

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cinryze 500 IU, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kertakäyttöinen injektiokuiva-ainetta sisältävä injektioampulli sisältää 500 kansainvälistä yksikköä (IU) (ihmisen) C1-inhibiittoria, joka on valmistettu verenuovuttajien plasmasta.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektioampulli sisältää 500 IU (ihmisen) C1-inhibiittoria/5 ml, ja sen pitoisuus on 100 IU/ml. Yksi IU vastaa C1-inhibiittorimäärää 1 ml:ssa ihmisen normaaliplasmaa.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen kokonaisproteiinisisältö on 15 ± 5 mg/ml.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi Cinryze-injektioampulli sisältää noin 11,5 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Valkoinen jauhe.

Liuotin on kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Angioedeemakohtausten hoito ja lääketieteellistä toimenpidettä edeltävä ehkäisy aikuisille, nuorille ja (vähintään 2-vuotiaille) lapsille, joilla on perinnöllinen angioedeema (HAE).

Angioedeemakohtausten tavanomainen ehkäisy aikuisille, nuorille ja (vähintään 6-vuotiaille) lapsille, joilla on vakavia ja toistuvia perinnöllisen angioedeeman (HAE) kohtauksia, jotka eivät siedä suun kautta otettavia ehkäisyhoitoja tai joille suun kautta otettavat ehkäisyhoidot eivät anna riittävää suojaa, tai joille toistuvat akuuttihoitot eivät ole riittäviä.

4.2 Annostus ja antotapa

Cinryze-hoito tulee aloittaa perinnöllistä angioedeemaa (HAE) sairastavien potilaiden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Aikuiset

Angioedeemakohtausten hoito

- 1000 IU Cinryzea angioedeemakohtauksen ensimmäisen merkin ilmaantuessa.
- Toinen 1000 IU:n annos voidaan antaa, jos potilas ei ole saanut riittävä vastetta 60 minuutin kuluttua ensimmäisestä annoksesta.
- Potilaiden kohdalla, joilla on kurkunpään liittyviä kohtauksia tai joilla hoidon aloittaminen viivästyy, toinen annos voidaan antaa aikaisemmin kuin 60 minuutin kuluttua.

Angioedeemakohtausten tavanomainen ehkäisy

- 1000 IU Cinryzea 3 tai 4 vuorokauden välein on suositeltu aloitusannos angioedeemakohtauksen tavanomaisessa ehkäisyssä. Annostelutiheyttä voi olla tarpeen muuttaa yksilöllisen vasteen mukaan. Säännöllisen ehkäisyn jatkotarve Cinryzellä on tarkistettava säännöllisesti.

Lääketieteellistä toimenpidettä edeltävä angioedeemakohtausten ehkäisy

- 1000 IU Cinryzea 24 tuntia välittömästi ennen lääkintä-, hammas- tai kirurgista toimenpidettä.

Pediatriset potilaat

Nuoret

Nuorten, 12–17-vuotiaiden potilaiden hoidossa sekä tavanomaisessa ja lääketieteellistä toimenpidettä edeltävässä ehkäisyssä annos on sama kuin aikuisilla.

Lapset

Cinryzen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Alle 6 vuoden ikäisten lasten annostussuosituksia tukevat tiedot ovat hyvin rajalliset. Saatavissa olevat tiedot on kuvattu kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

Angioedeemakohtausten hoito	Angioedeemakohtausten ehkäisy ennen toimenpiteitä	Angioedeemakohtausten tavanomainen ehkäisy
<u>2 – 11-vuotiaat, >25 kg:</u> 1000 IU Cinryzeä, kun akuutin kohtauksen alkamisesta näkyy ensimmäinen merkki. Toinen 1000 IU:n annos voidaan antaa, jos potilas ei ole saanut riittävä vastetta 60 minuutin kuluttua.	<u>2 – 11 –vuotiaat, >25 kg:</u> 1000 IU Cinryzeä 24 tunnin kuluessa ennen lääketieteellistä, hammaslääketieteellistä tai kirurgista toimenpidettä.	<u>6 – 11 -vuotiaat:</u> 500 IU Cinryzeä 3 tai 4 vuorokauden välein on suositettu aloitusannos angioedeemakohtausten tavanomaisessa ehkäisyssä. Annostusväliä ja annosta voi olla tarpeen säätää yksilöllisen vasteen mukaan. Cinryzen jatkuvaa tarvetta säännöllisessä ehkäisyssä on harkittava uudelleen säännöllisin väliajoin.
<u>2 – 11 -vuotiaat, 10-25 kg:</u> 500 IU Cinryzeä, kun akuutin kohtauksen alkamisesta näkyy ensimmäinen merkki. Toinen 500 IU:n annos voidaan antaa, jos potilas ei ole saanut riittävä vastetta 60 minuutin kuluttua.	<u>2 – 11 –vuotiaat, 10-25 kg:</u> 500 IU Cinryzeä 24 tunnin kuluessa ennen lääketieteellistä, hammaslääketieteellistä tai kirurgista toimenpidettä.	

Iäkkäät potilaat

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty. Iäkkäiden, vähintään 65-vuotiaiden potilaiden hoidossa sekä tavanomaisessa ja lääketieteellistä toimenpidettä edeltävässä ehkäisyssä annos on sama kuin aikuisilla.

Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty. Munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa sekä tavanomaisessa ja lääketieteellistä toimenpidettä edeltävässä ehkäisyssä annos on sama kuin aikuisilla.

Antotapa

Vain laskimoon.

Käyttökuntoon saatettu tuote injektoidaan laskimoon antonopeudella 1 ml/minuutti.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteeseen saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Tromboottiset tapahtumat

Tromboottisia tapahtumia on ilmoitettu esiintyneen vastasyntyneillä ja imeväisillä sydämen ohitusleikkaukseen liittyvien toimenpiteiden aikana, kun heille on kapillaarivuoto-oireyhtymän ehkäisyyn annettu käyttöaiheen ulkopuolisia suuria annoksia toista C1-inhibiittorivalmistetta (korkeintaan 500 yksikköä^(*)/kg). Eläinkokeen mukaan tromboogeeninen kynnyks voi ylittyä, jos annos on 200 yksikköä^(*)/kg tai sitä suurempi. Potilaita, joilla tiedetään olevan tromboottisia riskitekijöitä (kestokatetrit mukaan lukien) tulee tarkkailla huolellisesti.

() [Aikaisemmin käytetyt vahvuusarvot olivat suhteessa sisäiseen standardiin, jossa 1 yksikkö (U) vastasi keskimääräistä C1-inhibiittorimäärää 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa]. Nyt käyttöön on otettu kansainvälinen viitestandardi (IU), jossa 1 IU määritellään niin ikään C1-inhibiittorimääränä 1 ml:ssa normaalia ihmisen plasmaa.*

Turvallisuus tarttuvien taudinaiheuttajien suhteen

Vakiintuneita toimenpiteitä ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden käytöstä aiheutuvien infektioiden ehkäisemiseksi ovat verenluovuttajien valinta, erityisten infektiomerkkiaineiden seulominen luovutetusta verestä ja plasmapooleista sekä valmistuksenaikaiset tehokkaat toimenpiteet virusten inaktivoimiseksi ja/tai poistamiseksi. Ihmisen verestä tai plasmasta valmistettujen lääkevalmisteiden antamiseen liittyy tästä huolimatta taudinaiheuttajien siirtymisen mahdollisuus, jota ei voida täysin poissulkea. Tämä koskee myös tuntemattomia tai uusia viruksia ja muita patogeeneja.

Noudatettujen toimenpiteiden katsotaan olevan tehokkaita vaipallisiin viruksiin kuten HIV, HBV ja HCV, sekä vaipattomiin viruksiin kuten HAV ja parvovirus B19.

Ihmisen plasmasta valmistettuja C1-inhibiittorivalmisteita säännöllisesti/toistuvasti saavien potilaiden on tavallisesti harkittava asianmukaisten rokotusten (hepatiitti A:ta ja B:tä vastaan) ottamista.

Yliherkkyys

Kuten minkä tahansa biologisen valmisteen yhteydessä, yliherkkyysreaktioita saattaa esiintyä. Yliherkkyysreaktioihin saattaa liittyä angioedeemakohtausten kaltaisia oireita. Potilaita tulee informoida yliherkkyysreaktioiden varhaisista oireista, mukaan lukien nokkosihottuma, yleistynyt urtikaria, puristava tunne rintakehässä, pihisevä hengitys, hypotensio ja anafylaksia. Jos näitä oireita esiintyy antamisen jälkeen, potilaiden tulee ilmoittaa siitä mahdollisimman pian lääkärilleen. Anafylaktisten reaktioiden tai sokin tapauksessa tulee antaa lääkinnällistä ensihoitoa.

Kotihoito ja itsekäyttö

Tämän lääkevalmisteen käytöstä kotihoidossa tai itsekäytössä on rajoitetusti tietoa. Kotihoitoon liittyvät mahdolliset riskit koskevat itse antoa sekä haittavaikutusten, erityisesti yliherkkyyden, käsittelemistä. Päätöksen kotihoidosta kunkin potilaan kohdalla tekee hoidosta vastaava lääkäri, jonka tulee varmistua siitä, että potilaalle on annettu asianmukainen opastus ja että käyttöä tarkistetaan säännöllisin välein.

Pediatriset potilaat

Tromboottisia tapahtumia on ilmoitettu sydämen ohitusleikkaukseen liittyvien toimenpiteiden aikana esiintyneen vastasyntyneillä ja imeväisikäisillä, kun heille on annettu käyttöaiheen ulkopuolisia suuria annoksia toista C1-inhibiittorivalmistetta (korkeintaan 500 yksikköä^(*)/kg) annettaessa kapillaarivuoto-oireyhtymän ehkäisyyn.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää 11,5 mg natriumia per injektioipullo, joka vastaa 0,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Altistuneiden raskauksien rajoitetun määrän perusteella C1-inhibiittorilla ei ole raskauteen tai sikiön/vastasyntyneen terveyteen kohdistuvia haittavaikutuksia. Mitään muita relevantteja epidemiologisia tietoja ei ole saatavissa. Hoidon aiheuttamia äitiin tai alkioon/sikiöön kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa käytettäessä annostasoja, jotka olivat enintään 28-kertaisia ihmiselle annettaviin suositeltuihin annoksiin (1000 IU) verrattuna, aikuisen 70 kg:n keskipainoon perustuen. Ihmiselle mahdollisesti koituvasta riskistä ei ole tietoa.

Cinryzea saa sen vuoksi antaa raskaana oleville naisille ainoastaan silloin kun se on selvästi aiheellista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö C1-inhibiittori ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Cinryze-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä, varhaista alkion ja syntymän jälkeistä kehitystä tai karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Nykyisin saatavissa olevan kliinisen tiedon mukaan Cinryze-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kliinisissä tutkimuksissa Cinryze-infuusion jälkeen todettuja hyvin yleisiä haittavaikutuksia olivat päänsärky ja pahoinvointi.

Listatut haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintyvyyksiä arvioitiin 2 lumekontrolloidusta avaintutkimuksesta ja 2 avoimesta tutkimuksesta, joihin osallistui 251 yksittäistä tutkittavaa. Esiintyvyyksiä on määritetty käyttämällä yksinomaan kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettuihin tiheyksiin perustuvia esiintyvyyksiä.

Cinryze-hoitoon liittyvät haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokan ja absoluuttisen esiintyvyyksiä mukaan taulukossa 1. Kussakin esiintyvyyksiäryhmässä haittavaikutukset on lueteltu vakavuudeltaan vähenevässä järjestyksessä. Esiintyvyyksiä on määritetty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1. Kliinisisä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisissä raporteissa raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Yleinen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Hyperglykemia
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Heitehuimaus
Verisuonisto	Melko harvinainen	Laskimotromboosi, verisuonitulehdus, laskimokuumotus, kuumat aallot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Melko harvinainen	Yskä
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Pahoinvointi
	Yleinen	Oksentelu
	Melko harvinainen	Ripuli, vatsakipu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma, eryteema, kutina
	Melko harvinainen	Kontakti-ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Nivelten turvotus, artralgia, myalgia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen	Antopaikan ihottuma/eryteema, infuusiopaikassa tuntuva kipu, kuume
	Melko harvinainen	Epämiellyttävät tuntemukset rinnassa

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Laskimotromboosia koskevissa raporteissa yleisin taustalla oleva riskitekijä oli keuhkatieturin käyttö.

Paikalliset reaktiot antopaikassa olivat melko harvinaisia. Paikallisia reaktioita (joita kuvattiin kipuna, mustelmina tai ihottumana injektioin antopaikassa/katetrin paikassa, laskimokuumotuksena tai verisuonitulehduksena) tapahtui kliinisisä tutkimuksissa noin 0,2 %:ssa annetuista infuusioista.

Pediatriset potilaat

Kaikkiin kliinisiin tutkimuksiin osallistui yhteensä 61 yksittäistä pediatrista potilasta, jotka altistettiin yli 2 500:lle infuusiolle Cinryzea (2-5-vuotiaat, n=3; 6-11-vuotiaat, n=32; 12-17-vuotiaat, n=26). Ainoat Cinryzen aiheuttamat haittavaikutukset näillä potilailla olivat päänsärky, pahoinvointi, kuume ja infuusiopaikassa esiintyvä eryteema. Mikään näistä haittavaikutuksista ei ollut vakava eikä mikään niistä aiheuttanut lääkevalmistein annon lopettamista.

Kaiken kaikkiaan Cinryzen turvallisuus ja siedettävyys ovat samat lapsilla, nuorilla ja aikuisilla. Turvallisuus tarttuvien taudinaiheuttajien suhteen, ks. kohta 4.4.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmistein epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmistein hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole ilmoitettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Perinnöllisen angioödeeman hoitoon käytettävät lääkkeet, C1-inhibiittori, plasmasta valmistettu, ATC-koodi: B06AC01.

Vaikutusmekanismi

C1-inhibiittori kuuluu seriiniproteaasin estäjien ryhmään tai serpiineihin, jotka kuuluvat proteiinien pääryhmään. Serpiinien pääasiallinen tehtävä on säädellä seriiniproteaasien aktiiviteettia. C1-inhibiittori on plasmassa oleva yksiketjuinen glykoproteiini, joka kypsässä vaiheessa koostuu 478 aminohaposta ja jonka ilmeinen molekyylipaino on 105 kD.

C1-inhibiittori on klassisen tien säätelijä, joka sitoutumalla C1r:ään ja C1s:ään estää näitä komplementtijärjestelmän (C1) ensimmäisen komplementin entsyymialaryhmien kahta aktiivista entsyymiä, sekä lektiinitien säätelijä, joka mannoosiin sitoutumalla estää lektiiniin liittyviä seriiniproteaaseja. Aktivoidun C1-entsyymin ensisijainen substraatti on C4. Estämätön C1 alentaa C4-tasoa. C1 on kontaktiaktivaation tärkein estäjä ja säätelee kontaktijärjestelmää sekä ulkoista koagulaatiotietä sitoutumalla kallikreiniin ja tekijä XIIa:han ja inaktivoimalla niitä. Koska nämä tiet ovat osa entsyymin amplifikaatiokaskadeista, ilman C1-inhibiittoria näiden teiden spontaani tai käynnistetty aktivaatio voi johtaa estymättömään aktivaatioon ja turvotukseen.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa Cinryzen laskimonsisäinen anto nosti antigeenisen ja funktionaalisen C1-inhibiittorin systeemisiä tasoa tuntuvasti yhden tunnin kuluttua antamisesta. C1-inhibiittorin anto lisää C1-inhibiittorin aktiiviteetin seerumitasoja ja palauttaa tilapäisesti kontakti-, komplementti- ja fibrinolyttisen järjestelmän luonnollisen säätelyn ja hallitsee siten turvotusta tai turvotusallitusta.

Seerumin matalat C4-tasot korreloivat usein HAE-kohtausten kanssa. Cinryze-hoito nosti C4-tasoa 12 tunnin kuluttua. Tilastollisesti merkitsevä ($p=0,0017$) ero nähtiin keskimääräisten arvojen muutoksessa lähtötilanteesta hoitoryhmien välillä 12 tunnin kuluttua, mikä osoittaa Cinryze-hoidon ja C4-aktiiviteetin nousun välistä yhteyttä (Cinryze + 2,9 mg/dl vs. lume + 0,1 mg/dl).

Kliininen teho ja turvallisuus

Kahdesta satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta tutkimuksesta (LEVP 2005-1/A ja LEVP 2005-1/B), kahdesta avoimesta tutkimuksesta (LEVP 2006-1 and LEVP 2006-4) ja kahdesta pediatriasesta kliinisestä tutkimuksesta saadut tulokset osoittivat Cinryzen tehon angioödemakohtausten hoidossa ja ehkäisyssä HAE-kohtauksia sairastavilla tutkimuspotilailta.

Cinryze HAE-kohtausten hoidossa

LEVP 2005-1/A-tutkimuksessa käytettiin satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua rinnakkaisryhmämallia. Akutteja HAE-kohtauksia sairastavat 71 tutkimuspotilasta satunnaistettiin (36 sai Cinryzä ja 35 lumelääkettä). Tutkimus osoitti, että lumeeseen verrattuna Cinryze-hoito lyhensi 4 tunnin kuluessa HAE-kohtauksen alkamisesta yli kaksinkertaisesti aikaa, joka kului HAE-kohtauksen määrittelevän oireen yksiselitteisen helpottumisen saavuttamiseen (mediaani 2 tuntia

Cinryzeä saaneilla vs. > 4 tuntia lumelääkettä saaneilla, $p=0,048$). Lumelääkkeeseen verrattuna Cinryze-hoito lyhensi yli kaksinkertaisesti myös sitä aikaa, joka kului HAE-kohtauksen täydelliseen päättymiseen (mediaani 12,3 tuntia vs. 31,6 tuntia, $p=0,001$). Niiden potilaiden prosentuaalinen määrä, joilla määrittelevän oireen yksiselitteinen lievittyminen alkoi 4 tuntia annoksen antamisesta, oli Cinryzeä saaneilla 60 % ja lumelääkettä saaneilla 42 % ($p=0,062$). Intubointi ei ollut tarpeen yhdelläkään avoimessa tutkimuksessa Cinryzeä kurkunpään HAE-kohtauksen hoitoon saaneista 15 potilaasta.

Avoimessa LEVP 2006-1 -tutkimuksessa 101 potilaalla hoidettiin yhteensä 609 akuuttia HAE-kohtausta (mediaani 3 kohtausta potilasta kohden, vaihteluväli 1-57). Neljän tunnin kuluttua Cinryzen annostelusta 87 %:ssa kohtauksista määrittelevä oire helpottui yksiselitteisesti. Kliinistä lievittymistä havaittiin 95 %:lla kohtauksia saaneilla ja/tai potilaat kotiutettiin neljän tunnin kuluessa. Potilailla, joilla oli vähintään 1 kohtaus, neljän tunnin kuluessa vasteen saavuttaneiden lukumäärä Cinryzen annostelun jälkeen ja vasteen saavuttamiseen kulunut aika oli verrannollinen hoidettujen kohtausten lukumäärästä riippumatta. Mikään erillisistä kurkunpään liittyvistä 84 HAE-kohtauksista ei Cinryze-hoidon jälkeen vaatinut intubointia.

Cinryze HAE-kohtauksen tavanomaisessa ehkäisyssä

LEVP 2005-1/B -tutkimuksessa käytettiin satunnaistettua, kaksoissokkoutettua, lumekontrolloitua ristikkäistutkimusasetelmaa (crossover design). Tehoa evaluoitiin 22 tutkimuspotilaalla (jotka oli satunnaistettu ja joita oli hoidettu kummassakin crossover-jaksossa). Tutkimus osoitti, että Cinryzellä aikaansaatu profylaksi vähensi yli kaksinkertaisesti HAE-kohtausten lukumäärää lumeeseen verrattuna (keskiarvo 6,3 kohtausta Cinryzeä saaneilla vs. 12,8 kohtausta lumetta saaneilla, $p<0,0001$). Cinryze-ehkäisyhoitoa saaneilla angioedeemakohtaukset myös olivat lumetta saaneisiin verrattuna lievempiä (keskimääräinen vakavuuspistemäärä 1,3 vs. 1,9 tai 32 %:n alenema, $p=0,0008$) lyhytkestoisempia (keskimäärin 2,1 vuorokautta vs. 3,4 vuorokautta tai 38 %:n alenema, $p=0,0004$). Päivät, jolloin turvotusta esiintyi Cinryzen ehkäisyhoidon aikana, vähenivät kokonaislukumäärältään lumeeseen verrattuna (keskimäärin 10,1 vuorokautta vs. 29,6 vuorokautta tai 66 %:n alenema, $p<0,0001$). Lisäksi Cinryze-hoidon aikana tarvittiin HAE-kohtausten hoitoon vähemmän avoimen tutkimuksen Cinryze-infusioita kuin lumelääkehoidon aikana (keskimäärin 4,7 infusiota vs. 15,4 infusiota tai 70 %:n alenema, $p<0,0001$).

Avoimessa LEVP 2006-4 -tutkimuksessa 146 tutkimuspotilasta sai Cinryzeä HAE-kohtauksen ehkäisyyn ajanjaksona, joka vaihteli 8 vuorokaudesta noin 32 kuukauteen aikana (mediaani 8 kuukautta). Ennen tutkimukseen rekisteröitymistä potilaat ilmoittivat sairastaneensa keskimäärin 3,0 HAE-kohtausta kuukaudessa (vaihteluväli: 0,08 - 28,0). Cinryze-ehkäisyhoidon aikana kohtausten lukumäärä oli 0,21 (vaihteluväli: 0 - 4,56) ja 86 % potilaista koki keskimäärin ≤ 1 kohtausta kuukaudessa. Cinryze-ehkäisyhoitoa vähintään 1 vuoden ajan saaneilla kuukausittainen kohtausten lukumäärä potilasta kohden pysyi jatkuvasti alhaisena (0,34 kohtausta kuukautta kohden) tutkimusta edeltävään kohtausihteeseen verrattuna.

Cinryze HAE-kohtausten ehkäisyhoidossa ennen toimenpidettä

Avoimen tutkimuksen Cinryzeä annettiin koko kliinisen ohjelman aikana tehtyjen yhteensä 91 lääkinällisen, hammashoidollisen tai kirurgisen toimenpiteen yhteydessä (40 suoritettua toimenpidettä lapsilla ja 51 aikuisilla) 24 tunnin kuluessa ennen toimenpidettä. Niistä 98 %:ssa ei raportoitu ilmaantuneen yhtään HAE-kohtausta 72 tunnin kuluessa Cinryze-annoksesta.

Pediatriset potilaat (ikäryhmä 6–11-vuotiaat)

Cinryze HAE-kohtausten hoidossa

LEVP 2006-1 -tutkimus: Tutkimuksessa hoidettiin 22 pediatrisen potilaan yhteensä 121 akuuttia HAE-kohtausta. Tutkimuksessa mukana olleilla 22 lapsella (ikävuosien vaihteluväli 2-17) niiden HAE-kohtausten osuus, joissa aikaansaatiin määrittelevän oireen lievittyminen yksiselitteisesti 4

tunnin kuluessa Cinryze-hoidosta, oli verrattavissa aikuisiin, kun kohtausten lievittyminen oli lapsilla 89 % ja aikuisilla 86 %.

0624-203 –tutkimus: Tutkimukseen otettiin mukaan yhdeksän tutkimuspotilasta (ikävuosien vaihteluväli 6–11), jotka saivat yhden annoksen Cinryzeä: 3 potilasta (10 – 25 kg) saivat 500 yksikköä(*); 3 potilasta (>25 kg) 1000 yksikköä(*) ja 3 potilasta (>25 kg) 1500 yksikköä(*). Kaikilla 9:llä (100 %) potilaalla aikaansaatiin yksiselitteinen määrittelevien oireiden lievittymisen alkua 4 tunnin kuluessa Cinryze-hoidon aloittamisesta. Mediaani aikaväli oli 0,5 tuntia (vaihteluväli: 0,25-2,5 tuntia): 1,25, 0,25 ja 0,5 tuntia 500 yksikön(*), 1000 yksikön(*) ja 1500 yksikön(*) Cinryze-ryhmissä. Mediaani aikaväli HAE-kohtausten täydelliseen paranemiseen näillä yhdeksällä potilaalla oli 13,6 tuntia (vaihteluväli: 1,6-102,3 tuntia).

Cinryze HAE-kohtausten ehkäisyssä

LEVP 2006-4 –tutkimus: Ennen tutkimukseen rekisteröitymistä 23 lapsella (ikävälillä: 3 - 17 vuotta) ilmoitettiin kuukausittaisten HAE-kohtausten mediaanilukumääräksi 3,0 (vaihteluväli: 0,5-28,0). Tutkimuksen aikana Cinryze-ehkäisyhoitoa (1000 yksikköä(*) 3–7 vuorokauden välein; poikkeuksena 3-vuotias lapsi, jolle annettiin 500 yksikköä(*) 3–7 vuorokauden välein) saaneet lapset eri ikäluokkien alaryhmissä kokivat kuukausittaisten HAE-kohtausten mediaanilukumääräksi 0,4 (vaihteluväli: 0-3,4) ja 87 %:lla lapsista ilmoitettiin kohtausten keskimääräiseksi lukumääräksi kuukautta kohden ≤ 1 kohtaus. Nämä tulokset olivat verrannollisia aikuisilla havaittuihin tuloksiin.

0624-301 -tutkimus: Tutkimukseen otettiin mukaan kuusi pediatria potilasta (ikävälillä: 6–11 vuotta), jotka satunnaistettiin saamaan annos kaksi kertaa viikossa 12 viikon ajan 2 hoitoketjussa (500/1000 yksikköä(*) tai 1000/500 yksikköä(*) Cinryzeä). Molemmat annokset aikaansivat samanlaisen laskun kohtausten tiheydessä ja osoittivat vakavuusasteeseen, keston ja akuuttien kohtausten hoitotarpeeseen liittyvää kliinistä hyötyä.

Pediatriset potilaat (ikäryhmä alle 6-vuotiaat)

Cinryzen antoon (500 yksikköä(*) tai 1000 yksikköä(*) kolmelle alle 6-vuotiaalle potilaalle liittyi C1 INH –tasojen nousua ja kliinistä tehoa akuuttien kohtausten hoidossa sekä kohtausten ehkäisyssä. Cinryzen anto kaiken kaikkiaan siedettiin hyvin.

Kaikissa tutkimuksissa Cinryzen anto nosti antigeenisen ja funktionaalisen C1-inhibiittorin infuusion jälkeisiä tasoja infuusiota edeltäneisiin tasoihin verrattuna sekä lapsilla että aikuisilla.

5.2 Farmakokinetiikka

Satunnaistettu, rinnakkaisryhmä-, avoin farmakokineettinen Cinryze-tutkimus tehtiin oireettomilla HAE-potilailla. Potilaat saivat laskimonsisäisenä joko 1000 yksikön(*) kerta-annoksen tai 1000 yksikön(*) annoksen ja sen jälkeen annettiin toinen 1000 yksikön(*) annos 60 minuuttia myöhemmin. Funktionaalisen C1-inhibiittorin keskimääräiset farmakokineettiset parametrit, jotka saatiin lähtötilanteella korjattua pitoisuutta koskevien tietojen perusteella, on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. Funktionaalisen C1-inhibiittorin keskimääräiset farmakokineettiset parametrit Cinryzen antamisen jälkeen.

Parametrit	Kerta-annos (1000 yksikköä*)	Kaksinkertainen annos (1000 yksikköä, ja sen jälkeen toinen 1000 yksikön annos 60 minuutin kuluttua)
C _{lähtökohta} (yksikkö/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (yksikkö/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
Lähtötilanteella korjattu C _{max} (yksikkö/ml)	0,37 ± 0,15 (n=12)	0,51 ± 0,19 (n=12)
t _{max} (tunti) [mediaani (väli)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (yksikkö*tunti/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
Lähtötilanteella korjattu AUC _(0-t) (yksikkö*tunti/ml)	24,5 ± 19,1 (n=12)	39,1 ± 20,0 (n=12)
Puhdistuma (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Eliminaation puoliintumisaika (tuntia)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n= evaluoitujen tutkimuspotilaiden lukumäärä.

* Aikaisemmin käytetyt vahvuusarvot on näytetty sisäisesti määritettyinä yksikköinä (U).

HAE-potilaille annetun Cinryzen laskimonsisäisen kerta-annoksen jälkeen funktionaalisen C1-inhibiittorin pitoisuus seerumissa kaksinkertaistui 1 - 2 tunnissa. Maksimipitoisuus seerumissa (C_{max}) ja seerumin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä alue (AUC) näytti nousevan kerta-annoksesta kaksinkertaiseen annokseen, mutta nousu ei ollut suhteessa annokseen. Funktionaalisen C1-inhibiittorin keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika Cinryzen annon jälkeen oli 56 tuntia kerta-annoksella ja 62 tuntia kaksoisannoksella.

Koska C1-inhibiittori on endogeeninen ihmisen plasmaproteiini, se ei metaboloitu Sytokromi P450-isoentsyymien avulla, se ei erity, eikä sillä ole lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia, joita esiintyy monilla alhaisen molekyyllipainon omaavilla yhdisteillä. Glykoproteiinin metabolian odotettu seuraus on hajoaminen pieniin peptideihin ja yksittäisiin aminohappoihin. Sellaisena munuaisten tai maksan vajaatoiminnan ei oleteta muuttavan Cinryzen farmakokinetiikkaa ja erittymistä.

Pediatriset potilaat

Funktionaalisen C1-inhibiittorin aktiviteettia mitattiin lapsilla kahdessa avoimessa tutkimuksessa (ks. kohta 5.1). Funktionaalisen C1-inhibiittorin aktiviteetin keskimääräiset lisääntymiset lähtötilanteesta mitattuna 1 tuntia annoksen antamisen jälkeen 2 - < 18 vuotiailla lapsilla vaihteli 20 %:n ja 88 %:n välillä LEVP 2006-1 -tutkimuksessa (hoito) ja 22 %:n ja 46 %:n välillä LEVP 2006-4 -tutkimuksessa (ehkäisy), kun vastaavat luvut aikuisilla olivat 21 % – 66 % ja 25 % – 32 %. Kahdessa lisätutkimuksessa arvioitiin (6–11 -vuotiailla) lapsilla esiintyneitä plasmatasoja.

0624-203 –tutkimuksessa plasman C1 INH:n antigeeni ja funktionaalinen aktiviteetti saatiin 9:ltä potilaalta laskimoon potilaan painon mukaan annetuista 500, 1000 tai 1500 yksikön(*) Cinryzen kerta-annoksista (ks. kohta 5.1). Tutkimuksessa osoitettiin C1 INH:n funktionaalisen aktiviteetin ja antigeenitasojen nousua lähtötasosta 1 ja 24 tunnin jälkeen annosta.

0624-301 –tutkimuksessa plasmasta mitattiin C1 INH:n antigeeni ja funktionaalinen aktiviteetti 6:lta potilaalta ennen annosta ja 1 tunti laskimoon annetun Cinryzen kahden annostason jälkeen (500 ja 1000 yksikköä*) 3–4 vuorokauden välein 12 viikon ajan. Molemmat Cinryze-annokset aikaansaiivat oleellisia C1 INH:n funktionaalisen aktiviteetin ja antigeenin tasoja plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleistä toksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Genotoksisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty, sillä on epätodennäköistä että vaikuttavalla aineella olisi suoria vaikutuksia DNA:han tai muuhun kromosomaaliseen materiaaliin. Hedelmällisyyttä, varhaisalkio- ja postnataalivaiheen kehitystä tai karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty, sillä pitkäaikaisen eläimille annostelun oletetaan liittyvän ihmisproteiiniin kohdistuvien neutraloivien vasta-aineiden kehittymiseen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kuiva-aine:

Natriumkloridi
Sakkarosi
Natriumsitraatti
L-valiini
L-alaniini
L-treonini

Liuetin:

Vesi injektioita varten

6.2 Yhteensopimattomuudet

Käytä ainoastaan (pakkauksessa toimitettavaa) silikonitonta ruiskua valmisteen antamiseen.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Valmistamisen jälkeen lääkevalmiste on käytettävä välittömästi. Kemikaalisfysikaalisen käyttöstabiiliuden on kuitenkin osoitettu säilyvän 3 tunnin ajan huoneen lämpötilassa (15°C - 25°C).

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Käyttökuntoon saatetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

500 IU C1-inhibiittoria värittömästä (tyypin I) lasista valmistetussa injektio-pullossa, joka on suljettu (tyypin I) kumista valmistetulla kumitulpalla ja muovisella repäisykorkilla varustetulla alumiinisinetillä.

5 ml:aa injektioita varten käytettävää vettä värittömästä (tyypin I) lasista valmistetussa injektio-pullossa, joka on suljettu (tyypin I) kumista valmistetulla kumitulpalla ja muovisella repäisykorkilla varustetulla alumiinisinetillä.

Yhden pakkauksen sisältö:

Kaksi injektiokuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa.

Kaksi liuotinta sisältävää injektiopulloa.

2 suodatinannosteluvälinettä, kaksi 10 ml:n kertakäyttöruiskua, 2 injektiokanyyli-/letku-yhdistelmää ja 2 suojapeitettä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokainen pakkaus sisältää välineet joko yhteen 1000 IU:n annokseen tai kahteen 500 IU:n annokseen.

Cinryzen valmistaminen ja antaminen

Valmistus ja valmisteen annostelu sekä annosteluvälineiden ja kanyylien käsittely on tehtävä varoen.

Käytä joko Cinryzen mukana tulevaa suodatinannosteluvälinettä tai kaupallisesti saatavissa olevaa kaksoiskanyyliä.

Valmistaminen ja käsittely

Cinryze on tarkoitettu annettavaksi laskimoon sen jälkeen kun se on sekoitettu injektioihin tarkoitettuun veteen.

Cinryze-injektiopullo on vain kertakäyttöön.

Käyttökuntoon saattaminen

Yhden 500 IU:n annoksen valmistamiseen tarvitaan yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo, 1 liuotinta sisältävä injektiopullo, 1 suodatinannosteluväline, 1 x 10 ml:n kertakäyttöruisku, 1 injektiokanyyli-/letku –yhdistelmä ja 1 suojapeite.

Yhden 1000 IU:n annoksen valmistamiseen tarvitaan kaksi injektiopulloa sisältäen kuiva-ainetta, 2 injektiopulloa sisältäen liuotinta, 2 suodatinannosteluvälinettä, 1 x 10 ml:n kertakäyttöruisku, 1 injektiokanyyli-/letku –yhdistelmä ja 1 suojapeite.

Kumpikin lääkevalmistetta sisältävä injektiopullo saatetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen 5 ml vettä injektioita varten

Yksi käyttökuntoon saatettu Cinryze-injektiopullo vastaa 500 IU:n annosta.

Kaksi käyttökuntoon saatettua Cinryze-injektiopulloa vastaa 1000 IU:n annosta. Siten kaksi injektiopulloa yhdistetään yhdeksi 1000 IU:n annokseksi.

1. Työskentele pakkauksen mukana toimitettavan suojapeitteen päällä ja pese kädet ennen seuraavia toimenpiteitä.
2. Valmistamistoimien aikana tulee noudattaa aseptista menetelmää.
3. Huolehdi siitä, että kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo ja liuotinta sisältävä injektiopullo ovat huoneenlämpöisiä (15°C - 25°C).
4. Avaa kuiva-ainetta sisältävän injektiopullon etiketti vetämällä ylösalaisin olevalla kolmiolla merkittyä perforoitua liuskaa.
5. Poista muovitulpat kuiva-ainepullostasta ja liuotinpullostasta.
6. Puhdista tulpat desinfiointipyhkeellä ja anna niiden kuivua ennen käyttöä.
7. Poista suojus annosteluvälinepakkauksen päältä. Älä poista välinettä pakkauksesta.
8. Huom.: annosteluväline on kiinnitettävä liuotinpulloon ennen kuin se kiinnitetään kuiva-ainepulloon niin, että injektiopullossa oleva tyhjiö säilyy ennallaan. Aseta liuotinpullo tasaiselle pinnalle ja työnnä annosteluvälineen sininen pää liuotinpulloon, työntäen alaspäin kunnes piikki lävistää liuotinpullon tulpan keskeltä ja väline napsahtaa paikoilleen. Annosteluvälineen tulee olla pystysuorassa asennossa ennen pistämistä tulpan sulkimen läpi.

9. Poista annosteluvälineen muovipakkaus ja hävitä se. Varo koskemasta annosteluvälineen paljaaseen päähän.
10. Aseta kuiva-ainepullo tasaiselle pinnalle. Kallista annosteluvälinettä ja liuotinpulloa, joka sisältää injektioihin käytettävää vettä, ja työnnä annosteluvälineen paljas pää kuiva-ainepulloon, työntäen sisään kunnes kärki lävistää kumitulpan ja annosteluväline napsahtaa paikoilleen. Annosteluvälineen tulee olla pystysuorassa asennossa ennen kuiva-ainepullon tulpan lävistämistä. Kuiva-ainepullon sisältämä tyhjiö imee liuottimen sisään pulloon. Jos pullossa ei ole tyhjiötä, älä käytä valmistetta.
11. Kääntelee kuiva-ainepulloa varovasti kunnes kaikki kuiva-aine on liuennut. Älä ravistelee kuiva-ainepulloa. Tarkista, että kaikki kuiva-aine on täysin liuennut.
12. Irrota liuotinpullo kiertämällä sitä vastapäivään. Älä poista annosteluvälineen vapaata päätä kuiva-ainepullost.

Yksi injektiopullo käyttökuntoon saatettua Cinryzeä sisältää 500 IU C1-inhibiittoria 5 ml:ssa, jolloin pitoisuudeksi saadaan 100 IU/ml. Jatka antotoimenpiteeseen, jos potilaille annetaan *500 IU:n annos*.

Yhtä annosta (1000 IU/10 ml) varten tulee valmistaa kaksi Cinryze-pulloa, jotka sisältävät kuiva-ainetta. Yllä olevien ohjeiden vaiheet 1 - 12 on sen vuoksi toistettava käyttämällä lisäpakkausta, joka sisältää annosteluvälineen toisen kuiva-ainepullon käyttökuntoon saattamista varten. Älä käytä annosteluvälinettä uudelleen. Kun kaksi injektiopulloa on saatettu käyttökuntoon, jatka *1000 IU:n annoksen* antotoimenpiteisiin.

500 IU:n annoksen antotoimenpiteet

1. Annon aikana on noudatettava aseptista menetelmää.
2. Valmistamisen jälkeen Cinryze-liuokset ovat värittömiä tai sinertäviä ja kirkkaita. Älä käytä valmistetta, jos liuokset ovat sameita tai värjäytyneitä.
3. Vedä steriilin 10 ml:n kertakäyttöruiskun mäntää taakse päin ja päästä ruiskuun noin 5 ml ilmaa.
4. Kiinnitä ruisku annosteluvälineen kirikkaan pään päälle kiertämällä sitä myötäpäivään.
5. Käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin ja injisoi ilmaa liuokseen ja vedä käyttökuntoon saatettu Cinryze-liuos sen jälkeen hitaasti ruiskuun.
6. Irrota ruisku injektiopullost kiertämällä sitä vastapäivään ja vapauttamalla se annosteluvälineen kirikkaasta päältä.
7. Tarkista käyttökuntoon saatettu Cinryze-liuos ennen antoa ettei siinä ole hiukkasia. Älä käytä sitä, jos siinä näkyy hiukkasia.
8. Kiinnitä injektioinjektiokanyyli/letku-yhdistelmä Cinryze-liuoksen sisältävään ruiskuun ja injisoi potilaan laskimoon. Anna 500 IU (valmistettuna 5 ml:aan injektioihin käytettävää vettä) Cinryzeä laskimonsisäisenä injektiona 1 ml:n minuuttinopeudella 5 minuutin kuluessa.

1000 IU:n annoksen antotoimenpiteet

1. Annon aikana on noudatettava aseptista menetelmää.
2. Valmistamisen jälkeen Cinryze-liuokset ovat värittömiä tai sinertäviä ja kirkkaita. Älä käytä valmistetta, jos liuokset ovat sameita tai värjäytyneitä.
3. Vedä steriilin 10 ml:n kertakäyttöruiskun mäntää taakse päin ja päästä ruiskuun noin 5 ml ilmaa.
4. Kiinnitä ruisku annosteluvälineen kirikkaan pään päälle kiertämällä sitä myötäpäivään.
5. Käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin ja injisoi ilmaa liuokseen ja vedä käyttökuntoon saatettu Cinryze-liuos sen jälkeen hitaasti ruiskuun.
6. Irrota ruisku injektiopullost kiertämällä sitä vastapäivään ja vapauttamalla se annosteluvälineen kirikkaasta päältä.
7. Käytä samaa ruiskua ja toista vaiheet 3 - 6 toisella käyttökuntoon saatetulla Cinryze-injektiopullolla yhden täyden 10 ml:n annoksen valmistamiseksi.
8. Tarkista käyttökuntoon saatettu Cinryze-liuos ennen antoa ettei siinä ole hiukkasia. Älä käytä sitä, jos siinä näkyy hiukkasia.
9. Kiinnitä injektioinjektiokanyyli/letku-yhdistelmä Cinryze-liuoksen sisältävään ruiskuun ja injisoi potilaan laskimoon. Anna 1000 IU (valmistettuna 10 ml:aan injektioihin käytettävää vettä) Cinryzeä laskimonsisäisenä injektiona 1 ml:n minuuttinopeudella 10 minuutin kuluessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/11/688/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. kesäkuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26 saattaa 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
Alankomaat

Baxalta US Inc.
4501 Colorado Boulevard
Los Angeles, CA 90039-1103
USA

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

Shire International Licensing B.V.
Mercuriusplein 11
2132 HA Hoofddorp
Alankomaat

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

- **Erän virallinen vapauttaminen**

Direktiivin 2001/83/EC 114 artiklan mukaisesti erän virallinen vapauttaminen on suoritettava valtion laboratorioissa tai tähän tarkoitukseen osoitetussa laboratorioissa.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

• Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi

Ennen valmisteen markkinoille tuontia jäsenvaltiossa, myyntiluvan haltijan on sovittava opetusmateriaalin sisällöstä ja muodosta kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa.

Myyntiluvan haltijan (MAH) tulee varmistaa, että kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määrävän Cinryzeä, toimitetaan opetuspaketti.

Opetuspaketin tulee sisältää seuraavaa:

Cinryzen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste

Terveydenhuollon ammattilaisen opetusmateriaali

Muun kuin terveydenhuollon ammattilaisen opetusmateriaali

Terveydenhuollon ammattilaiselle tarkoitettuna opetusmateriaalin tulee sisältää seuraavat keskeiset osat:

Tietoa tämän lääkevalmisteen käytöstä kotona tai itseannostelusta on rajoitetusti.

Lääkemääräyksen antavan lääkärin vastuulla on päätös siitä, ketkä potilaista soveltuvat käyttämään Cinryzeä kotona tai annostelevaan sitä itse.

Lääkemääräyksen antavan lääkärin vastuulla on asianmukaisesti perehdyttää terveydenhuollon ammattilaisiin kuulumattomat henkilöt silloin, kun lääkkeen anto tapahtuu kotihoidossa, esim. potilas antaa pistoksen itseannosteluna tai sen antaa perheenjäsen. Parhaan mahdollisen käytännön varmistamiseksi potilaan itseannostelua tai hoitajan suorittamaa antoa on arvioitava säännöllisesti.

Annettavan opetuksen tulee käsittää seuraava osa-alueet:

Säilytystä koskevat varotoimet

Annokset ja hoidon käyttöaiheet

Yhden Cinryze-annoksen (500 IU) valmistaminen saattamalla yhden injektiopullon sisältö käyttökuntoon

Yhden Cinryze-annoksen (1000 IU) valmistaminen saattamalla kahden injektiopullon sisältö käyttökuntoon

Tapa, jolla jokainen injektiopullo saatetaan käyttökuntoon

Laskimonsisäisen injektion antotapa

Yhden Cinryze-annoksen (500 IU) antotapa ja -tiheys

Yhden Cinryze-annoksen (1000 IU) antotapa ja -tiheys

Ohjeet miten hakea ensiapua terveydenhuollon ammattilaiselta, jos laskimoon anto ei onnistu tai teho on riittämätön

Ohjeet mahdollisten haittavaikutusten varalta

Tieto siitä, että päiväkirjan pitäminen on tarpeen jotta jokainen kotona saatu hoito tulee kirjatuksi, ja että päiväkirja tulee olla mukana kullakin lääkäriellä käynnillä. Kerättävän tiedon tulee sisältää:

Hoidon päivämäärä ja kellonaika
Valmisteen eränumero ja saatu annos
Hoidon käyttöaihe (akuutti kohtausta tai ehkäisyhoito)
Hoitovaste
Mitkä tahansa haittavaikutukset

Lääkettä määrävän lääkärin vastuulla on varmistaa, että muulla kuin terveydenhuollon ammattilaisella on kaikki tarvittavat taidot ja että Cinryzen anto kotona on turvallista ja tehokasta.

Markkinoille tulon jälkeisen rekisterin olemassaolo, johon terveydenhuollon ammattilaisia kehoitetaan luetteloimaan potilaat

Muulle kuin terveydenhuollon ammattilaiselle tarkoitettua opetusmateriaalia tulee sisältää seuraavat osatekijät:

Tietoa tämän lääkevalmisteen käytöstä kotona tai itseannostelusta on rajoitettua.

Joidenkin potilaiden kohdalla lääkkeen määrävää lääkäri voi päättää, että muu kuin terveydenhuollon ammattilainen, esim. perheenjäsen, voi antaa Cinryzen potilaalle kotona tai että potilas voi antaa sen itselleen.

Muilta kuin terveydenhuollon ammattilaisilta edellytetään välttämättömät taidot ennen kuin Cinryzen antaminen kotona on turvallista ja tehokasta.

Lääkkeen määrävää lääkäri antaa opetusta seuraavissa osa-alueissa:

Säilytystä koskevat varotoimet
Annokset ja hoidon käyttöaiheet
Yhden Cinryze-annoksen (500 IU) valmistaminen saattamalla yhden injektiopullon sisältö käyttökuntoon
Yhden Cinryze-annoksen (1000 IU) valmistaminen saattamalla kahden injektiopullon sisältö käyttökuntoon
Tapa, jolla jokainen injektiopullo saatetaan käyttökuntoon
Laskimonsisäisen injektion antotapa
Yhden Cinryze-annoksen (500 IU) antotapa ja -tiheys
Yhden Cinryze-annoksen (1000 IU) antotapa ja -tiheys
Ohjeet ensiavun hakemista varten terveydenhuollon ammattilaiselta, jos laskimoon anto ei onnistu tai teho on riittämätön
Ohjeet mahdollisten haittavaikutusten varalta
Tieto siitä, että päiväkirjan pitäminen on tarpeen jotta jokainen kotona saatu hoito tulee kirjatuksi, ja että päiväkirja tulee olla mukana kullakin lääkäriellä käynnillä. Kerättävän tiedon tulee sisältää:
Hoidon päivämäärä ja kellonaika
Valmisteen eränumero ja saatu annos
Hoidon käyttöaihe (akuutti kohtausta tai ehkäisyhoito)
Hoitovaste
Mitkä tahansa haittavaikutukset
Yksityiskohtaista tietoa opetuksen keskeisistä osa-alueista sisältävä esite, joka tulee säilyttää kotona lisätietoja varten.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p>Luotava markkinoilletulon jälkeinen rekisteri, jonka tavoitteena on hankkia lisätietoa Cinryzen turvallisuudesta ja käytöstä EU:ssa. Kerättäviä lisätietoja ovat lääkkeelle altistuminen, haittavaikutukset, kohtausten tiheys, pitkäaikaiskäyttöä koskevat turvallisuustiedot, käyttö raskaana olevilla potilailla raskaustulokset rekisteröiden, sekä käyttö lapsipotilailla. Erityistä huomiota tulee kiinnittää vakavien ja kurkunpään liittyvien kohtausten tarkkailuun sekä tapauksiin, joissa hoito aloitettiin myöhemmin kuin 4 tuntia kohtauksen alkamisesta. Lisäksi tulee ilmoittaa yksityiskohtaisesti annettu annos sekä annostuksen ajoitus, turvallisuus ja teho. Tähän rekisteriin kerättävät tiedot on raportoitava ihmislääkekomitealle (CHMP) määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) luovuttamisen yhteydessä.</p>	<p>Määräaikaisten turvallisuuskatsausten (PSUR) sykli</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

RASIA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cinryze 500 IU, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten
(ihmisen) C1-inhibiittori

2. VAIKUTTAVA AINE

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 500 IU (ihmisen) C1-inhibiittoria 5 ml:aa kohden, mikä vastaa pitoisuutta 100 IU/ml. Kaksi injektiopulloa käyttökuntoon saatettua Cinryzeä yhdistetään kerta-annokseksi.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Kuiva-aineen sisältävä injektiopullo: natriumkloridi, sakkaroosi, natriumsitraatti, L-valiini, L-alaniini, L-treoniini

Liuotimen sisältävä injektiopullo: vesi injektioita varten

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

2 kuiva-ainetta sisältävää injektiopulloa
2 liuotinta sisältävää injektiopulloa
2 suodatinannosteluvälinettä
kaksi 10 ml:n kertakäyttöruiskua
2 injektiokanyyli/letku-yhdistelmää
2 suojapeitettä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Laskimoon.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

12. MYYNTELUVAN NUMERO

EU/1/11/688/001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Cinryze

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
CINRYZE-INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Cinryze 500 IU, injektiokuiva-aine, liuosta varten
(ihmisen) C1-inhibiittori
i.v.

2. ANTOTAPA

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

500 IU

6. MUUTA

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
LIUOTINTA SISÄLTÄVÄN INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Liuotin Cinryzeä varten
Vesi injektioita varten

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

5 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Cinryze 500 IU, injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten (ihmisen) C1-inhibiittori

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Cinryze on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cinryzeä
3. Miten Cinryzeä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Cinryzen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Cinryze on ja mihin sitä käytetään

Cinryzen sisältämä vaikuttava aine on C1-inhibiittoriksi kutsuttu ihmisperäinen proteiini.

C1-inhibiittori on luonnossa esiintyvä proteiini, jota veressä on normaalisti. Jos veresi sisältämä C1-inhibiittorimäärä on pieni tai C1-inhibiittorisi ei toimi kunnolla, se voi aiheuttaa turvotuskohtauksia (nimeltään angioedeema). Oireita voivat olla mahakivut ja turvotukset seuraavissa paikoissa:

- kädet ja jalat
- kasvot, silmäluomet, huulet tai kieli
- kurkunpää (larynx), mikä voi aiheuttaa hengitysvaikeuksia
- sukuelimet

Aikuisilla ja lapsilla Cinryze voi nostaa veren C1-inhibiittorimäärää ja joko estää (ennen lääkärin tai hammaslääkärin toimenpiteitä) näiden turvotuskohtausten esiintymisen tai lopettaa turvotuskohtaukset niiden alettua.

Aikuisilla, nuorilla ja (vähintään 6-vuotiailla) lapsilla Cinryze voi lisätä veren C1-inhibiittorin määrää ja rutiininomaisesti ehkäistä turvotuskohtausten ilmaantumista.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Cinryzeä

Älä käytä Cinryzeä

- jos olet allerginen C1-inhibiittorille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). On tärkeätä, että kerrot lääkärillesi jos epäilet että sinulla on joskus ollut jonkin Cinryzen sisältämän aineen aiheuttama allerginen reaktio.

Varoitukset ja varotoimet

- Ennen kuin Cinryze-hoito aloitetaan, on tärkeää että kerrot lääkärillesi jos sinulla on tai on ollut verenhyttymisongelmia (trombeja/tromboottisia tapahtumia). Sinua tarkkaillaan silloin huolellisesti.
- Jos sinulla Cinryzen annostelun jälkeen alkaa esiintyä ihottumaa, puristavaa tunnetta rintakehässä, hengityksen pihinää tai sydämen nopealyöntisyyttä, sinun pitää kertoa siitä lääkärillesi **välittömästi**. Ks. kohta 4.
- Kun lääkkeitä valmistetaan ihmisen verestä tai plasmasta, noudatetaan tiettyjä toimenpiteitä potilaiden infektoitumisen estämiseksi. Näitä ovat veren- ja plasmanluovuttajien huolellinen valinta sen varmistamiseksi, ettei luovuttajien joukossa ole potentiaalisia infektioiden kantajia, ja jokaisen luovutuksen ja plasmapoolin testaaminen virusten/infektioiden merkkien varalta. Näiden tuotteiden valmistajilla on myös veren ja plasman käsittelyn yhteydessä vaiheita, joiden avulla virukset voidaan inaktivoida tai poistaa. Näistä toimenpiteistä huolimatta ihmisen verestä tai plasmasta valmistettuja lääkkeitä annosteltaessa infektioriskiä ei voida täysin poissulkea. Tämä koskee myös kaikkia tuntemattomia tai uusia viruksia ja muun tyyppisiä infektiota.
- Toimenpiteiden katsotaan olevan tehokkaita sellaisiin vaipallisiin viruksiin kuin HIV-, hepatiitti B- ja hepatiitti C -virukset, sekä vaipattomiin hepatiitti A- ja parvovirus B19 -viruksiin.
- Lääkärisi saattaa suositella, että harkitset rokotuksen ottamista hepatiitti A ja B -viruksia vastaan, jos saat säännöllisesti tai toistuvasti ihmisen plasmasta peräisin olevia C1-inhibiittorivalmisteita.
- Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi sairaanhoitajan tai lääkärin on rekisteröitävä annetun valmisteen nimi ja eränumero selkeästi.

Lapset

Cinryzeä ei ole tarkoitettu alle 6-vuotiaille lapsille angioedeemakohtausten tavanomaiseen ehkäisyyn.

Muut lääkevalmisteet ja Cinryze

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Tietoja Cinryzen käytön turvallisuudesta raskauden ja imettämisen aikana on rajoitetusti. Lääkärisi keskustelee kanssasi tämän lääkkeen käyttöön liittyvistä riskeistä ja hyödyistä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Cinryze-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Cinryze sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 11,5 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 0,5 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuisille.

3. Miten Cinryzeä käytetään

Hoidon aloittaa ja sitä valvoo lääkäri, joka on perehtynyt perinnöllistä angioedeemaa (HAE) sairastavien potilaiden hoitoon.

Lääkäri tai sairaanhoitaja voi valmistaa ja antaa sinulle Cinryze-injektion. Jos lääkäri katsoo, että voit itse antaa lääkkeen itsellesi, lääkäri tai sairaanhoitaja opettaa sinulle tai omaisellesi, kuinka Cinryze valmistetaan ja pistetään. Lääkäri myös tarkistaa säännöllisesti, että sinä, omaisesi tai huoltaja valmistatte ja annatte lääkkeen oikein.

Suosittelut Cinryze-annos aikuisille, nuorille, lapsille, iäkkäille ja munuaisten tai maksan vajaatoimintaa sairastaville potilailla on seuraava:

Käyttö aikuisille ja (vähintään 12-vuotiaille) nuorille

Turvotuskohtausten hoito

- 1000 IU:n annos (kaksi injektio-pulloa) Cinryzeä tulee pistää turvotuskohtauksen ensimmäisen merkin ilmaantuessa.
- Toinen 1000 IU:n injektio voidaan antaa, jos oireesi eivät lieviy 60 minuutin kuluttua.
- Jos saat vakavan kohtauksen, erityisesti sellaisen, johon liittyy kurkunpään turvotusta, tai jos hoidon aloittaminen viivästyy, toinen 1000 IU:n annos voidaan antaa aikaisemmin kuin 60 minuutin kuluttua ensimmäisestä annosta, kliinisestä vasteestasi riippuen.
- Cinryze tulee pistää laskimoon.

Turvotuskohtausten tavanomainen ehkäisy

- 1000 IU:n annos (kaksi injektio-pulloa) Cinryzeä tulee pistää 3 - 4 vuorokauden välein turvotuskohtausten tavanomaiseen ehkäisyyn.
- Lääkärisi voi muuttaa annostusväliä Cinryzen sinulla aikaansaaman vasteen mukaan.
- Cinryze tulee pistää laskimoon.

Turvotuskohtausten ehkäisy ennen kirurgista toimenpidettä

- 1000 IU:n annos (kaksi injektio-pulloa) Cinryzeä tulee pistää korkeintaan 24 tuntia ennen lääketieteellistä, hammas- tai kirurgista toimenpidettä.
- Cinryze tulee pistää laskimoon.

Käyttö lapsille

Angioedeemakohtausten hoito	Angioedeemakohtausten ehkäisy ennen toimenpiteitä	Angioedeemakohtausten tavanomainen ehkäisy
<p><u>2 – 11-vuotiaat, >25 kg:</u> Yksi 1000 IU:n annos (kaksi injektiopulloa) Cinryzeä injisoidaan, kun akuutin kohtauksen alkamisesta näkyy ensimmäinen merkki.</p> <p>Toinen 1000 IU:n injektio voidaan antaa, jos potilas ei ole saanut riittävää vastetta 60 minuutin kuluttua.</p>	<p><u>2 – 11 -vuotiaat, >25 kg:</u> Yksi 1000 IU:n annos (kaksi injektiopulloa) Cinryzeä injisoidaan enintään 24 tunnin kuluessa ennen lääketieteellistä, hammaslääketieteellistä tai kirurgista toimenpidettä.</p> <p><u>2 – 11 -vuotiaat, 10-25 kg:</u> Yksi 500 IU:n annos (yksi injektiopullo) Cinryzeä injisoidaan enintään 24 tunnin kuluessa ennen lääketieteellistä, hammaslääketieteellistä tai kirurgista toimenpidettä.</p>	<p><u>6 – 11 -vuotiaat:</u> Yksi 500 IU:n annos (yksi injektiopullo) Cinryzeä injisoidaan 3 tai 4 vuorokauden välein angioedeemakohtausten tavanomaiseen ehkäisyyn.</p> <p>Lääkäri saattaa säätää annostusväliä sinulla Cinryzellä saatavan vasteen mukaan.</p>

Käyttökuntoon saattaminen ja antotapa

Cinryze annetaan injektiona laskimoon (laskimonsisäisesti), ja tämän tekee tavallisesti lääkäri tai sairaanhoitaja. Sinä tai omaishoitajasi voitte ehkä myös pistää Cinryzen itse, mutta vasta kun olette saaneet siihen riittävän opastuksen. Jos pistät Cinryzen itse, tee se juuri siten kuin lääkäri on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Jos lääkäri päättää, että tällainen kotihoito sopii sinulle, hän antaa sinulle yksityiskohtaiset ohjeet. Sinun on pidettävä päiväkirjaa, johon kirjataan jokainen kotona annettu hoito, ja päiväkirja on otettava mukaan jokaiselle lääkäriä käynnille. Sinun/omaishoitajasi injektiotapa tarkistetaan säännöllisesti, jotta varmistetaan, että annostelu tapahtuu oikein.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Näihin voivat kuulua allergisen tyyppiset reaktiot.

Kerro **heti** lääkäriillesi, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista oireista tämän lääkevalmisteen käyttämisen jälkeen. Vaikka oireet ovat harvinaisia, ne voivat olla vakavia.

Äkillinen hengityksen pihinä, hengitysvaikeus, silmäluomien, kasvojen tai huulten turvotus, ihottuma tai kutina (erityisesti jos se koskee koko kehoa).

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):
päänsärky, pahoinvointi.

Yleiset häirtavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä): yliherkkyys, heitehuimaus, oksentelu, ihottuma, kutina tai punaisuus, ihottuma tai kipu injektioaikassa, kuume.

Melko harvinaiset häirtavaikutukset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta): korkea veren sokeri, verihyytymä, kivuliaat verisuonet, kuumat aallot, yskä, vatsakipu, ripuli, ihon hilseily, nivelten turvotus ja kipu, lihaskipu ja epämiellyttävät tuntemukset rinnassa.

Lapsilla ja nuorilla esiintyvien häirtavaikutusten odotetaan olevan samankaltaisia kuin aikuisilla.

Häirtavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset häirtavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia häirtavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa häirtavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla häirtavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Cinryzen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja injektioapulloissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP" tai "Käyt. viim.") jälkeen.

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen Cinryze-liuos on käytettävä välittömästi.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Cinryze sisältää

Vaikuttava aine on verenluovuttajien plasmasta valmistettu C1-inhibiittori. Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo sisältää 500 IU C1-inhibiittoria. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 500 IU (ihmisen) C1-inhibiittoria 5 ml:aa kohden, joka vastaa 100 IU/ml:n pitoisuutta. Kaksi injektiopulloa käyttökuntoon saatettua Cinryzeä sisältää 1000 IU (ihmisen) C1-inhibiittoria 10 ml:aa kohden, joka vastaa 100 IU/ml:n pitoisuutta.

Käyttökuntoon saatetun liuoksen sisältämän proteiinin kokonaismäärä on 15 ± 5 mg/ml.

Yksi kansainvälinen yksikkö (IU) vastaa C1-inhibiittorimäärää 1 ml:ssa ihmisen normaalia plasmaa.

Muut aineet ovat natriumkloridi, sakkaroosi, natriumsitraatti, L-valiini, L-alaniini ja L-treoniini (ks. kohta 2).

Liuotin: Vesi injektioita varten

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Injektiokuiva-aine ja liuotin, liuosta varten.

Cinryze on injektiopullossa toimitettava valkoinen jauhe.

Injektioita varten tarkoitettuun veteen liuottamisen jälkeen liuos on kirkas ja väritön tai hieman sinertävä.

Yhden pakkauksen sisältö:

2 injektiopulloa, joissa kummassakin Cinryze 500 IU injektiokuiva-ainetta liuosta varten
2 injektiopulloa, joissa vettä injektiota varten (5 ml/pullo)
2 suodatinannosteluvälinettä
kaksi 10 ml:n kertakäyttöruiskua
2 injektiokanyyli-/letku -yhdistelmää
2 suojapeitettä

Käytä ainoastaan (pakkauksessa toimitettavaa) silikonitonta ruiskua valmisteen antamiseen.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta
Sposti: medinfoEMEA@takeda.com
Puh: +800 66838470

Valmistaja

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Itävalta

Shire International Licensing B.V.
Mercuriusplein 11
2132 HA Hoofddorp
Alankomaat

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Muut tiedonlähteet

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

Cinryzen valmistaminen ja antaminen

Valmistus ja valmisteen annostelu sekä annosteluvälineiden ja kanyylien käsittely on tehtävä varoen.

Käytä joko Cinryzen mukana tulevaa suodatinannosteluvälinettä tai kaupallisesti saatavissa olevaa kaksoiskanyyliä.

Käytä ainoastaan (pakkauksessa toimitettavaa) silikonitonta ruiskua valmisteen antamiseen.

Valmistaminen ja käsittely

Cinryze on tarkoitettu annettavaksi laskimoon sen jälkeen kun se on sekoitettu injektioihin tarkoitettuun veteen.

Cinryze-injektiopullo on vain kertakäyttöön.

Käyttökuntoon saattaminen

Yhden 500 IU:n annoksen valmistaminen: Yksi kuiva-ainetta sisältävä injektioipullo, 1 liuotinta sisältävä injektioipullo, 1 suodatinannosteluväline, 1 x 10 ml:n kertakäyttöruisku, 1 injektioipulloletku –yhdistelmä ja 1 suojapeite. Säilytä jäljelle jäävät injektioipullot ja antovälineet seuraavaa annosta varten.

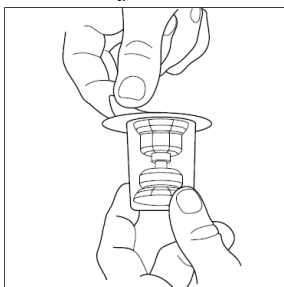
Yhden 1000 IU:n annoksen valmistaminen: Kaksi injektioipullosisältävää kuiva-ainetta, 2 injektioipullosisältävää liuotinta, 2 suodatinannosteluvälinettä, 1 x 10 ml:n kertakäyttöruisku, 1 injektioipulloletku –yhdistelmä ja 1 suojapeite.

Kumpikin lääkevalmistetta sisältävä injektioipullo saatetaan käyttökuntoon lisäämällä siihen 5 ml vettä injektioita varten.

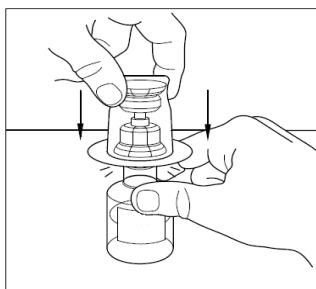
Yksi injektioipullo käyttökuntoon saatettua Cinryzeä vastaa yhtä 500 IU:n annosta. Saata siksi käyttökuntoon vain yksi injektioipullo Cinryzeä yhtä 500 IU:n annosta kohden.

Kaksi käyttökuntoon saatettua Cinryze-injektioipullosisältävää vastaa 1000 IU:n annosta. Siten kaksi injektioipullosisältävää yhdistetään yhdeksi 1000 IU:n annokseksi.

1. Työskentele pakkauksen mukana toimitettavan suojapeitteen päällä ja pese kädet ennen seuraavia toimenpiteitä.
2. Valmistamistoimien aikana tulee noudattaa aseptista menetelmää.
3. Huolehdi siitä, että kuiva-ainetta sisältävä injektioipullo ja liuotinta sisältävä injektioipullo ovat huoneenlämpöisiä (15°C - 25°C).
4. Avaa kuiva-ainetta sisältävän injektioipullon etiketti vetämällä ylösalaisin olevalla kolmiolla merkittyä perforoitua liuskaa.
5. Poista muovitulpat kuiva-ainepullostasta ja liuotinpullostasta.
6. Puhdista tulpat desinfiointipyhkeellä ja anna niiden kuivua ennen käyttöä.
7. Poista suojus annosteluvälinepakkauksen päältä. Älä poista välinettä pakkauksesta.



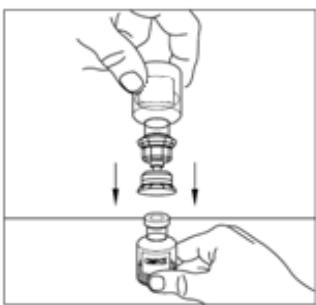
8. Huom.: annosteluväline on kiinnitettävä liuotinpulloon ennen kuin se kiinnitetään kuiva-ainepulloon niin, että injektiopullossa oleva tyhjiö säilyy ennallaan. Aseta liuotinpullo tasaiselle pinnalle ja työnnä annosteluvälineen sininen pää liuotinpulloon, työntäen alaspäin kunnes piikki lävistää liuotinpullon tulpan keskeltä ja väline napsahtaa paikoilleen. Annosteluvälineen tulee olla pystysuorassa asennossa ennen pistämistä tulpan sulkimen läpi.



9. Poista annosteluvälineen muovipakkaus ja hävitä se. Varo koskemasta annosteluvälineen paljaaseen päähän.



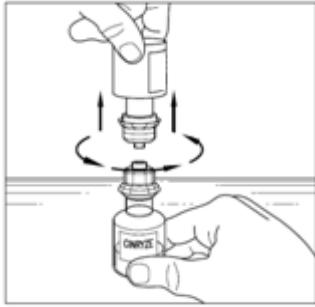
10. Aseta kuiva-ainepullo tasaiselle pinnalle. Kallista annosteluvälinettä ja liuotinpulloa, joka sisältää injektioihin käytettävää vettä, ja työnnä annosteluvälineen paljas pää kuiva-ainepulloon, työntäen sisään kunnes kärki lävistää kumitulpan ja annosteluväline napsahtaa paikoilleen. Annosteluvälineen tulee olla pystysuorassa asennossa ennen kuiva-ainepullon tulpan lävistämistä. Kuiva-ainepullon sisältämä tyhjiö imee liuottimen sisään pulloon. Jos pullossa ei ole tyhjiötä, älä käytä valmistetta.



11. Kääntele kuiva-ainepulloa varovasti kunnes kaikki kuiva-aine on liuennut. Älä ravistele kuiva-ainepulloa. Tarkista, että kaikki kuiva-aine on täysin liuennut.



12. Irrota liuotinpullo kiertämällä sitä vastapäivään. Älä poista annosteluvälineen vapaata päätä kuiva-ainepullost.

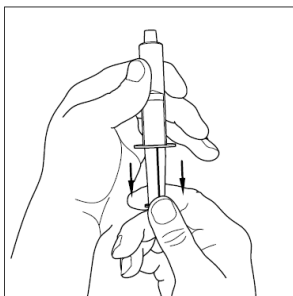


Yksi injektiopullo käyttökuntoon saatettua Cinryzeä sisältää 500 IU C1-inhibiittoria 5 ml:ssa, jolloin pitoisuudeksi saadaan 100 IU/ml. Jatka antotoimenpiteeseen, jos potilaille annetaan 500 IU:n annos.

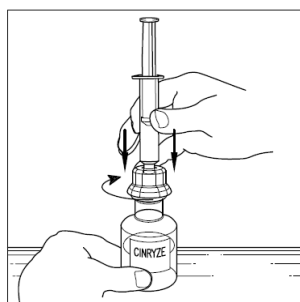
Yhtä annosta (1000 IU/10 ml) varten tulee valmistaa kaksi Cinryze-pulloa, jotka sisältävät kuiva-ainetta. Yllä olevien ohjeiden vaiheet 1 - 12 on sen vuoksi toistettava käyttämällä lisäpakkausta, joka sisältää annosteluvälineen toisen kuiva-ainepullon käyttökuntoon saattamista varten. Älä käytä annosteluvälinettä uudelleen. Kun kaksi injektiopulloa on saatettu käyttökuntoon, jatka 1000 IU:n annoksen antotoimenpiteeseen.

500 IU:n annoksen antotoimenpiteet

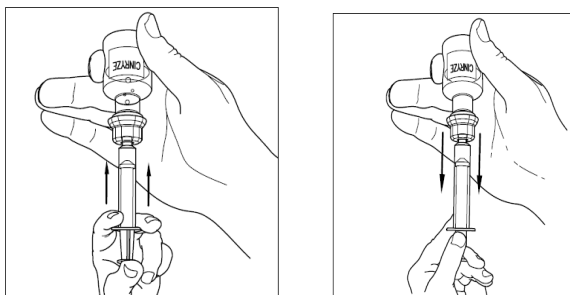
1. Annon aikana on noudatettava aseptista menetelmää.
2. Valmistamisen jälkeen Cinryze-liuokset ovat värittömiä tai sinertäviä ja kirkkaita. Älä käytä valmistetta, jos liuokset ovat sameita tai värjäytyneitä.
3. Vedä steriilin 10 ml:n kertakäyttöruiskun mäntää taakse päin ja päästä ruiskuun noin 5 ml ilmaa.



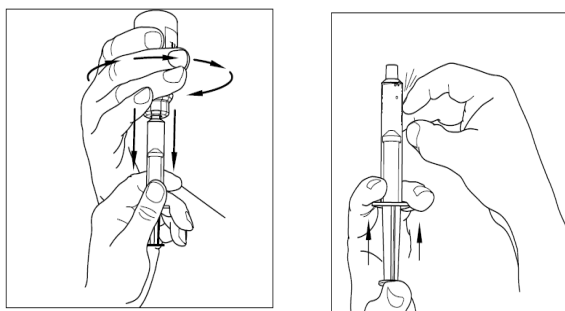
4. Kiinnitä ruisku annosteluvälineen kirkkaan pään päälle kiertämällä sitä myötäpäivään.



5. Käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin ja injisoi ilmaa liuokseen ja vedä käyttökuuntoon saatettu Cinryze-liuos sen jälkeen hitaasti ruiskuun.



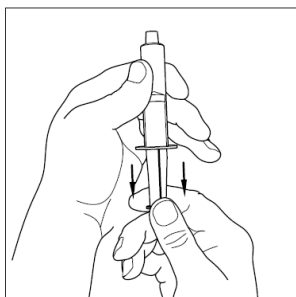
6. Irrota ruisku injektiopullosta kiertämällä sitä vastapäivään ja vapauttamalla se annosteluvälineen kirkkaasta päästä.



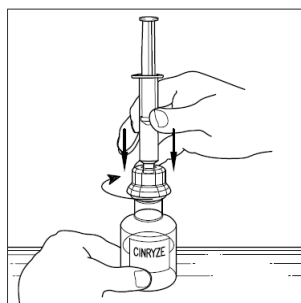
7. Tarkista käyttökuuntoon saatettu Cinryze-liuos ennen antoa ettei siinä ole hiukkasia. Älä käytä sitä, jos siinä näkyy hiukkasia.
8. Kiinnitä injektiokanyyli/letku-yhdistelmä Cinryze-liuoksen sisältävään ruiskuun ja injisoi potilaan laskimoon. Anna 500 IU (valmistettuna 5 ml:aan injektioihin käytettävää vettä) Cinryzeä laskimonsisäisenä injektiona 1 ml:n minuuttinopeudella 5 minuutin kuluessa.

1000 IU:n annoksen antotoimenpiteet

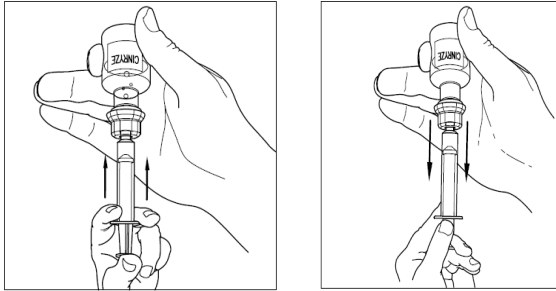
1. Annon aikana on noudatettava aseptista menetelmää.
2. Valmistamisen jälkeen Cinryze-liuokset ovat värittömiä tai sinertäviä ja kirkkaita. Älä käytä valmistetta, jos liuokset ovat sameita tai värjäytyneitä.
3. Vedä steriilin 10 ml:n kertakäyttöruiskun mäntää taakse päin ja päästä ruiskuun noin 5 ml ilmaa.



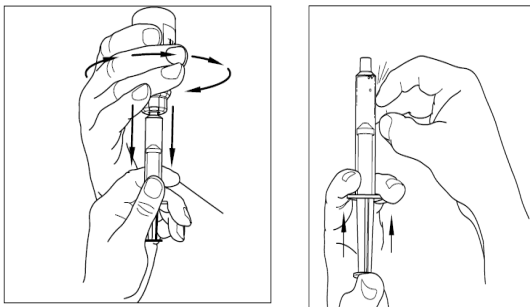
4. Kiinnitä ruisku annosteluvälineen kirkkaan pään päälle kiertämällä sitä myötäpäivään.



5. Käännä injektiopullo varovasti ylösalaisin ja injisoi ilmaa liuokseen ja vedä käyttökuntoon saatettu Cinryze-liuos sen jälkeen hitaasti ruiskuun.



6. Irrota ruisku injektiopullosta kiertämällä sitä vastapäivään ja vapauttamalla se annosteluvälineen kirkaasta päästä.



7. Käytä samaa ruiskua ja toista vaiheet 3 - 6 toisella käyttökuntoon saatetulla Cinryze-injektiopullolla yhden täyden 10 ml:n annoksen valmistamiseksi.
8. Tarkista käyttökuntoon saatettu Cinryze-liuos ennen antoa ettei siinä ole hiukkasia. Älä käytä sitä, jos siinä näkyy hiukkasia.
9. Kiinnitä injektiokanyyli/letku-yhdistelmä Cinryze-liuoksen sisältävään ruiskuun ja injisoi potilaan laskimoon. Anna 1000 IU (valmistettuna 10 ml:aan injektioihin käytettävää vettä) Cinryzeä laskimonsisäisenä injektiona 1 ml:n minuuttinopeudella 10 minuutin kuluessa.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.