

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Berinert
500 yksikköä
Injektio/infuusiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vaikuttava aine: Ihmisen C1-esteraasin estäjä

Yksi Berinert-injektiopullo sisältää 500 yksikköä (U) C1-esteraasin estäjää. 1 U vastaa C1-esteraasin estäjän aktiivisuutta 1 ml:ssa terveiden luovuttajien tuoretta sitraattiplasmaa, 1 U vastaa 6 Levy-Lepow-yksikköä.

Valmiste sisältää 50 U/ml C1-esteraasin estäjää, kun se on saatettu käyttövalmiiksi sekoittamalla 10 ml:aan injektioneiteisiin käytettävää vettä.

Käyttövalmiiksi sekoitetun liuoksen kokonaisproteiinisisältö on 6,5 mg/ml.

Apuaineet, joilla tiedetään olevan tunnettuja vaikutuksia:
Natriumia enintään 486 mg (noin 21 mmol) per 100 ml liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusiokuiva-aine (valkoinen, kylmäkuivattu) ja liuotin, liuosta varten.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hereditaarinen angioedeema, tyyppi I ja II (HAE)

Akuuttien HAE-kohtausten hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava C1-esteraasin estäjien puutoksen hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

20 yksikköä painokiloa kohden (20 U/kg)

Vastasyntyneiden, imeväisikäisten ja lasten annostus

Lasten annostus on 20 yksikköä painokiloa kohden (20 U/kg).

Antotapa

Berinert sekoitetaan käyttövalmiiksi kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaisesti. Käyttövalmiiksi sekoitettu liuos annetaan hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Tiedossa oleva yliherkkyys valmisteen jollekin aineosalle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla tiedetään olevan taipumusta allergioihin, hänelle on annettava estohoitona antihistamiineja ja kortikosteroideja.

Jos potilaalla ilmenee allergisia tai anafylaktistyyppisiä reaktioita, Berinert-valmisteen antaminen on lopetettava heti (esim. injektio/infuusion antaminen on keskeytettävä) ja asianmukainen hoito on aloitettava. Hoitotoimenpiteet riippuvat haittavaikutuksen tyypistä ja vaikeusasteesta. Sokin hoidossa on noudatettava voimassa olevia hoitosuosituksia.

Jos potilaalla on kurkunpään turvotusta, hänen tilaansa on seurattava erityisen tarkoin ja ensiavun on oltava heti saatavilla.

Berinert-valmisteen käyttöä muuhun kuin hyväksytyyn käyttötarkoitukseen tai kapillaarivuoto-oireyhtymän (capillary leak syndrome, CLS) hoitoon ei suositella (ks. myös kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Berinert sisältää natriumia enintään 486 mg (noin 21 mmol) per 100 ml liuosta. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

Virusturvallisuus

Vakiintuneita toimenpiteitä ihmisen verestä tai plasmasta valmistetuista lääkevalmisteista aiheutuvien infektioiden estämiseksi ovat verenluovuttajien valinta, erityisten infektiomerkkiaineiden seulominen luovutetusta verestä ja plasmapooleista sekä valmistuksenaikaiset tehokkaat toimenpiteet virusten inaktivoimiseksi/poistamiseksi. Tästä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymisen mahdollisuutta ei voida täysin sulkea pois, kun käytetään ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkevalmisteita. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytössä olevien toimenpiteiden katsotaan tehoavan vaipallisiin viruksiin, kuten HI-virukseen, hepatiitti B- ja C-viruksiin sekä vaipattomaan hepatiitti A -virukseen.

Käytössä olevat toimenpiteet saattavat tehotta heikosti vaipattomiin viruksiin, kuten parvovirus B19:ään.

Parvovirus B19 -infektio voi olla vakava raskaana oleville naisille (sikiön infektio) ja sellaisille henkilöille, joilla on immuunivajavuus tila tai joiden veren punasolutuotanto on kiihtynyt (esim. hemolyyttinen anemia).

Ihmisen plasmasta valmistettuja valmisteita säännöllisesti/toistuvasti saavien potilaiden on tavallisesti harkittava asianmukaisten rokotusten (hepatiitti A:ta ja B:tä vastaan) ottamista.

Valmisteen nimi, eränumero ja potilaalle annettu lääkemäärä kehoitetaan kirjaamaan Berinert-valmisteen jokaisen antokerran yhteydessä, jotta potilas ja valmiste-erä voidaan yhdistää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Käytössä olevat tiedot viittaavat siihen, etteivät riskit ole lisääntyneet, kun naiset ovat saaneet Berinert-hoitoa raskauden aikana. Berinert on ihmisen plasman fysiologinen aineosa.

Reproduktiotoksisuutta ja kehitykseen kohdistuvaa toksisuutta ei siksi ole tutkittu eläimillä eikä ihmisellä odoteta esiintyvän haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen, prenataaliseen ja postnataaliseen kehitykseen.

Berinert-valmistetta ei siksi pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö Berinert rintamaitoon, mutta erittyminen on epätodennäköistä koska sen molekyylipaino on suuri. On kuitenkin kyseenalaista, tulisiko hereditaarista angioedeemaa sairastavien naisten imettää. Imetyksen edut lapselle ja hoidon edut äidille on otettava huomioon, kun päätetään, onko imettäminen tai Berinert-hoito lopetettava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutustiedot perustuvat myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen sekä tieteelliseen kirjallisuuteen. Haittavaikutukset on esitetty seuraavien käyttöön vakiintuneiden esiintyvyyksien mukaisesti:

Hyvin yleiset:	≥	1/10
Yleiset:	≥	1/100 ja < 1/10
Melko harvinaiset:	≥	1/1 000 ja < 1/100
Harvinaiset:	≥	1/10 000 ja < 1/1 000
Hyvin harvinaiset:	<	1/10 000 (mukaan lukien yksittäiset raportit)

Haittavaikutukset ovat Berinert-hoidon yhteydessä harvinaisia.

Elinjärjestelmä	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Verisuonisto				Tromboosin kehittyminen*	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Ruumiinlämmön nousu, injektiokohdan reaktiot	
Immuunijärjestelmä				Allergiset tai anafylaktistyyppiset reaktiot (esim. takykardia, hyper- tai hypotensio, punastelu, nokkosihottuma, hengenahdistus, päänsärky, huimaus, pahoinvointi)	Sokki

* Suuria Berinert-annoksia on annettu tarkoituksena antaa potilaalle estohoitoa kapillaarivuoto-oireyhtymään tai hoitaa sitä ennen sydänleikkausta, jossa on käytetty kehonulkoista verenkiertoa tai tällaisen leikkauksen aikana tai jälkeen (käyttöaihetta ja annostusta ei ole hyväksytty), ja tämä on johtanut yksittäistapauksissa potilaan kuolemaan.

Turvallisuus tarttuvien taudinaiheuttajien suhteen, ks. kohta 4.4.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteiini-C1 estäjät
ATC-koodi: B02A B03

C1-esteraasin estäjä on plasman glykoproteiini, jonka molekyylipaino on 105 kD, ja sen hiilihydraattiosa on 40 %. Sen pitoisuus ihmisen plamassa on noin 240 mg/l. C1-esteraasin estäjää esiintyy ihmisen plasman lisäksi myös istukassa, maksasoluissa, monosyyteissä ja trombosyyteissä.

C1-esteraasin estäjät kuuluvat ihmisen seriini-proteaaasi-inhibiittori-(serpiini)-järjestelmään samoin kuin muut proteiinit, kuten antitrombiini III, alfa₂-antiplasmiini, alfa₁-antitrypsiini ja muut proteiinit.

C1-esteraasin estäjä estää fysiologisissa olosuhteissa komplementtijärjestelmän klassista aktivaatiotietä inaktivoimalla entsymaattisesti aktiivisia komponentteja C1s ja C1r. Aktiivinen entsyymi muodostaa stoikiometriassa havaittavan kompleksin inhibiittorin kanssa suhteessa 1:1.

C1-esteraasin estäjä on lisäksi yksi tärkeimmistä koagulaation kontaktiaktivaation estäjistä, koska se estää tekijää XIIa ja sen osia. Se on alfa₂-makroglobuliinin lisäksi plasman kallikreinin tärkein estäjä.

Berinert-valmisteen terapeuttinen vaikutus hereditaarisen angioedeeman hoitoon on seurausta puutteellisen C1-esteraasin estäjän aktiivisuuden substituutiosta.

5.2 Farmakokinetiikka

Valmiste annetaan laskimoon, joten sitä on heti plasmassa annettua annosta vastaavina pitoisuuksina.

Farmakokinetiikkaa on tutkittu 40 hereditaarista angioedeemaa sairastavalla potilaalla (potilasta 6 oli alle 18-vuotiaita). Näistä potilaista 15 sai estohoitoa (usein toistuviin/vaikeisiin HAE-kohtauksiin), ja 25 potilasta sai hoitoa harvemmin esiintyviin/lieviin HAE-kohtauksiin sekä tarvittaessa. Tiedot kerättiin kohtauksettoman ajanjaksona.

Saannon (ns. *in-vivo* recovery, IVR) mediaani oli 86,7 % (vaihteluväli: 54,0–254,1 %). Lasten saanto (IVR) oli hieman suurempi (98,2 %, vaihteluväli: 69,2–106,8 %) kuin aikuisten (82,5 %, vaihteluväli: 54,0–254,1 %). Jos potilaan kohtaukset olivat vaikea-asteisia, heidän saantonsa (IVR) oli suurempi (101,4 %) kuin silloin, kun potilaan kohtaukset olivat lieviä (75,8 %, vaihteluväli: 57,2–195,9 %).

Aktiivisuuden lisääntymisen mediaani oli 2,3 %/U/painokilo (vaihteluväli: 1,4–6,9 %/U/painokilo). Aikuisten ja lasten välillä ei havaittu merkitseviä eroja. Kun potilaan kohtaukset olivat vaikea-asteisia, heillä havaittiin hieman suurempi aktiivisuuden lisääntyminen kuin potilailla, joiden kohtaukset olivat lieviä (2,9, vaihteluväli: 1,4–6,9 vs 2,1, vaihteluväli: 1,5–5,1 %/U/painokilo).

C1-esteraasin estäjän aktiivisuuden huippupitoisuus saavutettiin plasmassa 0,8 tunnin kuluessa Berinert-valmisteen antamisen jälkeen eikä potilasryhmien välillä esiintynyt merkitseviä eroja.

Puoliintumisajan mediaani oli 36,1 tuntia. Se oli lapsilla hieman lyhyempi kuin aikuisilla (32,9 vs 36,1 tuntia) samoin kuin potilailla, joiden kohtaukset olivat vaikea-asteisia, verrattuna potilaisiin, joiden kohtaukset olivat lieviä (30,9 vs 37,0).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Berinert sisältää vaikuttavana aineena C1-esteraasin estäjää. Sitä saadaan ihmisen plasmasta ja se vaikuttaa samalla tavoin kuin plasman endogeeninen aineosa. Berinert- kerta-annos rotille ja hiirille ja toistuvaisannos rotille ei viitanut toksisuuteen.

Toistetuilla annoksilla tehtäviä prekliinisiä tutkimuksia karsinogeenisuuden ja reproduktiivinen toksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty, koska niitä ei voi toteuttaa järkevästi tavanomaisilla eläimille heterologisten ihmisen proteiinien annon jälkeen kehittyvien vasta-aineiden vuoksi.

Ouchterlonyn koe *in vitro* ja marsun PCA-malli *in vivo* eivät viitanneet siihen, että Berinert-valmisteseen ilmaantuisi uusia antigeenideterminanteja pastöroinnin jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Glysiini

Natriumkloridi

Natriumsitraatti

Liutin:

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Berinert-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden ja liuottimien kanssa samaan ruiskuun/infuusiolaitteeseen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta

Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen Berinert on mikrobiologisesti kannalta, ja koska se ei sisällä säilytysainetta, käytettävä käyttövalmiiksi sekoitettuna heti. Valmisteen fyysiskemiallisen säilyvyyden on osoitettu olevan 48 tuntia huoneenlämmössä (enintään 25 °C). Jos valmistetta ei käytetä heti, sitä saa säilyttää enintään 8 tuntia huoneenlämpötilassa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Ei saa jäätyä.

Pidä injektio-pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kuiva-aine: Injektio-pullo, väritöntä lasia (tyyppi II), joka on suljettu bromobutylikumisella infuusiotulpalla (tyyppi I), alumiinisinetillä ja muovisella irti napsautettavalla flip-off-sulkimella.

Liutin: 10 ml injektionesteisiin käytettävää vettä sisältävä värittömästä lasista (tyyppi I) valmistettu injektio-pullo, joka on suljettu klorobutylikumisella infuusiotulpalla (tyyppi I), alumiinisinetillä ja muovisella irti napsautettavalla flip-off-sulkimella.

Injektiovälinepakkaus: yksi suodattimella varustettu siirtolaite 20/20, yksi kertakäyttöinen 10 ml:n ruisku, yksi laskimopunktiolaite, kaksi alkoholipyyhettä, yksi laastari

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.






Antotapa



Yleiset ohjeet

- Injektionesteen on oltava kirkasta tai hieman opaalinhohtoista. Kun käyttövalmiiksi sekoitettu valmiste on suodatettu/vedetty ruiskuun (ks. seuraavassa), valmiste on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia eikä värinmuutoksia.
- Älä käytä liuosta, jos se on sameaa tai siinä on sakkaa.
- Valmisteen käyttövalmiiksi sekoittaminen ja vetäminen ruiskuun on tehtävä aseptisissa olosuhteissa.



Käyttövalmiiksi saattaminen

Anna liuottimen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Varmista, että kuiva-aineen ja liuottimen sisältävien injektiopullojen irti napsautettavat flip-off-sulkimet on poistettu ja tulpat on käsitelty aseptisellä liuoksella. Tulpan on sen jälkeen annettava kuivua ennen Mix2Vial-pakkauksen avaamista.

	1. Avaa Mix2Vial-pakkaus vetämällä suojakansi pois. Älä ota Mix2Vial-laitetta pois pakkauksesta!
	2. Aseta liuottimen sisältävä injektiopullo tasaiselle, puhtaalle alustalle ja ota injektiopullosta tukeva ote. Ota Mix2Vial sekä pakkaus ja paina sinisen sovittimen piikki suoraan liuotinpullon tulpan läpi .
	3. Poista pakkaus varovasti Mix2Vial-laitteesta siten, että pidät pakkauksen reunasta kiinni ja vedät kohtisuoraan ylöspäin. Varmista, että vedät pois vain pakkauksen etkä Mix2Vial-laitetta.
	4. Aseta injektiopullo tasaiselle ja tukevalle alustalle. Käännä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty Mix2Vial ylösalaisin, ja paina läpinäkyvän sovittimen piikki suoraan kuiva-aineinjektiopullon tulpan läpi . Liuotin siirtyy automaattisesti kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.
	5. Ota toisella kädellä kiinni Mix2Vial-laitteen kuiva-aineen sisältävän injektiopullon puolelta ja toisella kädellä liuottimen sisältävän injektiopullon puolelta ja kierrä laite varovasti kahteen osaan. Hävitä liuotinpullo ja siihen kiinnitetty sininen Mix2Vial-sovitin.

 <p style="text-align: center;">6</p>	<p>6. Pyörittele kuiva-aineinjektiopulloa ja siihen kiinnitettyä läpinäkyvää sovitinta, kunnes kuiva-aine on liennut täysin. Ei saa ravistaa.</p>
 <p style="text-align: center;">7</p>	<p>7. Vedä tyhjään, steriiliin ruiskuun ilmaa. Kun kuiva-aineen sisältävä injektiopullo on oikeinpäin, kiinnitä ruisku Mix2Vial-sovittimen Luer Lock-liittimeen. Ruiskuta ilma kuiva-aineen sisältävään injektiopulloon.</p>

Valmisteen vetäminen ruiskuun ja anto

 <p style="text-align: center;">8</p>	<p>8. Kun ruiskun mäntä on alas painettuna, käännä laite ja injektiopullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.</p>
 <p style="text-align: center;">9</p>	<p>9. Kun liuos on nyt siirretty ruiskuun, ota tukeva ote ruiskun kammiosta (pitäen ruiskun mäntää samalla alaspäin) ja irrota ruiskusta läpinäkyvä Mix2Vial-sovitin.</p>

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25444

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.1.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.12.2008