

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Berinert IV 500 RÜ süste-/infusioonilahuse pulber ja lahusti
Berinert IV 1500 RÜ süstelahuse pulber ja lahusti

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Toimeaine: inimese C1-esteraasi inhibiitor (inimese plasmast)

Berinert IV 500 RÜ: üks viaal sisaldab 500 RÜ.

Berinert IV 1500 RÜ: üks viaal sisaldab 1500 RÜ.

Inimese C1-esteraasi inhibiitori tugevust väljendatakse rahvusvahelistes ühikutes (RÜ), mis on seotud WHO kehtiva C1-esteraasi inhibiitori toodete standardiga.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 10 ml süsteveega sisaldab Berinert IV 500 RÜ inimese C1-esteraasi inhibiitorit 50 RÜ/ml.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist 3 ml süsteveega sisaldab Berinert IV 1500 RÜ inimese C1-esteraasi inhibiitorit 500 RÜ/ml.

500 RÜ manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab valku 6,5 mg/ml.

1500 RÜ manustamiskõlblikuks muudetud lahus sisaldab valku 65 mg/ml.

Teadavaolevat toimet omavad abiained

Üks viaal sisaldab kuni 486 mg (ligikaudu 21 mmol) naatriumi 100 ml lahuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Berinert IV 500 RÜ

Süste-/infusioonilahuse pulber ja lahusti.

Berinert IV 1500 RÜ

Süstelahuse pulber ja lahusti.

Valge pulber.

Selge värvitu lahusti.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

I ja II tüüpi päriliku angioödeemi ägenemiste ravi ja protseduurieelne ennetamine.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada C1-esteraasi inhibiitori puudulikkuse ravis kogenud arsti järelevalve all.

Annustamine

Täiskasvanud

Angioödeemi ägenemise ravi

20 RÜ kehakaalu 1 kg kohta (20 RÜ/kg kehakaalu kohta).

Angioödeemi ägenemise protseduurieelne ennetamine

1000 RÜ vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri.

Lapsed

Angioödeemi ägenemise ravi

20 RÜ kehakaalu 1 kg kohta (20 RÜ/kg kehakaalu kohta).

Angioödeemi ägenemise protseduurieelne ennetamine

15...30 RÜ kehakaalu 1 kg kohta (15...30 RÜ/kg kehakaalu kohta), vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri. Annuse määramisel tuleb arvesse võtta kliinilisi asjaolusid (nt protseduuri tüüp ja haiguse raskusaste).

Manustamisviis

Berinerti IV lahjendamise juhised vt lõik 6.6. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema:

- Berinert IV 500 RÜ korral värvitu ja selge.
- Berinert IV 1500 RÜ korral värvitu ja selge kuni kergelt opalestseeruv.

Lahus tuleb manustada aeglaselt intravenoosse süstena. Berinert IV 500 RÜ võib manustada ka infusioonina (4 ml/min).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Patsientidele, kelle on esinenud ülitundlikkus, tuleb profülaktiliselt manustada antihistamiine ja kortikosteroide.

Allergiliste või anafülaktiliste reaktsioonide ilmnemisel tuleb Berinert IV'i manustamine kohe lõpetada (nt katkestada süstimine/infusioon) ja tuleb alustada sobiva raviga. Ravimeetmed sõltuvad soovimatust mõjust ja selle raskusastmest. Šoki raviks tuleb järgida kehtivaid meditsiinilisi standardeid.

Erilist tähelepanu tuleb pöörata kõritursega patsientide korral erakorralise ravi ooterežiimis.

Kapillaaride lekke sündroomi (*Capillary Leak Syndrome*, CLS) korral litsentseerimata kasutamist või ravi Berinert IV'iga ei soovitata (vt ka lõik 4.8 „Kõrvaltoimed“).

Berinert IV 500 RÜ sisaldab 49 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 2,5%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Berinert IV 1500 RÜ sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi viaalis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”..

Kodune ravi ja iseendale manustamine

Ravi koduse kasutamise või iseendale manustamise kohta on andmed piiratud. Koduse raviga kaasnevad võimalikud riskid on seotud manustamisega ja kõrvaltoimetega, eelkõige ülitundlikkusega

toimetulemisega. Otsuse kasutada konkreetse patsiendi puhul kodust ravi peab tegema raviarst, kes tagab piisava väljaõppe ja kontrollib kasutamist teatavate intervallidega.

Viirusohutus

Standardsed meetmed inimverest või -plasmast valmistatud ravimite kasutamisest põhjustatud infektsioonide ennetamiseks hõlmavad doonorite valikut, iga doonorvere ja plasmakogumi skriinimist konkreetsete infektsioonimarkerite suhtes ning tootmisprotsessi efektiivsete sammude lisamist viiruste inaktiveerimiseks või eemaldamiseks. Samas ei saa nakkusetekitajate ülekandumise võimalust inimverest või -plasmast valmistatud ravimite manustamisel täielikult välistada. See kehtib ka tundmatute või uute viiruste ja muude patogeenide kohta.

Võetavaid meetmeid loetakse efektiivseteks kestaga viiruste, näiteks HIV, HBV ja HCV, ning kestata viiruste HAV ja parvoviiruse B19 vastu.

Patsientide puhul, kes kasutavad regulaarselt või korduvalt inimese vereplasmast valmistatud tooteid, tuleb kaaluda sobivat vaksineerimist (A- ja B-hepatiit).

Berinert IV'i manustamisel patsiendile on tungivalt soovitatav iga kord märkida üles ravimi nimetus ja partii number, et ravimi partiid oleks võimalik patsiendiga seostada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piiratud arvu rasedate kohta saadud andmed ei näita Berinert IV'i kahjulikku toimet rasedatele. Berinert IV sisaldab inimese vereplasma füsioloogilist komponenti. Seetõttu ei ole loomadel reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud ning inimestele ei ole oodata kahjulikke toimeid fertiilsusele, pre- ja postnataalsele arengule. Seega võib Berinert IV'i manustada rasedatele ainult sel juhul, kui see on hädavajalik.

Imetamine

Ei ole teada, kas Berinert IV eritub rinnapiima, kuid suure molekulmassi tõttu tundub see ebatõenäoline. Siiski on päriliku angioödeemiga naistel imetamine küsitav. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Berinert IV'iga, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Berinert IV sisaldab inimese vereplasma füsioloogilist komponenti. Seetõttu ei ole loomadel reproduktsiooni ja arengutoksilisuse uuringuid läbi viidud ning inimestele ei ole oodata kahjulikke toimeid fertiilsusele, pre- ja postnataalsele arengule.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Berinert IV ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed põhinevad nii turuletulekujärgsel kogemusel kui ka teaduskirjanduse andmetel. Kasutatakse järgmisi esinemissageduse kategorieid:

Väga sage	≥ 1/10
Sage	> 1/100 kuni < 1/10
Aeg-ajalt	> 1/1000 kuni < 1/100
Harv	≥ 1/10 000 kuni < 1/1000
Väga harv	< 1/10 000 (kaasa arvatud teatud üksikjuhtumid)

Soovimatuid reaktsioone Berinert IV'i kasutamisel on harva.

Organsüsteem	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Immuunsüsteemi häired				Allergilised või anafülaktilist tüüpi reaktsioonid (nt tahhükardia, hüper- või hüpotensioon, õhetus, nõgestõbi, düspnoe, peavalu, pearinglus, iiveldus)	Šokk
Vaskulaarsed häired				Tromboos*	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				Temperatuuri tõus, reaktsioonid süstekohal	

*Uuringutel suurte annustega Berinert IV'i manustamisel kapillaaride lekke sündroomi (*Capillary Leak Syndrome, CLS*) profülaktikaks või raviks enne või pärast kehavälise vereringega südameoperatsiooni või selle ajal (litsenseerimata näidustus ja annus), üksikjuhtudel lõppenud surmaga.

Ohutuse kohta nakkusekandjate suhtes vt lõik 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: C1-inhibiitor, valmistatud vereplasmast, ATC-kood: B06AC01.

C1-esteraasi inhibiitor on plasma glükoproteiin molekulmassiga 105 kD ja koosneb 40% süsivesikutest. Selle kontsentratsioon inimese plasmas on ligikaudu 240 mg/ml. C1-esteraasi inhibiitorit leidub peale inimese vereplasma ka platsentas, maksarakkudes, monotsüütides ja trombotsüütides.

C1-esteraasi inhibiitor kuulub inimese plasma seriini proteaasi inhibiitorite (serpiinid) perekonda, nagu ka teised valgud, nt antitrombiin III, alfa-2-antiplasmiin, alfa-1-antitrüpsiin ja teised.

Füsioloogilistes tingimustes blokeerib C1-esteraasi inhibiitor komplemendi süsteemi klassikalise raja, inaktiveerides ensüümi aktiivsed komponendid C1s ja C1r. Aktiivne ensüüm moodustab inhibiitoriga 1:1 stöhhiomeetrilise kompleksi.

Lisaks on C1-esteraasi inhibiitor kontaktaktivatsiooni tähtsaim inhibiitor XIIa faktori ja selle fragmentide inaktiveerimisel. Samuti toimib ta lisaks alfa-2-makroglobuliinile kui plasma kallikreiini peamine inhibiitor.

Berinert IV'i raviv toime päriliku angioödeemi korral on põhjustatud puuduliku C1-esteraasi inhibiitori aktiivsuse asendamisega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Ravimit manustatakse intravenoosselt ja see on kohe vereplasmas kontsentratsiooniga, mis vastab manustatud annuse kontsentratsiooniga.

Berinert IV'i farmakokineetilisi omadusi on tõestatud kahes uuringus.

I faasi uuring viidi läbi 15 tervel täiskasvanul, kelle esitatud farmakokineetilisi andmeid kasutati Berinert IV 1500 ja Berinert IV 500 suhtelise biosaadavuse hindamiseks. Võrreldavat biosaadavust demonstreeriti Berinert IV'i kahe uuringu põhjal. C1-INH antigeeni kontsentratsioonide C_{max} ja AUC_{0-t} geomeetrilise keskmise suhe (90% CI) oli vastavalt 1,02 (0,99, 1,04) ja 1,02 (0,99, 1,05). Poolväärtusaega hinnati katsealuste alarühmas, kasutades mittekomponentseid farmakokineetilisi analüüse. Berinert IV 1500 ja Berinert IV 500 keskmine poolväärtusaeg oli vastavalt 87,7 tundi ja 91,4 tundi.

Farmakokineetilisi omadusi on uuritud päriliku angioödeemiga patsientidel (34 patsienti > 18-aastased, 6 patsienti < 18-aastased). Nendest 15 patsienti said profülaktilist ravi (sagedased/rasked ägenemised), 25 patsienti said harvemate/kergemate ägenemiste ja ravi vajaduse korral. Andmed saadi hoogudevabal perioodil.

Hüübivuse taastumise mediaan *in vivo* (*in vivo recovery*, IVR) oli 86,7% (vahemik 54,0...254,1%). Laste puhul oli IVR veidi kõrgem (98,2%, vahemik: 69,2...106,8%) kui täiskasvanutel (82,5 %, vahemik: 54,0...254,1%). Ägedate hoogudega patsientidel oli IVR kõrgem (101,4%) võrreldes kergete ägenemistega patsientidel (75,8%, vahemik: 57,2...195,9%).

Aktiivsuse suurenemise mediaan oli 2,3%/RÜ/kg kehakaalu kohta (vahemik 1,4...6,9%/RÜ/kg kehakaalu kohta). Olulisi erinevusi täiskasvanute ja laste vahel ei täheldatud. Raskete ägenemistega patsiendid näitasid veidi kõrgemat aktiivsuse kasvu kui kergete ägenemistega patsiendid (2,9, vahemik: 1,4...6,9 vs. 2,1, vahemik: 1,5...5,1%/ RÜ/kg kehakaalu kohta).

Inimese C1-esteraasi inhibiitorite aktiivsuse maksimaalne kontsentratsioon plasmas saavutati 0,8 tunni jooksul pärast Berinert IV'i manustamist, ilma et patsiendirühmade vahel oleks olulisi erinevusi.

Mediaanne poolväärtusaeg oli 36,1 tundi. Lastel oli see veidike lühem kui täiskasvanutel (32,9 vs. 36,1 tundi) ja raskete ägenemistega patsientidel võrreldes kergete ägenemistega patsientidega (30,9 vs. 37,0).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Berinert IV'i toimeaine on inimese C1-esteraasi inhibiitor. See pärineb inimese plasmas ja toimib nagu plasma endogeenne koostisosa. Berinert IV'i ühekordse annuse manustamine rottidele ja hiirtele ning korduvate annuste manustamine rottidele ei näidanud toksilisust.

Kantserogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse tõestamiseks ei ole mittekliinilisi korduvannusega uuringuid loomadel läbi viidud antikehade tekkimise tõttu, sest inimese valk on loomade suhtes heteroloogne.

Merisigadel tehtud Ouchterlony *in vitro* test ja PCA *in vivo* mudel ei näidanud Berinert IV'is pärast pastöriseerimist mingeid uute antigeensete determinantide tekkimist.

Küülikutel tehti *in vivo* trombogeensuse test Berinert IV'iga annuses kuni 800 RÜ/kg kehakaalu kohta. Intravenoosse manustamisega ei kaasnenud tromboosi soodustavat riski Berinert IV'iga annuses kuni 800 RÜ/kg kehakaalu kohta.

Küülikute lokaalsed tolerantsuse uuringud näitasid, et Berinert IV oli kliiniliselt, lokaalselt ja histoloogiliselt hästi talutav pärast intravenooset, subkutaanset, intraarteriaalset ja intramuskulaarset manustamist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pulber:

Glütsiin
Naatriumkloriid
Naatriumsitraat

Lahusti:

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimit segada süstlas/infusioonikomplektis olevate teiste ravimite ja lahjenditega.

6.3 Kõlblikkusaeg

36 kuud.

Berinert IV 500 RÜ keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul toatemperatuuril (maksimaalselt 30°C). Berinert IV 1500 RÜ keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul toatemperatuuril (maksimaalselt 25°C). Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks ja kuna Berinert IV ei sisalda säilitusaineid, tuleb manustamiskõlblikuks muudetud lahuse kohe ära kasutada. Kui seda ei manustata kohe, ei tohi ravimit hoida toatemperatuuril mitte kauem kui 8 tundi. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tohib hoida ainult **viaalis**.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaali välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kohe kasutamiseks mahutid:

Berinert IV 500 RÜ: Pulber (500 RÜ) viaalis (II tüüpi klaas), millel on kork (bromobutüülkumm), vanakullavärvi tihend (alumiinium) ja äratõmmatav laimiroheline kate (plastik).
10 ml lahusti viaalis (I tüüpi klaas), millel on kork (klorobutüül- või bromobutüülkumm), sinine tihend (alumiinium) ja äratõmmatav sinine kate (plastik).

Berinert IV 1500 RÜ: Pulber (1500 RÜ) viaalis (I tüüpi klaas), millel on kork (bromobutüülkumm), sinine tihend (alumiinium) ja äratõmmatav oranž kate (plastik).
3 ml lahusti viaalis (I tüüpi klaas), millel on kork (klorobutüül- või bromobutüülkumm), sinine tihend (alumiinium) ja äratõmmatav oranž kate (plastik).

Pakend:

Karp sisaldab:

1 viaal pulbriga

1 viaal lahustiga (Berinert IV 500 RÜ: 10 ml, Berinert IV 1500 RÜ: 3 ml)

1 filterülekaneseade 20/20

Manustamiskomplekt (sisepakend):

1 ühekordne süstal (Berinert IV 500 RÜ: 10 ml, Berinert IV 1500 RÜ: 5 ml)

1 veenipunktsiooni komplekt

2 alkoholilappi

1 plaaster

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

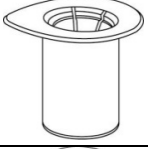


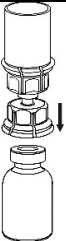
Manustamisviis

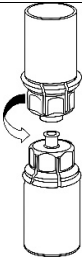


Üldised juhised

- Berinert IV 500 RÜ lahus peab olema värvitu ja selge.
- Berinert IV 1500 RÜ lahus peab olema värvitu ja selge kuni kergelt opalestseeruv.
- Pärast manustamiskõlblikuks muudetud lahuse filtrimist/süstlasse tõmbamist (vt allpool) tuleb seda enne manustamist visuaalselt kontrollida nähtavate osakeste ja värvuse muutuse suhtes.
- Mitte kasutada hägusat või sadet sisaldavat lahust.
- Manustamiskõlblikuks muutmine ja süstlasse tõmbamine tuleb sooritada aseptilistes tingimustes. Kasutada kaasasolevat süstalt.

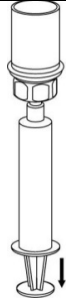

Manustamiskõlblikuks muutmine

Võtke lahusti toatemperatuurile. Veenduge, et preparaadi ja lahusti viaali katted on eemaldatud, korke töödeldakse antiseptilise lahusega ja lastakse kuivada enne Mix2Viali pakendi avamist.

 1	1. Eemaldage Mix2Viali kaas. Ärge võtke Mix2Viali blisterpakendist välja!
 2	2. Asetage lahusti viaal tasasele puhtale pinnale ja hoidke seda kõvasti kinni. Võtke blisterpakendis Mix2Vial ja suruge sinise adapteri teravik otse alla läbi lahusti viaali punnkorgi.
 3	3. Eemaldage ettevaatlikult blisterpakend Mix2Viali komplektilt, hoides servast ja tõmmates vertikaalselt ülespoole. Veenduge, et tõmbate ära ainult blisterpakendi ja mitte Mix2Viali komplekti.
 4	4. Asetage pulbri viaal siledale ja kindlale pinnale. Pöörake lahusti viaal koos selle küljes oleva Mix2Viali komplektiga tagurpidi ja lükake läbipaistva adapteri teravik otse alla läbi preparaadi viaali punnkorgi. Lahusti voolab automaatselt ravimi viaali.

 <p>5</p>	<p>5. Võtke ühe käega Mix2Viali komplekti pulbripoolsest otsast ja teise käega lahustipoolsest otsast ning keerake komplekt ettevaatlikult vastupäeva lahti kaheks osaks. Visake lahusti viaal koos selle küljes oleva sinise Mix2Viali adapteriga minema.</p>
 <p>6</p>	<p>6. Keerutage õrnalt preparaadi viaali koos selle küljes oleva läbipaistva adapteriga, kuni aine on täielikult lahustunud. Ärge raputage.</p>
 <p>7</p>	<p>7. Tõmmake õhk tühja steriilsesse süstlasse. Kasutage tootega kaasas olevat süstalt. Hoides preparaadi viaali püstiasendis, ühendage süstal Mix2Viali Luer-lock süsteemiga, keerates päripäeva. Süstige õhk preparaadi viaali.</p>

Eemaldamine ja kasutamine

 <p>8</p>	<p>8. Hoides süstla kolbi allasurutuna, pöörake süsteem tagurpidi ja tõmmake lahus süstlasse kolbi aeglaselt allapoole tõmmates.</p>
 <p>9</p>	<p>9. Nüüd, kui lahus on süstlas, hoidke süstla korpusest kõvasti kinni (süstla kolb suunaga alla) ja lahutage läbipaistev Mix2Viali adapter süstla küljest vastupäeva keerates.</p>

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

500 RÜ: 1036921
1500 RÜ: 1037021

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.08.2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.01.2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Jaanuar 2022