujete el lado del producto del equipo Mix2Vial y con la otra mano sujete el lado del disolvente y desensrose en sentido contrario a las manecillas del reloj el equipo de forma cuidadosa en dos piezas. Deseche el vial del disolvente con el adaptador azul del Mix2Vial acoplado.

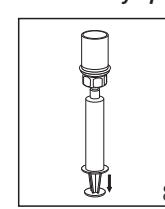


6. Mueva suavemente en círculos el vial de producto con el adaptador transparente acoplado hasta que la sustancia se disuelva completamente. No agite.

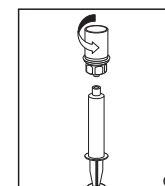


7. Introduzca aire en una jeringa estéril vacía. Con el vial del producto en posición vertical, conecte la jeringa al sistema Luer Lock del Mix2Vial enroscando en sentido de las manecillas del reloj. Inyecte aire dentro del vial del producto.

Extracción y aplicación:



8. Mientras mantiene el émbolo de la jeringa presionado, invierta el sistema de arriba abajo, para a continuación extraer la solución a la jeringa jalando lentamente hacia atrás del émbolo.



9. Ahora que la solución ha sido transferida a la jeringa, sostenga firmemente el cuerpo de la misma (manteniendo el émbolo de la jeringa boca abajo) y desconecte el adaptador transparente del Mix2Vial de la jeringa desroscando en sentido contrario a las manecillas del reloj.

Inyecte lentamente la solución reconstituida en la vena siguiendo las instrucciones de su médico. Tenga cuidado de no introducir sangre en la jeringa que contiene el producto.

La infusión es la alternativa cuando se necesita un gran volumen. El preparado reconstituido se debe transferir a un sistema de infusión aprobado. La infusión debe llevarse a cabo tal siguiendo las instrucciones de su médico.

Compruebe que no aparece ninguno de los efectos secundarios inmediatos. La inyección o infusión se interrumpirá si se presentan alguno de los efectos secundarios que pudieran estar relacionados con la administración de Beriate (ver también la sección 2).

Si usted tiene alguna otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

Al igual que todos los medicamentos, este puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los experimentan.

Si aparece cualquiera de los que se mencionan a continuación, póngase en contacto con su médico inmediatamente o acuda a un servicio de Urgencias o al Centro de Hemofilia del hospital más cercano:

- Síntomas de angioedema, tales como:
 - Hinchazón de la cara, lengua o faringe
 - Dificultad para tragar
 - Urticaria y dificultad para respirar
- Estos efectos secundarios se han observado muy rara vez, y en algunos casos, pueden progresar a reacciones alérgicas graves (anafilaxis) incluyendo shock.
- Pérdida de efecto (hemorragia continua). Es muy raro que se desarrolle un inhibidor (un anticuerpo neutralizante) ante el Factor VIII, en cuyo caso el Factor VIII no actuará correctamente nunca más. Si eso sucede, se recomienda contactar con un centro especializado de hemofilia.

Otros efectos secundarios son:

- Reacciones alérgicas (de hipersensibilidad), que puede consistir en:
 - Sensación de quemazón y pinchazos, en donde se administró la inyección o infusión
 - Escalofríos, enrojecimiento, erupción cutánea en el cuerpo entero, ronchas
 - Dolor de cabeza
 - Descenso de la presión arterial, intranquilidad, ritmo cardíaco acelerado, opresión torácica, sibilancias
 - Fatiga (letargo)
 - Náuseas, vómito
 - Cosquilleo
- Estos efectos secundarios se han observado muy raramente, y pueden en algunos casos progresar a reacciones alérgicas graves (anafilaxia), incluido el shock.
- También se ha descrito fiebre muy raramente.

Efectos secundarios en niños y adolescentes

Se espera que la frecuencia, tipo y severidad de reacciones adversas en niños sean las mismas que en adultos.

Reporte de efectos secundarios

Si usted experimenta algún efecto secundario, consulte a su médico, enfermera o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no descrito en este prospecto. Al reportar los efectos secundarios, usted puede ayudar a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo almacenar Beriate

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que figura en la etiqueta y caja:

- Conserve en refrigeración entre 2 °C a 8 °C.
- Dentro de la vida útil, el Beriate puede almacenarse a una temperatura de hasta 25 °C, no exceder el periodo de almacenamiento acumulativo de 1 mes. Los periodos simples de temperatura ambiente deben documentarse en su tratamiento diario con el fin de cumplir con el periodo general de 1 mes.
- El producto reconstituido se utilizará en el plazo de 8 horas.
- No congelar.
- Conservar el recipiente en la caja externa con el fin de protegerlo de la luz.
- **Manténgase fuera de la vista y del alcance de los niños.**

6. Contenido del empaque e información adicional

Qué contiene Beriate

El principio activo es:

Beriate se presenta como un polvo (que contiene nominalmente UI de Factor VIII de coagulación humana por vial) más un líquido (diluyente). La solución reconstituida es para inyección o infusión.

El producto reconstituido con 2.5 ml/5 ml/10 ml de agua para inyección contiene aproximadamente 100 UI/mL de Factor VIII de coagulación humana.

Los otros componentes son:

Glicina, cloruro de calcio, hidróxido de sodio (en pequeñas cantidades) para ajuste de pH, sacarosa, cloruro de sodio. Disolvente: Agua para inyección 2.5 ml/5 ml/10 ml.

Aspecto del Beriate y el contenido del empaque

Beriate se presenta como un polvo blanco y se suministra con agua para inyección. La solución reconstituida debe ser transparente a ligeramente opalescente, es decir, debe brillar cuando se mantiene contra la luz pero no debe contener partículas evidentes.

Presentaciones

- Un empaque con 250 UI contiene:
- 1 vial con polvo
 - 1 vial con 2.5 ml de agua para inyección
 - 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

- Un empaque con 500 UI contiene:
- 1 vial con polvo
 - 1 vial con 5 ml de agua para inyección
 - 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

- Un empaque con 1000 UI contiene:
- 1 vial con polvo
 - 1 vial con 10 ml de agua para inyección
 - 1 dispositivo de transferencia con filtro 20/20

Titular de la autorización de la comercialización y fabricante

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburgo
Alemania

Este prospecto fue revisado por última vez en Abril de 2014.

Esta información está destinada únicamente para médicos o profesionales del sector sanitario.

Posología

El número de unidades del factor VIII administrado se expresa en Unidades Internacionales (UI), las cuales están relacionadas con el estándar OMS vigente para los productos de Factor VIII. La actividad del Factor VIII en plasma se expresa como un porcentaje (en relación con el plasma humano normal) o en UI (en relación al Estándar Internacional de Factor VIII en plasma)

Una UI de la actividad de Factor VIII es equivalente a dicha cantidad de factor VIII contenida en un ml de plasma humano normal.

Tratamiento por solicitud

El cálculo de la dosis necesaria de factor VIII se basa en el dato empírico de que 1 UI de Factor VIII por kg de peso corporal eleva la actividad plasmática del factor VIII aproximadamente en un 2 % (2 UI/dl) de la actividad normal. La dosis necesaria se determina usando la siguiente fórmula:

$$\text{Unidades necesarias} = \text{peso corporal (kg)} \times \text{elevación deseada de F VIII (\% o UI/dl)} \times 0.5.$$

La cantidad a administrar y la frecuencia de la administración siempre deben estar orientadas hacia la efectividad clínica en el caso individual.

En caso de presentarse los siguientes episodios hemorrágicos, el nivel de Factor VIII no debe ser menor que el nivel de actividad plasmática dado (en % de la normalidad o en UI/dl) en el periodo correspondiente. La siguiente tabla puede usarse para orientar la dosificación en episodios hemorrágicos y durante la cirugía:

Grado de hemorragia/ Tipo de procedimiento quirúrgico	Nivel de Factor VIII requerido (% o UI/dl)	Frecuencia de dosis (horas)/ duración del tratamiento (días)
Hemorragia		
Hemartrosis precóz, Hemorragia muscular o Hemorragia oral	20 – 40	Repita la infusión cada 12 a 24 horas. Al menos 1 día, hasta que el episodio hemorrágico se resuelva, demostrado por el dolor o se logre la curación.
Hemartrosis más extensa, sangrado muscular o hematoma	30 – 60	Repita la infusión cada 12 – 24 horas por 3-4 días o más, hasta que se resuelva el dolor y la discapacidad aguda.
Hemorragias que ponen en riesgo la vida	60 – 100	Repita la infusión cada 8 a 24 horas hasta que se resuelva la amenaza.
Cirugía		
Menor (incluyendo extracción dental)	30 – 60	Cada 24 horas, al menos 1 día, hasta que se consiga la curación.
Mayor	80 – 100 (pre y postoperatorio)	Repita la infusión cada 8 – 24 horas hasta que se logre una curación adecuada de la herida, después continuar al menos otros 7 días para mantener la actividad del Factor VIII del 30 % – 60 % (30 – 60 UI/dl, correspondiente a 0.30 – 0.60 UI/mL)

Profilaxis

Para profilaxis a largo plazo contra hemorragias en pacientes con hemofilia A severa, las dosis usuales son 20 a 40 UI de factor VIII por kg de peso corporal en intervalos de 2 a 3 días. En algunos casos, especialmente en pacientes jóvenes, pueden ser necesarios intervalos de dosificación más cortos y dosis más altas.

Durante el tratamiento, se aconseja determinar apropiadamente los niveles de Factor VIII para orientar la dosis a administrar y la frecuencia de las infusiones repetidas. En particular, en caso de intervenciones quirúrgicas mayores, es indispensable un monitoreo preciso del tratamiento sustitutivo mediante un análisis de la coagulación (actividad plasmática del factor VIII). La respuesta al factor VIII varía en cada paciente, alcanzándose diferentes niveles de recuperación in vivo y demostrando diferentes vidas medias.

Se debe vigilar el desarrollo de inhibidores del factor VIII en estos pacientes.

Pacientes no tratados previamente

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de Beriate en pacientes no tratados previamente.

Población pediátrica

La dosificación en niños se basa en el peso corporal y, por lo tanto, se basa generalmente en los mismos lineamientos que para adultos. La frecuencia de administración siempre debe estar orientada a la efectividad clínica en el caso individual. Existe alguna experiencia del tratamiento de niños menores de 6 años.

Información sobre las propiedades farmacológicas de VWF

Además de su papel como una proteína protectora del Factor VIII, von Willebrand media la adherencia de plaquetas a los sitios de daños vasculares y juega un papel en la agregación de plaquetas.

PACKAGE INSERT: INFORMATION FOR THE USER

Beriate 250/500/1000

Powder and solvent for solution for injection or infusion
Human coagulation factor VIII

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have further questions, ask your doctor or your pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

1. What Beriate is and what it is used for
2. What you need to know before you use Beriate
3. How to use Beriate
4. Possible side effects
5. How to store Beriate
6. Contents of the pack and other information

1. What Beriate is and what it is used for

What is Beriate?

Beriate is a powder plus the solvent. The made up solution is to be given by injection or infusion into a vein.

Beriate is made from human plasma (this is the liquid part of the blood) and it contains human coagulation Factor VIII. It is used to prevent or to stop bleedings caused by the lack of Factor VIII (haemophilia A) in the blood. It may also be used in the management of acquired Factor VIII deficiency.

What is Beriate used for?

Factor VIII is involved in blood clotting (coagulation). Lack of Factor VIII means that blood does not clot as quickly as it should and so there is an increased tendency to bleed. The replacement of Factor VIII with Beriate will temporarily repair the coagulation mechanisms.

2. What you need to know before you use Beriate

The following sections contain information that you and your doctor should consider before you use Beriate.

Do not use Beriate:

- If you are allergic (hypersensitive) to the human coagulation factor VIII or to any of the ingredients of this medicine (listed in section 6.).

Warnings and precautions:

- Talk to your doctor or pharmacist before using Beriate.
- Allergic type hypersensitivity reactions are possible. Your doctor should inform you of the **early signs of hypersensitivity reactions**. These include hives, generalised skin rash, tightness of the chest, wheezing, fall in blood pressure and anaphylaxis (a serious allergic reaction that causes severe difficulty in breathing, or dizziness). **If these symptoms occur, you should stop the use of the product immediately and contact your doctor.**
- The formation of **inhibitors** (neutralising antibodies) to Factor VIII is a known complication of treatment and it means that the treatment stops working. If your bleeding is not being controlled with Beriate, tell your doctor immediately. You should be monitored carefully for the development of an inhibitor.

Your doctor will consider carefully the benefit of treatment with Beriate compared with the risk of these complications.

Virus safety

When medicines are made from human blood or plasma, certain measures are put in place to prevent infections being passed on to patients. These include careful selection of blood and plasma donors to make sure those at risk of carrying infections are excluded, and the testing of each donation and pools of plasma for signs of virus/infections. Manufacturers of these products also include steps in the production process that can inactivate or remove viruses or other pathogens. Despite these measures, when medicines prepared from human blood or plasma are administered, the possibility of passing on infection cannot be totally excluded. This also applies to any unknown or emerging viruses or other types of infections.

The measures taken are considered effective for enveloped viruses such as human immunodeficiency virus (HIV, the aids virus), hepatitis B virus and hepatitis C virus (inflammation of the liver) and for the non-enveloped viruses hepatitis A and parvovirus B19.

Your doctor may recommend that you consider vaccination against hepatitis A and B if you regularly/repeatedly receive human plasma-derived products (e.g. Factor VIII).

It is strongly recommended that every time that Beriate is given, you should record the date of administration, the batch number and the injected volume in your treatment diary.

Other medicines and Beriate:

- Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.
- Beriate must not be mixed with other medicinal products, diluents and solvents except for those that are recommended by the manufacturer (see section 6.).

Pregnancy, breast-feeding and fertility

- If you are pregnant or breast-feeding, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.
- During pregnancy and breast-feeding, Beriate should be given only if it is clearly indicated.
- No fertility data are available.

Driving and using machines

Beriate has no influence on the ability to drive and use machines.

Beriate contains sodium

Beriate contains up to 7 mg sodium per 250 IU, 14 mg sodium per 500 IU and 28 mg sodium per 1000 IU. Please take this into account if you are on a controlled sodium diet.

3. How to use Beriate

Always use Beriate exactly as your doctor has told you. You should check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Treatment of Haemophilia A should be started and supervised by a physician who is experienced in this type of disorder.

Dosage

The amount of Factor VIII you need and the duration of treatment will depend on several factors, such as your body weight, the severity of your disease, the site and intensity of bleeding or the need to prevent bleeding during an operation or investigation.

If you have been prescribed Beriate to use at home, your doctor will make sure that you are shown how to inject it and how much to use.

Follow the directions given to you by your doctor or haemophilia center nurse.

If you use more Beriate than you should

No symptoms of overdose with FVIII have been reported.

Reconstitution and application

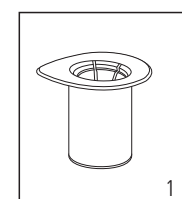
General instructions:

- The powder must be mixed (reconstituted) with the solvent (liquid) and withdrawn from the vial under aseptic conditions.
- The reconstituted solution should be clear or slightly opalescent, i.e. it might be sparkling when held up to the light but must not contain any obvious particles. After filtering or withdrawal (see below) the solution should be checked by eye for small particles and discoloration, before it is administered. Do not use the solution if it is visibly cloudy or if it contains flakes or particles.
- Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements and as instructed by your doctor.

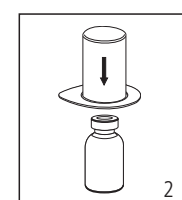
Reconstitution:

Without opening either vial, warm the Beriate powder and the solvent to room or body temperature. This can be done either by leaving the vials at room temperature for about an hour, or by holding them in your hands for a few minutes. DO NOT expose the vials to direct heat. The vials must not be heated above body temperature (37 °C).

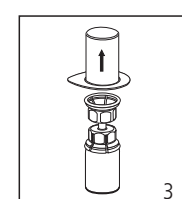
Carefully remove the protective caps from the vials containing powder and the solvent, and clean the exposed rubber stoppers with an alcohol swab. Allow the vials to dry before opening the Mix2Vial package, then follow the instructions given below.



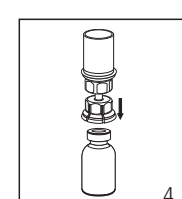
1. Open the Mix2Vial package by peeling off the lid. Do **not** remove the Mix2Vial from the blister package!



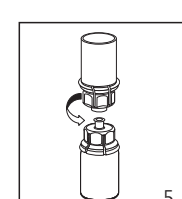
2. Place the **solvent vial** on an even, clean surface and hold the vial tight. Take the Mix2Vial together with the blister package and push the spike of the **blue** adapter end **straight down** through the solvent vial stopper.



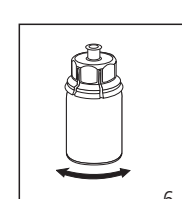
3. Carefully remove the blister package from the Mix2Vial set by holding at the rim, and pulling **vertically** upwards. Make sure that you only pull away the blister package and not the Mix2Vial set.



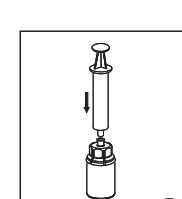
4. Place the **product vial** on an even and firm surface. Invert the solvent vial with the Mix2Vial set attached and push the spike of the **transparent** adapter end **straight down** through the product vial stopper. The solvent will automatically flow into the product vial.



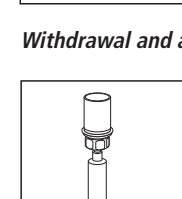
5. With one hand grasp the product-side of the Mix2Vial set and with the other hand grasp the solvent-side and unscrew the set carefully counterclockwise into two pieces. Discard the solvent vial with the blue Mix2Vial adapter attached.



6. Gently swirl the product vial with the transparent adapter attached until the substance is fully dissolved. Do not shake.

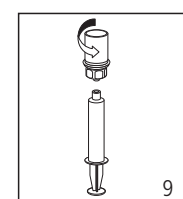


7. Draw air into an empty, sterile syringe. While the product vial is upright, connect the syringe to the Mix2Vial's Luer Lock fitting by screwing clockwise. Inject air into the product vial.



8. While keeping the syringe plunger pressed, turn the system upside down and draw the solution into the syringe by pulling the plunger back slowly.

Withdrawal and application:



9. Now that the solution has been transferred into the syringe, firmly hold on to the barrel of the syringe (keeping the syringe plunger facing down) and disconnect the transparent Mix2Vial adapter from the syringe by unscrewing counterclockwise.

Inject the reconstituted solution slowly into the vein following the instructions given to you by your doctor. Take care not to get any blood in the syringe containing the product.

Where a large volume is required, infusion is an alternative option. The reconstituted preparation should be transferred to an approved infusion system. Infusion should be carried out as instructed by your doctor.

Check yourself for any side effects that might happen straight away. If you have any side effects that might be related to the administration of Beriate, the injection or infusion should be stopped (see also section 2.).

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

If any of the following happen, contact your doctor immediately or go to the Emergency Department or Haemophilia Centre at your nearest hospital:

- Symptoms of angioedema such as
 - swollen face, tongue or pharynx
 - difficulty to swallow
 - headache
 - hives and difficulties to breath
- These side effects have been observed very rarely, and may in some cases progress to severe allergic reactions (anaphylaxis) including shock.
- Loss of effect (continuous bleeding). You may very rarely develop an inhibitor (neutralising antibody) to Factor VIII, in which case Factor VIII will not work properly any more. If this happens, it is recommended that a specialised haemophilia centre be contacted.

Other side effects are:

- Allergic (hypersensitivity) reactions, which may include:
 - burning and stinging where the injection or infusion was given
 - chills, flushing, skin rash over the whole body, wheals
 - headache,
 - fall in blood pressure, restlessness, faster heart beat, tightness of the chest, wheezing
 - tiredness (lethargy)
 - nausea, vomiting
 - tingling
- These side effects have been observed very rarely, and may in some cases progress to severe allergic reactions (anaphylaxis) including shock.
- Very rarely, fever has been reported.

Side effects in children and adolescents

Frequency, type and severity of adverse reactions in children are expected to be the same as in adults.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, nurse or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Beriate

Do not use this medicine after the expiry date, which is stated on the label and carton.

- Store in a refrigerator at 2 °C to 8 °C.
- Within the shelf-life, Beriate may be stored at up to 25 °C, not to exceed a cumulative storage period of 1 month. The single room temperature periods should be documented in your treatment diary, to comply with the overall 1 month period.
- The reconstituted product should be used up within 8 hours.
- Do not freeze.
- Keep the container in the outer carton in order to protect from light.
- **Keep out of the reach and sight of children.**

6. Contents of the pack and other information

What Beriate contains

The active substance is:

Beriate is presented as a powder (containing nominally IU human coagulation Factor VIII per vial) plus a liquid (diluent). The reconstituted solution is for injection or infusion.

The product reconstituted with 2.5 ml/5 ml/10 ml of water for injections contains approximately 100 IU/ml human coagulation Factor VIII.

The other ingredients are:

Glycine, calcium chloride, sodium hydroxide (in small amounts) for pH adjustment, saccharose, sodium chloride. *Solvent:* Water for injection 2.5 ml/5 ml/10 ml.

What Beriate looks like and contents of the pack

Beriate is presented as a white powder and is supplied with water for injection. The reconstituted solution should be clear to slightly opalescent, i.e. it might sparkle when held up to the light but must not contain any obvious particles.

Presentations

One pack with 250 IU containing:
1 vial with powder
1 vial with 2.5 ml water for injections
1 filter transfer device 20/20

One pack with 500 IU containing:
1 vial with powder
1 vial with 5 ml water for injections
1 filter transfer device 20/20

One pack with 1000 IU containing:
1 vial with powder
1 vial with 10 ml water for injections
1 filter transfer device 20/20

Marketing Authorization Holder and Manufacturer

CSL Behring GmbH
Emil-von-Behring-Straße 76
35041 Marburg
Germany

This leaflet was last revised in April 2014.

The following information is intended for medical or healthcare professionals only

Posology

The number of units of factor VIII administered is expressed in International Units (IU), which are related to the current WHO standard for factor VIII products. Factor VIII activity in plasma is expressed either as a percentage (relative to normal human plasma) or in IU (relative to an International Standard for factor VIII in plasma).

One IU of factor VIII activity is equivalent to that quantity of factor VIII in one ml of normal human plasma.

On demand treatment

The calculation of the required dosage of factor VIII is based on the empirical finding that 1 IU factor VIII per kg body weight raises the plasma factor VIII activity by about 2 % (2 IU/dl) of normal activity. The required dosage is determined using the following formula:

$$\text{Required units} = \text{body weight (kg)} \times \text{desired F VIII rise (\% or IU/dl)} \times 0.5.$$

The amount to be administered and the frequency of the administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case.

In case of the following haemorrhagic events the factor VIII level should not fall below the given plasma activity level (in % of normal or IU/dl) in the corresponding period. The following table can be used to guide dosing in bleeding episodes and surgery:

Degree of haemorrhage/ Type of surgical procedure	Factor VIII level required (% or IU/dl)	Frequency of doses (hours)/ Duration of therapy (days)
Haemorrhage		
Early haemarthrosis, muscle bleeding or oral bleeding	20 – 40	Repeat infusion every 12 to 24 hours. At least 1 day, until the bleeding episode as indicated by pain is resolved or healing is achieved.
More extensive haemarthrosis, muscle bleeding or haematoma	30 – 60	Repeat infusion every 12 – 24 hours for 3 – 4 days or more until pain and acute disability are resolved.
Life-threatening haemorrhages:	60 – 100	Repeat infusion every 8 to 24 hours until threat is resolved.
Surgery		
Minor including tooth extraction	30 – 60	Every 24 hours, at least 1 day, until healing is achieved.
Major	80 – 100 (pre- and postoperative)	Repeat infusion every 8 – 24 hours until adequate wound healing, then therapy for at least another 7 days to maintain a factor VIII activity of 30% – 60% (30 – 60 IU/dl corresponding to 0.30 – 0.60 IU/ml)

Prophylaxis

For long term prophylaxis against bleedings in patients with severe haemophilia A, the usual doses are 20 to 40 IU of factor VIII per kg body weight at intervals of 2 to 3 days. In some cases, especially in younger patients, shorter dosage intervals or higher doses may be necessary.

During the course of treatment, appropriate determination of factor VIII levels is advised to guide the dose to be administered and the frequency of repeated infusions. In the case of major surgical interventions in particular, a precise monitoring of the substitution therapy by means of coagulation analysis (plasma factor VIII activity) is indispensable. Individual patients may vary in their response to factor VIII, achieving different levels of in vivo recovery and demonstrating different half-lives.

Patients should be monitored for the development of factor VIII inhibitors.

Previously untreated patients

The safety and efficacy of Beriate in previously untreated patients have not yet been established.

Paediatric population

Dosing in children is based on body weight and is therefore generally based on the same guidelines as for adults. The frequency of administration should always be oriented to the clinical effectiveness in the individual case. Some experience from treatment of children less than 6 years exists.

Information on pharmacological properties of VWF

In addition to its role as a factor VIII protecting protein, von Willebrand mediates platelet adhesion to sites of vascular injury and plays a role in platelet aggregation.