

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Hereditaarinen angioedeema (HAE) on harvinainen perinnöllinen sairaus, jonka oireita ovat toistuvat kohtaukset, joissa tapahtuu nesteen kertymistä verisuonten ulkopuolelle, mikä estää normaalin veren tai lymfanesteen kierron ja aiheuttaa nopeaa kudosten turpoamista käsissä, jaloissa, raajoissa, kasvoissa, suolistossa tai hengitysteissä. Nämä oireet kehittyvät tiettyjen proteiinien vajauksen tai niiden virheellisen toiminnan takia. Kyseiset proteiinit auttavat ylläpitämään normaalia nesteen kiertoa hyvin pienissä verisuonissa (kapillaareissa). Taudin vaikeusaste vaihtelee suuresti yksilöiden kesken. Tavallisin tautimuoto on tyypin 1 HAE, joka johtuu tietyn komplementeiksi nimitetyn kompleksin proteiinin (C1-esteraasin estäjät) tavanomaista alhaisemmasta pitoisuudesta veressä. Tyypin 2 HAE, harvinaisempi taudin muoto, johtuu toiminnallisesti vajavaisten komplementtiproteiinien tuotannosta.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

C1-estäjä (C1 INH) on ihmisveren normaali aineosa. HAE:n toinen nimitys on C1 INH:n (C1 INH):n puute. CINRYZEN anto suurentaa plasman C1 INH -aktiivisuutta ja palauttaa tilapäisesti komplementtiproteiinien normaalin säätelyn ja siten kontrolloi ja estää turvotusta.

Kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, että 4 tunnin kuluessa HAE-kohtauksen alusta aloitettu CINRYZE-hoito vähensi HAE-kohtauksen oireita yli kaksi kertaa enemmän kuin plasebo. HAE-kohtauksen estämiseen käytetty CINRYZE, annoksilla 1000 yksikköä 3-4 päivän välein, vähensi angioedeemakohtausten esiintymistiheyttä merkittävästi tutkimuksilla potilailla (plaseboon verrattuna).

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

CINRYZEN myyntilupahakemusta edeltäviin ja sen jälkeisiin tutkimuksiin mukaan otettu turvallisuusväestö koostui pääasiallisesti valkoihoisista potilaista. Muut kuin valkoihoiset eivät olleet kovin hyvin edustettuina turvallisuusväestössä. Ei ole oletettavissa, että eri etniset ryhmät reagoisivat erilailla CINRYZEen, koska C1 INH on ihmisen plasman proteiini, joka ei läpikäy maksametaboliaa, erittymistä eikä lääkkeiden välisiä interaktioita, mutta tätä tietoa ei vielä ole.

Myyntilupahakemusta edeltävien tutkimusten mukaan näyttää siltä, että alle 12-vuotiaat lapset hyötyvät samasta annoksesta ja antotiheydestä kuin aikuiset. Myyntilupahakemuksen jälkeiset pediatriiset tutkimukset tukevat myös tätä teoriaa. Yhdessä 6 – 11-vuotiaille lapsille tehdystä tutkimuksesta sekä 500 yksikön (pienempi kuin aikuisten annos) että 1000 yksikön (sama kuin aikuisten) annos CINRYZEä annettuna 3 tai 4 vuorokauden välein osoittautuivat tehokkaiksi HAE-kohtausten ehkäisyssä. Lapsi, jolla on vaikeita HAE-kohtauksia, saattaa tarvita yhtä paljon tai enemmän CINRYZEä kuin aikuinen, jonka sairaus ei ole yhtä vaikea. Asia on kuitenkin teoreettinen ja siten ”tuntematon”.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Taulukko 1: Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Suuriin annoksiin	Muiden komplementtiproteiinien	CINRYZE on reseptilääke, jonka

Taulukko 1: Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
liittyvät verisuonitukokset	säätelyyn kohdistuvien vaikutustensa ohella C1 INH säätelee myös veren hyytymisjärjestelmää. Koska C1 INH inaktivoi faktori XIIa:ta ja kallikreiinia, jotka molemmat aktivoivat veren hyytymisjärjestelmää, C1 INH:n anto voi teoriassa vaikuttaa veren hyytymiseen. Kliinisessä käytännössä verihyytymiä on ilmoitettu vastasyntyneillä ja pienillä lapsilla, joille on tehty sydämen ohitusleikkaus ja jotka ovat saaneet suuria annoksia muita C1 INH - valmisteita kuin CINRYZEä kapillaarivuoto-oireyhtymän estämiseksi. Näille lapsille annettu lääkeannos (enintään 500 yksikköä/kg) oli merkitsevästi suurempi kuin CINRYZEN suositeltu annos (1 000 yksikköä, mikä vastaa noin 14 yksikköä/kg 70 kg painavalle henkilölle), ja sitä annettiin potilasjoukolle, jolla ei ollut C1 INH - puutetta. Tämän vuoksi näiden tietojen merkitys on tuntematon ajatellen CINRYZEN käyttöä C1 INH - puutteisille henkilöille.	määräämiseen liittyy rajoitus.
Verisuonitukos potilailla, joilla on tukoksille altistavia riskitekijöitä	Trombooseja (verisuonitukoksia) tai muita tromboembolisia tapahtumia voi ilmetä potilailla, joilla on tavallista suurempi verihyytymien kehittymisen riski, mukaan lukien potilaat, joilla on katetreja, tunnettuja verenhyytymis-oireyhtymiä, lihavuus, inaktiivisuus, syöpä, sydäntauti, korkea verenpaine ja korkea kolesteroli ja jotka tupakoivat. CINRYZE-hoito tulisi aloittaa vain huolellisen riski-hyöty - analyysin jälkeen potilaille, joilla on	CINRYZE on reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus.

Taulukko 1: Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	tukoksille altistavia riskitekijöitä.	
Yliherkkyysoireet	Potilaille, joita hoidetaan ihmisen plasman proteiineilla, voi kehittyä immuunivaste, joka voi johtaa yliherkkyysoireisiin, kuten lievät ihottumat tai mahdollisesti vakavammat anafylaktiset reaktiot. Yliherkkyysoireiden odotetaan kuitenkin olevan harvinaisia, sillä CINRYZE on normaalisti esiintyvä ihmisen plasman proteiini, jota potilaan immuunijärjestelmä ei tyypillisesti tunnista tuntemattomaksi antigeeniseksi epitoopiksi. Joillekin potilaille, joilla on autoimmuunisairaus tai lymfoproliferatiivinen oireyhtymä, saattaa kehittyä vasta-aineita C1 INH:lle.	CINRYZE on reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus.
C1INH -vasta-aineiden kehittyminen	CINRYZE valmistetaan ihmisen veri-plasmasta. Ihmisen veri-plasman proteiineilla hoidetuille potilaille saattaa kehittyä vasta-ainevaste. Ihmisperäisistä C1 INH -valmisteista saadun yli 30 vuoden kliinisen kokemuksen mukaan anti- C1 INH vasta-aineiden muodostusta on kuitenkin ilmoitettu vain autoimmuunisairauksien yhteydessä, eikä sitä ole esiintynyt tämän plasman proteiinihoidon vuoksi.	CINRYZE on reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus.
Itseannosteluun tai kotona annettuun CINRYZEen liittyvät haittatapahtumat	Antaminen itse tai kotona voi mahdollisesti aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, mukaan lukien, mutta ei niihin rajoittuen, verenvuoto, paikalliset tulehdusreaktiot, vatsan lävistäminen, ilman kulkeutuminen	CINRYZE on reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus.

Taulukko 1: Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	katetreihin, (verihyytymien lopettamiseen käytettävän) hepariinin väärä annostelu katetreihin, tai paikalliset infektiot.	

Taulukko 2: Tärkeät mahdolliset riskit	
Riski	Mitä tiedetään (mukaan lukien syy, miksi seikkaa pidetään mahdollisena riskinä)
Tarttuvien tautien välittyminen	CINRYZE valmistetaan ihmisen veriplasmasta, ja sellaisenaan valmistena sillä on teoreettinen riski siirtää tiettyjä tarttuvia tauteja toisiin ihmisiin. Luovutettu ihmisen veriplasma on kuitenkin tutkittu erittäin herkillä menetelmillä ihmisen virusten havaitsemiseksi, mukaan lukien ihmisen immuunikatovirus (HIV) ja tietyt hepatiittivirukset (hepatiitti A virus, hepatiitti B virus, ja hepatiitti C virus). Edelleen, CINRYZEN valmistusmenetelmiin kuuluu kolme viruksen inaktivointi-/poistomenetelmää: polyetyleeniglykoli- saostaminen, pastörointi ja nanofiltraatio, joilla edelleen vähennetään mahdollisuutta tarttuvan taudin välittymiseen.
Lääkitysvirhe	CINRYZEä voidaan antaa kotona. Mahdolliset kotona annetun hoidon riskit liittyvät itse antamiseen sekä tiettyjen haittavaikutusten, erityisesti yliherkkyysoireiden, tunnistamiseen (koska oireet voivat olla samanlaisia kuin angioedeemakohtaus). Toinen mahdollinen riski kotihoidossa on sopimattomien annosten ottaminen. Hyvin suuret C1 - estäjän annokset (enimmillään 500 yksikköä/kg) ovat liittyneet verisuonitukosten syntyyn (tromboottiset tapahtumat) vastasyntyneillä; niin suuret annokset eivät kuitenkaan ole tyypillisesti saavutettavissa angioedeemakohtausten estoon käytettävillä lääkeannoksilla.

Taulukko 3: Puuttuvat tiedot	
Riski	Mitä tiedetään

<p>Käyttö (alle 12-vuotiaille) lapsille.</p>	<p>CINRYZEN on osoitettu olevan tehokas ja hyvin siedetty HAE-kohtauksia sairastaville 2 – 11 vuoden ikäisille lapsille. CINRYZEN turvallisuusprofiilia ei ole määritetty ennenaikaisesti syntyneillä vastasyntyneillä, vastasyntyneillä (syntymästä 27 vuorokauden ikään) ja pienillä lapsilla (28 vuorokautta – 23 kuukautta), koska kyseinen sairaus ei yleensä ilmene kliinisesti näissä ikäryhmissä.</p>
<p>Raskauden aikaisesta käytöstä on rajallisesti tietoa.</p>	<p>Raskaus Rajallisesta raskauden aikaisesta lääkkeitä käytettäessä saatu tieto ei viittaa siihen, että C1-estäjä aiheuttaisi raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen kohdistuvia haittoja. Tähän mennessä ei ole saatavissa muuta olennaista epidemiologista tietoa. Rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu emoon, sikiöihin tai alkioihin kohdistuvia vaikutuksia annoksilla, jotka olivat enimmillään 28-kertaisia verrattuna 70 kg painavalle aikuiselle suositeltuun annokseen (1 000 yksikköä). Mahdollinen ihmiseen kohdistuva riski on tuntematon.</p> <p>Sen vuoksi CINRYZEn tulee antaa raskaana oleville naisille vain, jos se on selkeästi tarpeen.</p> <p>Imetys Ei tiedetä erittykö C1-estäjä äidinmaitoon. Vastasyntyneisiin/ imeväisiin kohdistuvaa riskiä ei voida sulkea pois. Päätös mahdollisesta imetyksen tai CINRYZE-hoidon lopettamisesta/välttämisestä täytyy tehdä ottaen huomioon lapsen rintaruokinnasta saama hyöty ja naisen hoidosta saama hyöty.</p> <p>Hedelmällisyys Erityisiä hedelmällisyyttä, varhaista sikiökehitystä ja postnataalista kehitystä tai karsinogeenisuutta selvittäviä tutkimuksia ei ole tehty.</p>
<p>Käyttö muille kuin valkoihoisille</p>	<p>C1 -esteraasin estäjä muuttuu biologisesti inaktiiviksi sitouduttuaan kohteeseensa ja metaboloituu sen jälkeen samalla tavoin etnisestä ryhmästä riippumatta.</p>

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

CINRYZEN valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Euroopan lääkeviraston (European Medicines Agency, EMA) European Public Assessment Report (EPAR) -sivulta.

Tämän lääkkeen turvalliseen ja tehokkaaseen käyttöön liittyy erityisehtoja ja rajoituksia (riskien minimoinnin lisätoimia). Kattavat tiedot näistä ehdoista ja mahdollisen koulutusmateriaalin keskeisistä osista on esitetty valmisteyhteenvedon Liitteessä II, joka on julkaistu CINRYZEN EPAR-sivulla. Näiden lisätoimien toteuttamisesta kussakin maassa sovitaan kuitenkin yhdessä lääkkeen valmistajan ja kansallisen viranomaisen kanssa.

Tällaisia lisätoimia seuraavien riskien minimoimiseksi ovat:

VI.2.5.1 Turvallisuushuolet maallikkokielellä (lääketieteellinen termi)

<p>Riskienminimointitoimet: opetusmateriaalia terveydenhuollon ammattilaisille ja terveydenhuollon ammattilaisiin kuulumattomille henkilöille</p>
<p>Seuraavat keskeiset seikat on sisällytettävä terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettuun opetusmateriaaliin</p>
<p>Lääkemääräyksen antavan lääkärin vastuulla on päätös siitä, ketkä potilaista soveltuvat käyttämään CINRYZE®:ä kotona tai annostelevaan sitä itse.</p> <p>Lääkemääräyksen antavan lääkärin vastuulla on perehdyttää asianmukaisesti terveydenhuollon ammattilaisiin kuulumaton henkilö, joka antaa lääkkeen kotihoidossa, esimerkiksi kun potilas antaa pistoksen itselleen tai sen antaa perheenjäsen. CINRYZE®:n oikean ja asianmukaisen käytön varmistamiseksi potilaan tai häntä hoitavan henkilön suorittamaa lääkkeen antoa on arvioitava säännöllisesti.</p> <p>Lääkemääräyksen antavan lääkärin vastuulla on todentaa, että terveydenhuollon ammattilaisiin kuulumaton henkilö on riittävän taitava ja että CINRYZE®:ä voidaan antaa kotona turvallisesti ja tehokkaasti.</p> <p>Yksityiskohtaista tietoa opetuksen keskeisistä osa-alueista sisältävä esite, joka tulee säilyttää kotona myöhempää tarvetta varten.</p>

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Taulukko 4: Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista				
Tutkimus/toiminta, tyyppi, nimike ja luokka (1-3)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuden ja tehoon liittyvät seikat	Tila (suunnitteilla, aloitettu)	Väli- ja loppuraporttien aikataulu (suunniteltu tai todellinen)
0624-301, Faasin 3 tutkimus (luokka 3)	Faasin 3, satunnaistettu, yksöissokkoutettu, annoksenmääritys-, vaihtovuoroinen, monikeskustutkimus laskimoon annettavan CINRYZE®:n ([humaanin] C1-esteraasin estäjän) turvallisuuden ja	CINRYZEN turvallisuuden, farmakokinetiikan ja kliinisen vaikutuksen arviointi lapsille	Meneillään oleva	Lopullinen tutkimusraportti (suunniteltu toimitusaika marraskuuta 2017)

Taulukko 4: Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista				
Tutkimus/toiminta, tyyppi, nimike ja luokka (1-3)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuden ja tehoon liittyvät seikat	Tila (suunnitella, aloitettu)	Väli- ja loppuraporttien aikataulu (suunniteltu tai todellinen)
	tehon arvioimiseksi angioedeemakohtausten ehkäisyssä perinnöllistä angioedeemaa sairastaville 6–11-vuotiaille lapsille			
0624-401, Faasin 4, myyntiluvan jälkeinen havaintotutkimus (PAOS) / ikatibantin vastetutkimus (IOS), sairauksien rekisterin Liitteen II.D sairauden yhdenmukaisuuden (rekisteri) tutkimiseksi (luokka 1)	Eurooppalainen, monikeskus-, monivaltio-, myyntilupahakemuksen jälkeinen, havainnoiva (rekisteri-) tutkimus potilaille, joilla on perinnöllinen angioedeema (HAE) ja joille annetaan CINRYZEä ([humaania] C1-inhibiittoria) HAE-kohtausten hoitoon ja ehkäisyyn	Cinryzen turvallisuuden ja käytön määrittämistä varten tavanomaisessa kliinisessä käytännössä annettaessa (1) angioedeemakohtausten tavanomaiseen ehkäisyyn, (2) lääketieteellistä toimenpidettä edeltävään angioedeemakohtauksen ehkäisyyn, ja/tai (3) angioedeemakohtausten hoitoon. Vaikeiden ja kurkunpään liittyvien kohtausten monitoroimiseksi sekä tapauksissa, joissa CINRYZE-hoito on aloitettu yli 4 tunnin kuluttua kohtauksen alkamisesta	Meneillään oleva*	Määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimitus

*Potilaiden rekisteröinti 0624-401-tutkimukseen on suoritettu. Potilaat, jotka osallistuivat 0624-401-tutkimukseen loppuun saakka, voidaan ottaa mukaan IOS-sairausrekisteriin (ikatibantin vastetutkimus), jos he suostuvat.

VI.2.6.1 Myyntiluvan myöntämisen edellyttämät tutkimukset.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeistä kehityssuunnitelmaa ei ole tällä hetkellä kehitteillä.

VI.2.7 Yhteenveto riskinhallintasuunnitelman päivityksistä

Taulukko 5: Riskinhallintasuunnitelman aiemmat merkittävät muutokset			
Versio	Päivämäärä	Turvallisuushuoli	Huomautus
1.0	02.09.2009	Ei oleellinen	Alkuperäisversio
2.0	25.02.2010	Ei muutoksia turvallisuushuolien suhteen	
3.0	10.09.2010	Ei muutoksia turvallisuushuolien suhteen	Myyntilupahakemuksen moduulien muutokset (päivän 120 vasteiden mukaisesti)
4.0	12.01.2011	Ei muutoksia turvallisuushuolien suhteen	Myyntilupahakemuksen moduulien muutokset (päivän 180 vasteiden mukaisesti)
5.0	21.02.2011	Ei muutoksia turvallisuushuolien suhteen	Päällysmarkintämuutokset EMAn hyväksyntää varten, päivitetty potilasmäärien arviot
6.0	10.03.2011	Ei muutoksia turvallisuushuolien suhteen	Päällysmarkintämuutokset EMAn hyväksyntää varten, riskinhallintasuunnitelman yhteenvetotaulukko
7.0	16.03.2011	Ei muutoksia turvallisuushuolien suhteen	Kliinisen tutkimusraportin päivämäärän lisäys tutkimusta 0624-400 varten
8.0	31.08.2011	Ei muutoksia turvallisuushuolien suhteen	Myyntiluvan saamisen jälkeisten tietojen lisäys
9.0	14.02.2014	Yliherkkyys lisätty mahdollisiin riskeihin	Päivitetty modulaariseen muotoon, mahdollisten riskien lisäys (yksityiskohdat ed. versioissa)
10.0 10.1 10.2	26.05.2016 03.11.2016 14.12.2016	Myyntiluvan ulkopuolinen (off label) käyttö on poistettu mahdollisista riskeistä	Päivitykset vastaavat muutosta kun käyttöaiheeseen kuuluvat lapset

