

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Beriate<sup>®</sup>, 250 i.j./2,5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju  
Beriate<sup>®</sup>, 500 i.j./5 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju  
Beriate<sup>®</sup>, 1000 i.j./10 mL, prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju

INN: humani faktor koagulacije VIII

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica nominalno sadrži:

250 i.j, 500 i.j. ili 1000 i.j. humanog faktora koagulacije VIII (FVIII).

Nakon rekonstitucije sa 2,5 mL, 5 mL, odnosno 10 mL vode za injekcije, lek Beriate sadrži 100 i.j./mL humanog faktora koagulacije VIII.

Aktivnost (i.j.) se utvrđuje hromogenim testom po Evropskoj Farmakopeji. Srednja vrednost specifične aktivnosti leka Beriate je približno 400 i.j./mg proteina.

Lek je proizveden iz donacija humane plazme.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum, oko 100 mmol/L (2,3 mg/mL).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Prašak i rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.

Prašak bele boje i bistar, bezbojan rastvarač za rastvor za injekciju/infuziju.

Dodatkom priloženog rastvarača dobija se bezbojan, bistar do slabo opalescentan rastvor.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Terapija i prevencija krvarenja kod pacijenata sa hemofilijom A (kongenitalna deficijencija faktora VIII).

Ovaj lek se može koristiti i u terapiji stečene deficijencije faktora VIII.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Terapiju treba započeti pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju hemofilije.

##### Pacijenti koji nisu ranije lečeni

Bezbednost i efikasnost leka Beriate kod pacijenata koji nisu prethodno lečeni još uvek nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

##### Praćenje terapije

Tokom trajanja terapije, savetuje se adekvatno određivanje nivoa faktora VIII kako bi se pravilno odredila doza koju treba primeniti i učestalost ponavljanja infuzija. Kod svakog pacijenta može se razlikovati terapijski odgovor na faktor VIII, kao i dostignute vrednosti poluvremena eliminacije i *recovery* vrednosti.

Može biti potrebno prilagođavanje doze izračunate na osnovu telesne mase kod pacijenata sa premalom ili prekomernom telesnom masom. Naročito u slučaju velikih hirurških intervencija, nezamenljivo je precizno praćenje supstitucione terapije putem analize koagulacije (aktivnost faktora VIII u plazmi).

Pacijente treba pratiti da li je došlo do stvaranja inhibitora faktora VIII. Videti takođe odeljak 4.4.

### **Doziranje**

Doza i dužina supstitucione terapije zavise od stepena deficijencije faktora VIII, od lokalizacije i obima krvarenja i kliničkog stanja pacijenta.

Broj primenjenih jedinica faktora VIII se izražava u internacionalnim jedinicama (i.j.) prema trenutnom standardu Svetske zdravstvene organizacije za proizvode koji sadrže faktor VIII. Aktivnost faktora VIII u plazmi se izražava ili u procentima (u odnosu na normalne vrednosti u humanoj plazmi) ili u internacionalnim jedinicama (prema Internacionalnom Standardu za faktor VIII u plazmi).

Aktivnost 1 i.j. faktora VIII je ekvivalentna količini faktora VIII u 1 mL normalne humane plazme.

### Terapija po potrebi

Izračunavanje potrebne doze faktora VIII se bazira na empirijski utvrđenoj činjenici da 1 i.j. faktora VIII po kg telesne mase povećava aktivnost faktora VIII u plazmi za oko 2% (2 i.j./dL) od normalne aktivnosti.

Potrebna doza se određuje pomoću sledeće formule:

Potreban broj jedinica = telesna masa (kg) x željeno povećanje aktivnosti faktora VIII [% ili i.j./dL] x 0,5

Doza koju treba primeniti i učestalost primene uvek treba da budu usmereni ka postizanju kliničke efikasnosti za svaki pojedinačni slučaj.

U slučaju sledećih hemoragijskih događaja, aktivnost faktora VIII ne sme da padne ispod datog nivoa aktivnosti u plazmi (izraženog u % od normalne aktivnosti ili i.j./dL) tokom odgovarajućeg perioda primene leka.

Sledeća tabela služi kao vodič za doziranje tokom epizoda krvarenja i operacija:

<b>Stepen krvarenja/ Vrsta operativnog zahvata</b>	<b>Potreban nivo aktivnosti faktora VIII (% ili i.j./dL)</b>	<b>Učestalost doziranja (sati)/trajanje terapije (dani)</b>
<b>Krvarenja</b>		
Rane hemartroze, krvarenje u mišićima ili krvarenje u usnoj duplji	20 - 40	Ponoviti na svakih 12 do 24 sata. Najmanje 1 dan sve do povlačenja epizode krvarenja praćene bolom ili do izlečenja.
Obimnija hemartroza, krvarenja u mišićima ili hematom	30 - 60	Ponoviti infuziju na svakih 12 do 24 sata tokom 3 do 4 dana ili duže, do povlačenja bola i akutnog stanja.
Krvarenja opasna po život	60 - 100	Ponoviti infuziju na svakih 8 do 24 sata do stabilizovanja stanja.
<b>Operacija</b>		
Manje operacije, uključujući vađenje zuba	30 - 60	Svaka 24 sata, najmanje 1 dan, do izlečenja.

Velike operacije	80 - 100 (pre- i post- operativno)	Ponoviti infuziju svakih 8 - 24 sata do adekvatnog zarastanja rane, zatim nastaviti lečenje najmanje još 7 dana kako bi se održala aktivnost faktora VIII na 30% - 60% (i.j./dL).
------------------	--	---

### Profilaksa

Za dugotrajnu profilaksu krvarenja kod pacijenata sa teškim oblikom hemofilije A, uobičajene doze iznose 20 do 40 i.j. faktora VIII po kg telesne mase primenjeno u intervalima od 2 do 3 dana. U nekim slučajevima, posebno kod mlađih pacijenata, može biti neophodna primena u kraćim vremenskim intervalima ili primena većih doza.

### Pedijatrijska populacija

Doziranje kod dece se određuje u odnosu na telesnu masu, na isti način kao i kod odraslih. Učestalost primene se uvek određuje prema kliničkoj efikasnosti za svakog pacijenta posebno. Postoji određeno iskustvo u terapiji dece mlađe od 6 godina (videti odeljak 5.1).

### **Način primene**

Za intravensku upotrebu.

Za uputstvo o rekonstituciji leka pre primene, videti odeljak 6.6.

Preparat treba zagrejati do sobne temperature ili temperature tela pre primene. Primeniti putem injekcije ili infuzije sporo, intravenski, brzinom koja odgovara pacijentu. Brzina injekcije ili infuzije ne treba da bude veća od 2 mL po minutu.

Posmatrati pacijenta tokom primene. Ukoliko dođe do bilo kakve reakcije u vezi sa primenom leka Beriate, smanjiti brzinu infuzije ili prekinuti infuziju ukoliko to zahteva kliničko stanje pacijenta (videti takode odeljak 4.4).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

#### Preosetljivost

Moguće su reakcije preosetljivosti alergijskog tipa. Ukoliko se pojave simptomi preosetljivosti, pacijente treba savetovati da odmah prekinu primenu leka i da se obrati svom lekaru. Pacijenta treba upoznati sa ranim znacima reakcija preosetljivosti uključujući i urtikariju, generalizovanu urtikariju, stezanje u grudima, zviždanje u grudima (engl. *wheezing*), hipotenziju i anafilaksu.

U slučaju šoka, treba sprovesti važeće standardne preporuke za terapiju šoka.

#### Inhibitori

Formiranje neutrališućih antitela (inhibitora) na faktor VIII je poznata komplikacija u terapiji hemofilije A. Ovi inhibitori su obično IgG imunoglobulini usmereni protiv prokoagulantne aktivnosti faktora VIII i izražavaju se u Bethesda jedinicama (BU) po mL plazme korišćenjem modifikovanog testa. Rizik od razvoja inhibitora je u korelaciji sa težinom bolesti kao i sa izloženošću faktoru VIII, a najveći je u prvih 20 dana izloženosti. Retko se inhibitori mogu razviti nakon prvih 100 dana izloženosti.

Slučajevi ponovne pojave inhibitora (u niskom titru) su primećeni nakon zamene jednog leka koji sadrži faktor VIII drugim, kod prethodno lečenih pacijenata sa duže od 100 dana izloženosti, a koji u svojoj istoriji

bolesti imaju podatak o stvaranju inhibitora. Zbog toga se preporučuje pažljivo praćenje pojave inhibitora kod svih pacijenata kod kojih je izvršena promena leka.

Klinički značaj razvoja inhibitora će zavistiti od titra inhibitora, pri čemu inhibitori sa niskim titrom koji su prolazno prisutni ili ostaju konstantno niskog titra, predstavljaju manji rizik za pojavu nedovoljnog kliničkog odgovora u odnosu na inhibitore sa visokim titrom.

Generalno, kod svih pacijenata lečenih lekovima koji sadrže faktor koagulacije VIII potrebno je pažljivo pratiti pojavu inhibitora i to klinički, i odgovarajućim laboratorijskim testovima. Ako se ne postignu očekivani nivoi faktora VIII u plazmi, ili ako odgovarajućom dozom nije moguće kontrolisati krvarenje, mora se sprovesti testiranje da bi se otkrili inhibitori faktora VIII. Kod pacijenata koji imaju visok nivo inhibitora, terapija faktorom VIII može biti bezuspešna pa treba razmotriti druge terapijske opcije. Lečenje ovih pacijenata treba prepustiti lekarima koji imaju iskustvo u lečenju hemofilije i inhibitora faktora VIII.

#### Kardiovaskularni događaji

Kod pacijenata sa utvrđenim kardiovaskularnim faktorima rizika, supstituciona terapija sa faktorom VIII može povećati kardiovaskularni rizik.

#### Komplikacije povezane sa kateterom

Ako je potreban centralni venski kateter (engl. *central venous access device*, CVAD), treba uzeti u obzir rizik od komplikacija povezanih sa centralnim venskim kateterom, koje uključuju lokalne infekcije, bakterijemiju i trombozu na mestu primene katetera.

#### Virusološka bezbednost

Standardne mere za prevenciju infekcija usled primene lekova koji su dobijeni iz humane krvi ili plazme uključuju selekciju donora, skrining pojedinačnih donacija i pulova (engl. *pool*) plazme na specifične markere infekcije i uvođenje efektivnih proizvodnih postupaka za inaktivaciju/uklanjanje virusa. Uprkos ovome, kada se primenjuju lekovi poreklom iz humane krvi ili plazme, verovatnoća transmisije infektivnih agenasa ne može se u potpunosti isključiti. Ovo se takođe odnosi na nepoznate ili novootkrivene viruse i druge patogene.

Mere koje se sprovode su efektivne u uklanjanju virusa sa omotačem kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV) i virus hepatitisa C (HCV), kao i virusa bez omotača kao što su virus hepatitisa A (HAV) i parvovirus B19.

Kod pacijenata koji redovno/ponovljeno primaju humani faktor koagulacije VIII proizveden iz plazme, treba razmotriti odgovarajuću vakcinaciju (hepatitis A i B).

Strogo se preporučuje da se pri svakoj primeni leka Beriate, zabeleži ime pacijenta i broj serije leka, kako bi se održala veza između pacijenta i serije leka.

#### Pedijatrijska populacija

Navedena upozorenja i mere opreza odnose se i na odrasle i na decu.

#### Sadržaj natrijuma

Lek Beriate sadrži do 2,75 mg (0,12 mmol) natrijuma po 1 mL. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nisu prijavljene interakcije između lekova koji sadrže faktor VIII i drugih lekova.

#### 4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Reproduktivne studije na životinjama nisu sprovedene sa faktorom VIII.

##### Trudnoća i dojenje

Budući da se hemofilija A retko javlja kod žena, iskustva o primeni faktora VIII tokom trudnoće i dojenja nisu dostupna.

Stoga, faktor VIII treba koristiti tokom trudnoće i dojenja samo ukoliko je strogo indikovano.

##### Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju leka na plodnost.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Lek Beriate nema uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Sažetak bezbednosnog profila

Reakcije preosetljivosti ili alergijske reakcije (koje mogu da uključe angioedem, osećaj pečenja i žarenje na mestu primene infuzije, jezu, nalete crvenila praćene osećajem vrućine, generalizovanu urtikariju, glavobolju, osip, hipotenziju, letargiju, mučninu, nemir, tahikardiju, stezanje u grudima, trnjenje, povraćanje, zviždanje u grudima) su veoma retko primećene i mogu u nekim slučajevima napredovati do teške anafilakse (uključujući šok).

Do razvoja neutrališućih antitela (inhibitora) može doći kod pacijenata sa hemofilijom A koji su lečeni faktorom VIII, uključujući lek Beriate. Ako se pojave takvi inhibitori, stanje će se manifestovati kao nedovoljan klinički odgovor. U takvim slučajevima, preporučuje se da se kontaktira specijalizovani centar za hemofiliju.

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije su navedene u ovom odeljku zasnovane na postmarketinškom iskustvu, kao i naučnoj literaturi.

Tabela u nastavku je u skladu sa MedDRA klasifikacijom sistema organa.

Učestalost je definisana na osnovu sledeće konvencije:

veoma česta ( $\geq 1/10$ ); česta ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremena ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retka ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retka ( $< 1/10000$ ), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA SOC	Neželjena reakcija	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Inhibicija FVIII	Povremeno (PTPs) * Veoma često (PUPs) *
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Groznica	Veoma retko
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost (alergijske reakcije)	Veoma retko

\*Učestalost se zasniva na studijama sprovedenim na svim lekovima koji sadrže FVIII koje obuhvataju pacijente sa teškom hemofilijom A. PTPs = pacijenti koji su ranije lečeni (engl. *previously-treated patients*), PUPs = pacijenti koji nisu ranije lečeni (engl. *previously-untreated patients*)

Za podatke o virusološkoj bezbednosti pogledati odeljak 4.4.

##### Pedijatrijska populacija

Očekuje se da su učestalost, tip i težina neželjenih reakcija iste kao kod odraslih.

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: www.alims.gov.rs  
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

## **4.9. Predoziranje**

Nisu poznati simptomi predoziranja humanim faktorom koagulacije VIII.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antihemoragici, faktori koagulacije krvi

**ATC šifra:** B02BD02

Kompleks faktor VIII/von Willebrand-ov faktor sastoji se iz dva molekula (faktor VIII i von Willebrand-ov faktor) sa različitim fiziološkim funkcijama.

Kada se primeni kod pacijenta sa hemofilijom, faktor VIII se vezuje sa von Willebrand-ovim faktorom u cirkulaciji.

Aktivirani faktor VIII deluje kao kofaktor aktiviranom faktoru IX i ubrzava konverziju faktora X u aktivirani faktor X. Aktivirani faktor X pretvara protrombin u trombin. Trombin pretvara fibrinogen u fibrin i dolazi do formiranja koaguluma. Hemofilija A je nasledni poremećaj koagulacije krvi, povezan sa polom, koji nastaje usled smanjenog nivoa faktora VIII:C i rezultira profuznim krvarenjem u zglobovima, mišićima ili krvarenjima iz unutrašnjih organa, bilo spontano ili kao posledica slučajne ili hirurške traume. Supstitucionom terapijom se povećava nivo faktora VIII u plazmi čime se privremeno koriguje deficit faktora VIII i sklonost ka krvarenju.

Pored uloge zaštitnog proteina faktora VIII, von Willebrand-ov faktor posreduje i u adheziji trombocita na mesta vaskularne povrede i učestvuje u agregaciji trombocita.

Podaci o terapiji 16 dece uzrasta do 6 godina su dostupni i dobijeni rezultati o kliničkoj efikasnosti i bezbednosti odgovaraju podacima kod odraslih osoba.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

Nakon intravenske primene, aktivnost faktora VIII se smanjuje mono ili bieksponecijalno. Terminalno poluvreme eliminacije varira od 5 do 22 sata, sa srednjom vrednošću od oko 12 sati. Primenom 1 i.j. faktora VIII po kg telesne mase (*incremental recovery*), povećava se aktivnost faktora VIII za oko 2% sa interindividualnom varijabilnošću (1,5-3%). Srednje vreme zadržavanja (SVZ) je 17 sati (standardna devijacija 5,5 sati), površina ispod krive nakon ekstrapolacije (PIK) je 0,4 h x kg/mL (standardna devijacija 0,2), srednji klirens je 3 mL/h/kg (standardna devijacija 1,5 mL/h/kg).

### Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci o farmakokinetici leka u pedijatrijskoj populaciji.

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

#### Toksičnost

Toksikološke studije sa ponovljenim doziranjem nisu sprovedene, jer se pojavljuju antitela na heterologe proteine.

Primena doza nekoliko puta većih od preporučene doze za ljude po kilogramu telesne mase nije dovela do toksičnih efekata na laboratorijskim životinjama.

Testovi sa faktorom VIII tretiranim na povišenoj temperaturi sa poliklonalnim precipitiranim antitelima (kod kunića) u *Ouchterlony* testu i u pasivnom kutanom testu anafilakse kod zamorčića, nisu pokazali promenjene imunološke reakcije u poređenju sa netretiranim proteinom.

#### Mutagenost

Kako klinička iskustva ne ukazuju na postojanje tumorogenog i mutagenog efekta humanog plazma faktora koagulacije VIII, eksperimentalne studije, naročito kod heterolognih vrsta, ne smatraju se značajnim.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

Prašak:

glicin

kalcijum-hloridnatrijum-hidroksid (u malim količinama) za podešavanje pH

saharoza

natrijum-hlorid

Priloženi rastvarač:

voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, rastvaračima i razblaživačima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.1.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Hemijska i fizička stabilnost rekonstituisanog leka je dokazana u toku 8 sati na 25 °C. Sa mikrobiološkog aspekta, lek treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne primeni odmah, čuvati ga do 8 sati na temperaturi do 25 °C.

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2 °C do 8 °C). Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

U okviru roka upotrebe, lek Beriate se može čuvati na temperaturi do 25 °C, imajući u vidu da ukupni period čuvanja na temperaturi do 25 °C ne bude duži od mesec dana. Pojedinačni periodi čuvanja na sobnoj temperaturi treba da budu dokumentovani, a ukupni period čuvanja leka na temperaturi do 25 °C ne sme da bude duži od jednog meseca.

NEMOJTE IZLAGATI bočice toploti direktno. Bočice se ne smeju zagrevati iznad temperature tela (37 °C).

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

## 6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

### *Unutrašnje pakovanje:*

Bočica je od bezbojnog stakla (250 i.j. i 500 i.j.: staklo tipa I; 1000 i.j.: staklo tipa II), zatvorena pod vakuumom sa bromobutilnim gumenim čepom, aluminijumskim prstenom i plastičnim *flip-off* poklopcem (polipropilen).

### *Spoljašnje pakovanje:*

*Pakovanje leka Beriate, 250 i.j. sadrži :*

- 1 bočicu sa praškom
- 1 bočicu sa 2,5 mL vode za injekcije
- 1 filter transfer set 20/20

*Pakovanje leka Beriate, 500 i.j. sadrži:*

- 1 bočicu sa praškom
- 1 bočicu sa 5mL vode za injekcije
- 1 filter transfer set 20/20

*Pakovanje leka Beriate, 1000 i.j. sadrži :*

- 1 bočicu sa praškom
- 1 bočicu sa 10mL vode za injekcije
- 1 filter transfer set 20/20

## 6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)


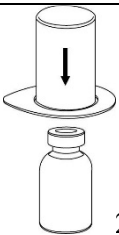
### *Način primene*

#### Opšte instrukcije





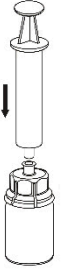
- Rastvor treba da bude bistar ili slabo opalescentan. Nakon filtriranja/izvlačenja (videti u nastavku) potrebno je da se rekonstituisani proizvod proveri vizuelno na prisustvo čestica i promenu boje pre primene. Ne koristiti rastvore koji su zamučeni ili sadrže ostatke (talog, čestice).
- Rekonstitucija i izvlačenje se moraju izvoditi pod aseptičnim uslovima.

### *Rekonstitucija:*

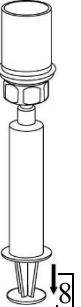
Rastvarač izneti na sobnu temperaturu. Uveriti se da su zaštitni čepovi sa bočice sa praškom i bočice sa rastvaračem uklonjeni, očišćeni rastvorom antiseptika i osušeni pre otvaranja pakovanja transfer seta „Mix2Vial”.

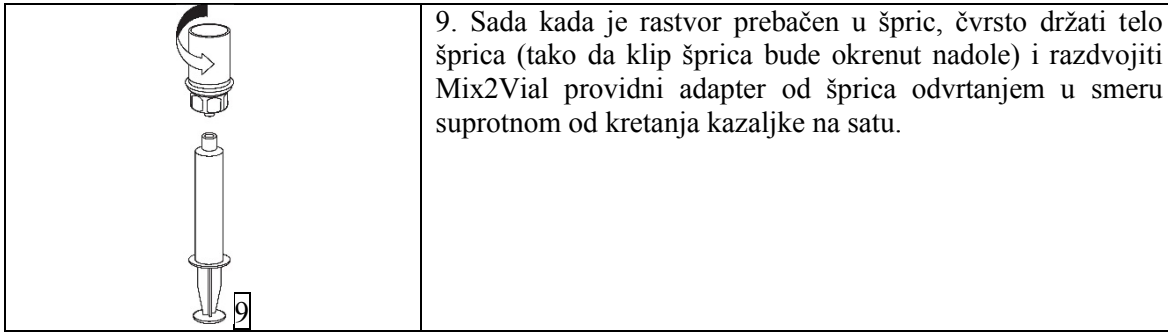
	1. Otvoriti Mix2Vial pakovanje uklanjanjem zaštitne folije. <b>Ne vaditi</b> Mix2Vial iz blister pakovanja!
	2. Staviti <b>bočicu sa rastvaračem</b> na ravnu, čistu površinu, i čvrsto držati bočicu. Uzeti Mix2Vial u blister pakovanju i gurnuti oštar vrh na kraju plavog adaptera <b>pravo nadole</b> kroz čep bočice sa rastvaračem.



 <p>3</p>	<p>3. Pažljivo ukloniti blister pakovanje sa Mix2Vial seta držeći za obod, povlačeći <b>vertikalno</b> naviše. Uverite se da je uklonjeno samo blister pakovanje, a ne i Mix2Vial set.</p>
 <p>4</p>	<p>4. Postaviti bočicu sa lekom na ravnu i čvrstu površinu. Okrenuti bočicu sa rastvaračem na koju je dodat Mix2Vial set i gurnuti oštar vrh na kraju providnog adaptera <b>pravo nadole</b> kroz čep bočice sa lekom. Rastvarač će se automatski izliti u bočicu sa lekom.</p>
 <p>5</p>	<p>5. Jednom rukom držati stranu Mix2Vial seta na kojoj je bočica sa lekom, a drugom rukom držati stranu bočice sa rastvaračem i pažljivo, odvrtanjem u smeru suprotnom od kretanja kazaljke na satu, razdvojiti set na dva dela. Odbaciti bočicu sa rastvaračem na koju je dodat plavi Mix2Vial adapter.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Laganim, kružnim pokretima bočice sa praškom izvršiti potpuno rastvaranje praška u bočici na koju je dodat providni adapter. Ne mučkati.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Uvući vazduh u prazan, sterilan špric. Držeći bočicu sa praškom uspravno, povezati špric sa Mix2Vial Luer Lock konektorom zavrtanjem u pravcu kazaljke na satu. Ubaciti vazduh u bočicu sa praškom.</p>

***Izvlačenje i primena:***

 <p>8</p>	<p>8. Držeći pritisnut klip šprica, okrenuti sistem za 180 stepeni i uvući rastvor u špric pritiskanjem klipa polako unazad.</p>
--	--



Za injekciju leka Beriate preporučljiva je primena plastičnih raspoloživih špriceva jer rastvori ovog tipa imaju tendenciju prijanjanja za brušene staklene površine svih staklenih špriceva.

Rastvor primeniti sporo intravenski (videti odeljak 4.2), vodeći računa da krv ne ulazi u špric ispunjen lekom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

PHARMASWISS D.O.O., BEOGRAD  
Batajnički drum 5 A  
Beograd

## 8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Beriate, 250 i.j./2,5 mL: 515-01-03642-17-001

Beriate, 500 i.j./5 mL: 515-01-03643-17-001

Beriate, 1000 i.j./10 mL: 515-01-03644-17-001

## 9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Beriate, 250 i.j./2,5 mL: 08.12.1997.

Beriate, 500 i.j./5 mL: 08.12.1997.

Beriate, 1000 i.j./10 mL: 08.12.1997.

Datum poslednje obnove dozvole:

Beriate, 250 i.j./2,5 mL: 30.08.2018.

Beriate, 500 i.j./5 mL: 30.08.2018.

Beriate, 1000 i.j./10 mL: 30.08.2018.

## 10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2018.