

Beriate® P

fator VIII de coagulação

APRESENTAÇÕES

Beriate® P 250 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 250 UI de fator VIII de coagulação em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 2,5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro, 1 seringa descartável de 5 mL e 1 kit de punção venosa.

Beriate® P 500 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 500 UI de fator VIII de coagulação em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 5 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro, 1 seringa descartável de 5 mL e 1 kit de punção venosa.

Beriate® P 1000 UI: embalagem com 1 frasco-ampola com 1000 UI de fator VIII de coagulação em pó liofilizado para solução injetável, 1 frasco-ampola com 10 mL de água para injetáveis, 1 dispositivo de transferência com filtro, 1 seringa descartável de 10 mL e 1 kit de punção venosa.

VIA INTRAVENOSA**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola contém:

fator VIII de coagulação.....250 UI, 500 UI ou 1000 UI

Excipientes: glicina, cloreto de cálcio, sacarose, cloreto de sódio e hidróxido de sódio (em pequenas quantidades para ajuste de pH).

Diluyente: água para injetáveis.

A concentração da solução reconstituída de **Beriate® P** é de 100 UI/mL de fator VIII de coagulação.

A potência em unidades internacionais (UI) é determinada conforme o teste cromogênico da Farmacopeia Europeia. A atividade específica média de **Beriate® P** é de 400 UI/mg de proteína.

Excipiente com efeito conhecido:

Sódio: aproximadamente 100 mmol/l (2,3 mg/ml).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Tratamento e profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia A (deficiência congênita de fator VIII de coagulação).

Este produto pode ser usado no tratamento da deficiência adquirida do fator VIII de coagulação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A hemofilia A, também conhecida como hemofilia clássica, é uma doença hemorrágica resultante da deficiência quantitativa do fator VIII de coagulação do sangue humano (FVIII). A redução do fator VIII endógeno, fator importante na ativação da cascata de coagulação humana, e a consequente incapacidade de formar coágulos levam a hemorragias espontâneas e traumáticas que podem ocorrer em qualquer parte do organismo.^{1,2} Assim, está bem

estabelecido que a terapia da hemofilia A é a substituição do fator deficiente pela administração de concentrados purificados de FVIII, conforme proposto desde 1954.^{2,3}

A eficácia clínica e segurança dos concentrados de fator VIII de coagulação purificados, como o **Beriate® P**, foram demonstradas por estudos clínicos e seu uso difundido desde a década de 1990.

Auerswald G (1997)⁴ avaliou, em estudo aberto, retrospectivo e não comparativo, a infusão contínua de diferentes concentrados de fator VIII em 46 crianças com hemofilia A grave (atividade de FVIII <2%) submetidas a cirurgias eletivas; desse grupo, 24 receberam **Beriate®**. Todos os pacientes receberam injeções em bolus de concentrado de FVIII/IX antes da cirurgia para aumentar os níveis de FVIII para mais de 80%. Após a cirurgia, os pacientes receberam infusões contínuas de 3-5 UI de concentrado de FVIII/kg por hora. A resposta clínica foi excelente em todos os pacientes. Nenhum paciente desenvolveu infecção da ferida pós-operatória. As necessidades do concentrado de FVIII durante a terapia de reposição pós-operatória foram cerca de 20-50% menores durante a infusão contínua em comparação com a injeção em bolus. O investigador concluiu que a infusão contínua é hemostaticamente mais segura e mais eficaz do que a injeção em bolus, mantendo os níveis de equilíbrio do FVIII, sem risco elevado de hemorragia.

Auerswald *et al.* (2014)² conduziram uma análise prospectiva de um subgrupo de 5 pacientes (8 a 34 anos de idade) com hemofilia A grave (FWII:C <1%) para investigar se o uso de **Beriate® P** durante a cirurgia aumentaria o risco de formação de inibidores. Foi administrada uma infusão intravenosa em bolus (30 - 50 IU/kg) de **Beriate® P**, seguida de infusão contínua a uma taxa de 3-4 IU/kg/h. Os ajustes de dose subsequentes foram feitos com base em mensurações diárias da atividade do FVIII no plasma. As cirurgias variaram de extração dentária à fixação interna de fratura. Os resultados demonstraram excelente eficácia e segurança clínica com a infusão contínua de **Beriate® P** em todos os pacientes submetidos à cirurgia, e não foram observadas complicações devido a novo sangramento ou transmissão viral, nem formação de inibidores. A eficácia e segurança em longo prazo de **Beriate® P** em pacientes com hemofilia A foram avaliadas por Klamroth *et al.* (2014)⁵ em um cenário clínico por um período de dez anos, com foco em 39 pacientes cirúrgicos (idade entre 1 e 72 anos). A maioria dos pacientes (n = 28) teve mais de 100 dias de exposição, representando um total de 202 pacientes-anos com um consumo de 27.811.500 UI de **Beriate® P**. Os resultados não demonstraram evidências de soroconversão dos vírus, não houve desenvolvimento de inibidores, nem quaisquer achados imunológicos anormais, reações alérgicas ou trombozes. A eficácia e segurança do **Beriate® P** foram classificadas como "excelentes" ou "boas" em todos os 36 pacientes tratados para sangramento agudo e profilaxia e em 24 cirurgias em 16 pacientes com hemofilia A grave.⁶

Um estudo de farmacovigilância de longo prazo (duração média de 43,3 ± 30,3 meses) foi conduzido por Klamroth *et al.* (2014)³ em 84 pacientes com hemofilia A tratados com **Beriate® P**. Antes do início do estudo, 69 dos 80 pacientes cujos dados estavam disponíveis haviam recebido tratamento anterior com **Beriate® P** (período médio de tratamento de 7,1 ± 5,4 anos). O tratamento mais comum na última consulta foi profilaxia (65,7% dos pacientes), administrada com uma frequência de três infusões por semana em 47,3% dos pacientes. Os resultados demonstraram a excelente eficácia, segurança e tolerabilidade do **Beriate® P** no tratamento de um amplo espectro de pacientes com hemofilia A previamente não tratados e pacientes. A maioria dos pacientes teve até seis sangramentos menores por ano. Para 1.311 episódios de hemorragia, foi administrada uma infusão de sangramento mediana (média 2,8 ± 4,7, intervalo 0-83). A resposta clínica ao **Beriate® P** foi classificada como "excelente"/"boa" em 94% das 32 visitas de pacientes com sangramento maior. A resposta clínica para os pacientes com sangramento menor foi classificada como "excelente"/"boa" em 98,5% das 377 visitas. Um inibidor clinicamente relevante foi documentado em um paciente previamente não tratado durante o curso do estudo. Não houve relatos de transmissão viral suspeita de ter sido causada pelo **Beriate® P** antes do início do estudo.

Referências

1. Pio SF, Oliveira GC, Rezende SM. As bases moleculares da hemofilia A. *Rev Assoc Med Bras* 2009;55(2):213-9.
2. Auerswald G, Bade A, John J, *et al.* Prospective study of continuous infusion with Beriate® P in patients with severe haemophilia A undergoing surgery - a subgroup analysis. *Thromb Res* 2014;134(Suppl 1):S43-7.
3. Klamroth R, Holzhauser S, Zimmermann R, *et al*; Beriate® Pharmacovigilance Group. Beriate® P in the treatment of patients with haemophilia A: results of a long-term pharmacovigilance study. *Thromb Res* 2014;134(Suppl 1):S16-21.
4. Auerswald G. Continuous infusion of Factor VIII after elective surgery in children with hemofilia and von Willebrand disease. *Biomedical Progress* 1997;10:27-30.
5. Klamroth R, Gottstein S, Orlovic M, Heinrichs C. Long-term efficacy and safety of a pasteurized, plasma-derived factor VIII concentrate (Beriate® P) in patients with haemophilia A. *Thromb Res* 2014;134(Suppl 1):S38-42.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O complexo fator VIII de coagulação / fator de von Willebrand é composto de duas moléculas (fator VIII de coagulação e fator de von Willebrand) com diferentes funções fisiológicas.

Quando administrado em um paciente hemofílico, o fator VIII de coagulação liga-se ao fator de von Willebrand na circulação do paciente.

O fator VIII de coagulação ativado atua como um cofator para o fator IX de coagulação ativado acelerando a conversão do fator X de coagulação para o fator X de coagulação ativado.

O fator X de coagulação ativado converte a protrombina em trombina. A trombina converte, então, o fibrinogênio em fibrina e um coágulo pode ser formado.

A hemofilia A é uma doença hereditária da coagulação do sangue, ligada ao sexo, devido à diminuição dos níveis de fator VIII:C e que resulta em hemorragia profusa nas articulações, músculos ou órgãos internos, tanto espontaneamente ou como resultado de trauma acidental ou cirúrgico. Através da terapia de substituição, os níveis plasmáticos do fator VIII de coagulação são aumentados, permitindo assim uma correção temporária da deficiência do fator e correção das tendências hemorrágicas.

Além de seu papel como uma proteína protetora do fator VIII de coagulação, o fator de von Willebrand atua como mediador da adesão plaquetária a locais com lesão vascular e desempenha um papel na agregação plaquetária.

Existem dados sobre o tratamento de 16 crianças com menos de 6 anos de idade e os resultados clínicos de eficácia e segurança obtidos estão em conformidade com a experiência em pacientes mais velhos.

Propriedades Farmacocinéticas

Após a administração intravenosa, a atividade do fator VIII de coagulação decresce mono ou bi-exponencialmente. A meia-vida terminal varia entre 5 e 22 horas, com um valor médio de aproximadamente 12 horas. O aumento na atividade do fator VIII de coagulação após a administração de 1 UI de fator VIII/kg de peso corporal (recuperação com incremento) foi de aproximadamente 2% com variabilidade interindividual (1,5% a 3%). O tempo de residência médio (TRM) foi determinado em 17 horas (desvio padrão de 5,5 horas), a área média sob os dados completados por extrapolação (AUDC) foi de 0,4 h x kg/mL (desvio padrão 0,2) e a depuração média de 3 mL/h/kg (desvio padrão de 1,5 mL/h/kg).

População pediátrica

Dados farmacocinéticos limitados estão disponíveis na população pediátrica.

Propriedades Toxicológicas

Toxicidade geral

Estudos toxicológicos com doses repetidas não foram realizados devido ao desenvolvimento de anticorpos contra proteínas heterólogas.

Mesmo doses várias vezes maiores que a dose humana recomendada por quilograma de peso corporal não mostram efeitos tóxicos em animais de laboratório.

Os testes da preparação de fator VIII de coagulação tratada termicamente com anticorpos policlonais precipitantes (coelho), no ensaio de Ouchterlony e no teste de anafilaxia cutânea passiva em cobaias, não mostraram reações imunológicas alteradas em comparação com a proteína não tratada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade do tipo alérgica são possíveis de ocorrer. Caso estes sintomas ocorram, os pacientes devem ser aconselhados a interromper o uso do produto imediatamente e consultar o médico. Os pacientes devem ser informados sobre os sinais precoces de reações de hipersensibilidade incluindo urticária, urticária generalizada, pressão no peito, sibilos, hipotensão e anafilaxia.

Em caso de choque, os padrões clínicos atuais para o tratamento do choque devem ser observados.

Inibidores

A formação de anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator VIII de coagulação é uma complicação conhecida no tratamento de indivíduos com hemofilia A. Estes inibidores são geralmente imunoglobulinas IgG dirigidas contra a atividade pró-coagulante do fator VIII de coagulação, a qual é quantificada em Unidades Bethesda (UB) por mL de plasma utilizando o ensaio modificado. O risco de desenvolver inibidores está correlacionado com a exposição ao fator VIII de coagulação, sendo este risco maior nos primeiros 20 dias de exposição. Raramente os inibidores podem desenvolver-se após os primeiros 100 dias de exposição.

Casos de inibidores recorrentes (baixa titulação) foram observados após a mudança de um produto com fator VIII de coagulação para outro, em pacientes previamente tratados com mais de 100 dias de exposição com um histórico de desenvolvimento de inibidores. Portanto, é recomendado monitoramento cuidadoso de todos os pacientes para a ocorrência de inibidores após qualquer troca de produto.

Em geral, todos os pacientes tratados com o fator VIII de coagulação humano devem ser cuidadosamente monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores através de observações clínicas e testes laboratoriais apropriados. Se os níveis esperados de atividade do fator VIII de coagulação plasmático não forem atingidos ou se a hemorragia não for controlada com uma dose adequada, um exame deve ser realizado para determinar se um inibidor de fator VIII de coagulação está presente. Em pacientes com níveis elevados de inibidor, o tratamento com o fator VIII de coagulação pode não ser eficaz e outras opções terapêuticas devem ser consideradas. O tratamento destes pacientes deve ser realizado por médicos com experiência no cuidado de pacientes com hemofilia A e com inibidores de fator VIII de coagulação (ver o item **9. Reações Adversas**).

Beriate® P contém até 28 mg de sódio por 1000 UI. Isto deve ser levado em consideração no caso de pacientes sob dieta com controle de sódio.

Segurança viral

As medidas padrão para prevenir infecções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção de doadores, triagem das doações individuais e “pools” de plasma quanto a marcadores específicos de infecção e a inclusão de etapas de produção eficazes na inativação / remoção de vírus. Apesar disto, quando os medicamentos preparados a partir de sangue humano ou plasma são administrados, a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos não pode ser totalmente excluída. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e outros agentes patogênicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus envelopados, como o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B (HBV) e o vírus da hepatite C (HCV) e para vírus não-envelopados da hepatite A (HAV) e parvovírus B19.

A vacinação adequada (hepatite A e B) geralmente deve ser considerada para pacientes que recebem regularmente / repetidamente produtos contendo fator VIII de coagulação derivado do plasma humano.

É altamente recomendado que toda vez que **Beriate® P** for administrado a um paciente, o nome deste e o número do lote do produto sejam registrados, de forma a manter um vínculo entre o paciente e o lote do produto.

População pediátrica

As advertências e precauções listadas aplicam-se para adultos e crianças.

Mutagenicidade

Uma vez que a experiência clínica não sugere efeitos tumorigênicos e mutagênicos para o fator VIII de coagulação humano plasmático, estudos experimentais, particularmente em espécies heterólogas, não são considerados significativos.

Fertilidade, gravidez e lactação

Estudos de reprodução animal não foram conduzidos com o fator VIII de coagulação.

Gravidez e lactação

Com base na ocorrência rara de hemofilia A em mulheres, a experiência em relação ao uso do fator VIII de coagulação durante a gravidez e lactação não está disponível.

Desse modo, o fator VIII de coagulação deve ser usado durante a gravidez e lactação apenas se claramente indicado.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre a fertilidade.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas

Beriate® P não tem nenhum efeito sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

A sacarose intravenosa não aumentará os níveis de glicose no sangue. A sacarose quando administrada por via intravenosa, não sofre hidrólise, sendo excretada exclusivamente inalterada pelos rins (Martindale, 2007; Rowe & Sheskey & Quinn, 2009; Zhang & Szerlip, 2000).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram relatadas interações de produtos contendo fator VIII de coagulação humano com outros medicamentos. **Beriate® P** não deve ser misturado com outros medicamentos, solventes e diluentes, exceto a solução diluente que acompanha o medicamento.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 e 8 °C). Manter o frasco do produto dentro da embalagem original para proteger da luz. Não congelar.

Dentro do seu prazo de validade, **Beriate® P** pode ser armazenado em temperatura até 25°C, por um período cumulativo máximo de um mês. O tempo em que o medicamento ficar em temperatura ambiente deve ser documentado para controle do período máximo permitido de 1 mês.

NÃO EXPONHA os frascos ao calor direto. Os frascos não devem atingir temperatura acima da temperatura corporal (37°C).

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação, quando armazenado conforme recomendado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após reconstituição

A estabilidade química e física do produto reconstituído foi demonstrada durante 8 horas a 25°C. **Do ponto de vista microbiológico o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for administrado imediatamente, o armazenamento no frasco não deve exceder 8 horas à temperatura ambiente. Uma vez transferido para a seringa, o produto deve ser usado imediatamente.**

Características físicas e organolépticas:

Pó liofilizado: pó branco.

Diluente: límpido e incolor.

Solução reconstituída: clara a levemente opalescente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um médico experiente no tratamento da hemofilia.

POSOLOGIA

A dose e a duração da terapia de substituição dependem da gravidade da deficiência do fator VIII de coagulação, da localização e extensão da hemorragia e do estado clínico do paciente. O número de unidades de fator VIII de coagulação administrado é expresso em unidades internacionais (UI), que estão relacionadas com o atual padrão da OMS para medicamentos com fator VIII de coagulação. A atividade do fator VIII de coagulação no plasma é expressa em porcentagem (em relação ao plasma humano normal) ou em UI (relativo a um padrão internacional para o fator VIII de coagulação no plasma). Uma UI de atividade de fator VIII de coagulação é equivalente à quantidade de fator VIII de coagulação em 1 mL de plasma humano normal.

a) Tratamento sob demanda

O cálculo da dose necessária de fator VIII de coagulação é baseado na constatação empírica de que 1 UI de fator VIII de coagulação por kg de peso corporal aumenta a atividade do fator VIII de coagulação plasmático em cerca de 2% da atividade normal (2 UI / dL). A dose necessária é determinada usando a seguinte fórmula:

$$\text{Unidades necessárias} = \text{peso corporal [kg]} \times \text{aumento desejado do fator VIII de coagulação [\% ou UI / dL]} \times 0,5$$

A quantidade e a frequência de administração devem ser calculadas de modo individual para cada paciente.

No caso dos seguintes eventos hemorrágicos, a atividade do fator VIII de coagulação não deve ficar abaixo do nível de atividade plasmática determinado no período correspondente (em % do normal ou UI / dL).

A tabela a seguir pode ser usada para orientar a dose em episódios hemorrágicos e cirurgias:

Grau de hemorragia / Tipo de procedimento cirúrgico	Concentração de fator VIII de coagulação necessária (% ou UI / dL)	Frequência das doses (horas) / Duração do tratamento (dias)
Hemorragia		
Hemartrose precoce, hemorragia muscular ou hemorragia oral	20 - 40	Repetir a infusão a cada 12 a 24 horas. No mínimo 1 dia, até que o episódio de sangramento, evidenciado pela dor, seja resolvido ou seja obtida a cura.
Hemartrose mais extensa, hemorragia muscular ou hematoma	30 - 60	Repetir a infusão a cada 12 a 24 horas por 3 a 4 dias ou mais até que a dor e a incapacidade aguda sejam resolvidas.
Hemorragias com risco à vida	60 - 100	Repetir a infusão a cada 8 a 24 horas até que o risco seja eliminado.

Cirurgia		
Cirurgias de pequeno porte, incluindo a extração de dente	30 - 60	A cada 24 horas, no mínimo 1 dia, até a cura.
Cirurgias de grande porte	80 - 100 (pré e pós-operatório)	Repetir a infusão a cada 8 a 24 horas até uma cicatrização adequada da ferida, em seguida tratamento por pelo menos outros 7 dias para manter uma atividade do fator VIII de coagulação de 30% a 60% (UI / dL).

b) Profilaxia

Para profilaxia a longo prazo contra hemorragia em pacientes com hemofilia A grave, as doses usuais são de 20 a 40 UI de fator VIII de coagulação por kg de peso corporal em intervalos de 2 a 3 dias. Em alguns casos, especialmente em pacientes mais jovens, intervalos mais curtos ou doses mais elevadas podem ser necessárias.

No decorrer do tratamento, a determinação da concentração do fator VIII de coagulação é recomendada para orientar a dose a ser administrada e a frequência de infusões repetidas. No caso particular de intervenções cirúrgicas de grande porte, um controle rigoroso da terapia de substituição por meio da análise da coagulação (atividade do fator VIII de coagulação plasmático) é indispensável. Individualmente, os pacientes podem ter respostas variadas ao fator VIII de coagulação, alcançando níveis diferentes de recuperação “in vivo” e demonstrando meias-vidas diferentes.

Os pacientes devem ser monitorados quanto ao desenvolvimento de inibidores do fator VIII de coagulação (ver item **5. Advertências e Precauções**).

Pacientes não tratados previamente

A segurança e eficácia de **Beriate® P** em pacientes não tratados previamente ainda não foram estabelecidas.

População pediátrica

A posologia em crianças é baseada no peso corporal e, portanto, é geralmente baseada nas mesmas orientações para adultos. A frequência de administração deve sempre ser orientada para a eficácia clínica em cada caso individual. Há alguma experiência com relação ao tratamento de crianças com menos de 6 anos de idade (ver item **3. Características Farmacológicas**, subitem **Propriedades Farmacodinâmicas**).

MODO DE USAR

Método de administração

Para uso intravenoso.

Reconstituir o produto como descrito no subitem **Reconstituição**.

A preparação deve chegar à temperatura ambiente ou corporal antes da administração. Injetar ou infundir lentamente por via intravenosa a uma velocidade em que o paciente se sinta confortável. A velocidade da injeção ou da infusão não deve exceder 2 mL por minuto.

Observar o paciente quanto a qualquer reação imediata. Se ocorrer alguma reação que possa estar relacionada com a administração de **Beriate® P**, a velocidade de infusão deve ser reduzida

ou a infusão interrompida, conforme o estado clínico do paciente (ver também o item 5. **Advertências e Precauções**).

Instruções gerais



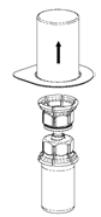

A solução deve ser límpida ou levemente opalescente. Ocasionalmente, alguns flocos ou partículas podem aparecer no frasco. O filtro incluído no “Mix2Vial” remove estas partículas. Esta filtração não afeta os cálculos de dosagem. Após a filtração e aspiração do produto reconstituído na seringa, o produto na seringa deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas ou alteração de cor antes da aplicação. Não usar soluções turvas ou que apresentem resíduos na seringa (depósitos / partículas).



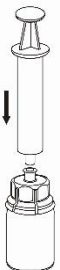
Uma vez que o produto é transferido para a seringa, ele deve ser usado imediatamente. **Não** armazenar o produto na seringa.

A reconstituição e aspiração do produto para a seringa devem ser realizadas sob condições assépticas.



Reconstituição

Deixar o diluente atingir a temperatura ambiente (deixando o frasco à temperatura ambiente por cerca de uma hora ou mantendo-o em suas mãos por alguns minutos). Assegurar que as tampas removíveis dos frascos do produto e do diluente foram retiradas, as tampas de borracha foram tratadas com solução antisséptica e secas antes da abertura da embalagem do dispositivo de transferência (“Mix2Vial”).

 <p style="text-align: center;">1</p>	<p>1. Abra a embalagem do “Mix2Vial” retirando a tampa selo. Não remova o “Mix2Vial” da embalagem.</p>
 <p style="text-align: center;">2</p>	<p>2. Coloque o frasco do diluente sobre uma superfície plana e limpa e segure o frasco firmemente. Pegue a embalagem com o “Mix2Vial” e empurre a ponta do adaptador azul diretamente para baixo através da tampa de borracha do frasco do diluente.</p>
 <p style="text-align: center;">3</p>	<p>3. Retire cuidadosamente a embalagem do dispositivo “Mix2Vial”, segurando na borda e empurrando verticalmente para cima. Assegurar que somente a embalagem seja retirada e não o dispositivo “Mix2Vial”.</p>
 <p style="text-align: center;">4</p>	<p>4. Coloque o frasco do produto sobre uma superfície plana e firme. Inverta o frasco de diluente com o dispositivo “Mix2Vial” conectado e empurre o adaptador transparente diretamente para baixo através da tampa de borracha do frasco do produto. O diluente irá fluir automaticamente para o frasco do produto.</p>

 <p>5</p>	<p>5. Com uma mão, segure a lateral do dispositivo “Mix2Vial” e com a outra, segure a lateral do frasco de diluente e desconecte o conjunto no sentido anti-horário, cuidadosamente, em duas partes. Descarte o frasco do diluente, com o adaptador azul acoplado ao “Mix2Vial”.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Misture suavemente o frasco do produto, com o adaptador transparente acoplado, até que toda a substância seja completamente dissolvida. Não agitar.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Introduza ar em uma seringa vazia e estéril. Com o frasco do produto em pé, conecte a seringa no encaixe do “Mix2Vial”, rosqueando no sentido horário. Injete ar dentro do frasco-ampola do produto.</p>

Aspiração e aplicação

 <p>8</p>	<p>8. Enquanto a seringa estiver plugada e pressionada, inverta o sistema verticalmente para baixo e aspire a solução dentro da seringa, puxando o êmbolo para trás lentamente.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Agora que toda a solução foi transferida para a seringa, segure firmemente o cilindro da seringa (mantendo o êmbolo para baixo) e desconecte o adaptador transparente do “Mix2Vial” da seringa, desrosqueando no sentido anti-horário.</p>

Para a injeção de **Beriate® P** é recomendado o uso de seringas descartáveis de plástico uma vez que as superfícies de todas as seringas de vidro tendem a aderir soluções deste tipo. Administrar a solução lentamente por via intravenosa (ver subitem **Método de administração**), tendo o cuidado de garantir que não entre sangue na seringa com o produto.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Sumário do perfil de segurança

Hipersensibilidade ou reações alérgicas (que podem incluir angioedema, queimação e ardor no local da injeção, calafrios, rubor, urticária generalizada, cefaleia, erupção cutânea, hipotensão, letargia, náuseas, agitação, taquicardia, aperto no peito, formigamento, vômitos ou sibilos) foram muito raramente observadas e podem, em alguns casos, progredir para anafilaxia grave (incluindo choque).

Os pacientes com hemofilia A podem muito raramente desenvolver anticorpos neutralizantes (inibidores) contra o fator VIII de coagulação. A ocorrência de inibidores se manifesta como uma resposta clínica insuficiente. Nesses casos, recomenda-se consultar um centro de hemofilia especializado.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas seguintes estão baseadas na experiência pós-comercialização, bem como na literatura científica.

A tabela apresentada a seguir está de acordo com a classificação de Sistemas de Órgãos do MedDRA.

As frequências foram avaliadas de acordo com a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito rara ($< 1/10.000$), desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Classificação de Sistema de Órgãos MedDRA	Reação Adversa	Frequência
Distúrbios dos sistemas hematológico e linfático	Inibição do FVIII	Muito rara
Distúrbios Gerais e quadros clínicos no Local de Administração	Febre	Muito rara
Distúrbios do sistema imunitário	Hipersensibilidade (reações alérgicas)	Muito rara

Para obter informações sobre segurança viral, ver item **5. Advertências e Precauções**.

População Pediátrica

Supõe-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam os mesmos que para os adultos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não são conhecidos até o momento sintomas de superdose com o fator VIII de coagulação humano.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS 1.0151.0112

Farm. Resp.: Cristina J. Nakai

CRF-SP 14.848

Fabricado por: **CSL Behring GmbH**

Marburg – Alemanha

Importado por: **CSL Behring Comércio de Produtos Farmacêuticos Ltda.**

Rua Gomes de Carvalho, 1195 – Cj. 32

CEP 04547-004 – São Paulo – SP

CNPJ 62.969.589/0001-98



USO RESTRITO A HOSPITAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO

CCDS_v11.0_V4

