

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cinryze 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass med pulver til engangsbruk inneholder 500 internasjonale enheter (IE) C1-hemmer (human) fremstilt av humant plasma fra blodgivere.

Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass 500 IE C1-hemmer (human) per 5 ml, tilsvarende en konsentrasjon på 100 IE/ml. Én IE tilsvarer den mengden av C1-hemmer som finnes i 1 ml normalt humant plasma.

Totalt proteininnhold i rekonstituert oppløsning er 15 ± 5 mg/ml.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hvert hetteglass med Cinryze inneholder ca. 11,5 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning.

Hvitt pulver.

Væsken er en klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling og forebygging av angioødem før medisinske prosedyrer hos voksne, ungdom og barn (2 år og eldre) med arvet angioødem (HAE).

Rutinemessig forebygging av angioødem hos voksne, ungdom og barn (6 år og eldre) med alvorlige og tilbakevendende anfall av arvet angioødem (HAE), som ikke tåler eller ikke beskyttes tilstrekkelig med oral forebyggende behandling, eller pasienter som ikke ivretas tilfredsstillende med gjentatt akuttbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Cinryze-behandling bør startes opp under overvåking av en lege med erfaring i behandling av pasienter med arvet angioødem (HAE).

Dosering

Voksne

Behandling av angioødem

- 1000 IE Cinryze ved første tegn på angioødem.

- En ny dose på 1000 IE kan gis hvis pasienten ikke har respondert tilfredsstillende innen 60 minutter.
- Hos pasienter som får anfall som omfatter strupehodet, eller hvis behandlingsstart blir forsinket, kan andre dose gis før det er gått 60 minutter.

Rutinemessig forebygging av angioødem

- 1000 IE Cinryze hver 3. eller 4. dag er anbefalt startdose ved rutinemessig forebygging av angioødem. Det kan være nødvendig å justere doseringsintervallet basert på individuell respons. Fortsatt behov for fast profylakse med Cinryze bør vurderes regelmessig.

Forebygging av angioødem før medisinske prosedyrer

- 1000 IE Cinryze innenfor 24 timer før en medisinsk, dental eller kirurgisk prosedyre.

Pediatrik populasjon

Ungdom

Ved behandling, rutinemessig forebygging og forebygging før medisinske prosedyrer hos ungdom i alderen 12 til 17 år er dosen den samme som hos voksne.

Barn

Sikkerhet og effekt av Cinryze hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Data som støtter doseanbefalinger hos barn under 6 år, er svært begrenset. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Behandling av angioødem	Forebygging av angioødem før medisinske prosedyrer	Rutinemessig forebygging av angioødem
<p><u>2 til 11 år, >25 kg:</u> 1000 IE Cinryze ved første tegn på et akutt anfall.</p> <p>En ny dose på 1000 IE kan gis hvis pasienten ikke har respondert tilfredsstillende innen 60 minutter.</p> <p><u>2 til 11 år, 10–25 kg:</u> 500 IE Cinryze ved første tegn på et akutt anfall.</p> <p>En ny dose på 500 IE kan gis hvis pasienten ikke har respondert tilfredsstillende innen 60 minutter.</p>	<p><u>2 til 11 år, >25 kg:</u> 1000 IE Cinryze innenfor 24 timer før en medisinsk, dental eller kirurgisk prosedyre.</p> <p><u>2 til 11 år, 10–25 kg:</u> 500 IE Cinryze innenfor 24 timer før en medisinsk, dental eller kirurgisk prosedyre.</p>	<p><u>6 til 11 år:</u> 500 IE Cinryze hver 3. eller 4. dag er anbefalt startdose ved rutinemessig forebygging av angioødem. Det kan være nødvendig å justere doseringsintervallet og dosen basert på individuell respons. Fortsatt behov for fast profylakse med Cinryze bør vurderes regelmessig.</p>

Eldre pasienter

Det er ikke utført spesifikke undersøkelser. Ved behandling, rutinemessig forebygging og forebygging før medisinske prosedyrer hos eldre pasienter over 65 år er dosen den samme som hos voksne.

Pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon

Det er ikke utført spesifikke undersøkelser. Ved behandling, rutinemessig forebygging og forebygging før medisinske prosedyrer hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon er dosen den samme som hos voksne.

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Rekonstituert legemiddel skal administreres ved intravenøs injeksjon med en hastighet på 1 ml per minutt.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Trombotiske komplikasjoner

Trombotiske komplikasjoner er rapportert hos nyfødte og spedbarn som gjennomgikk bypassprosedyrer i hjertet mens de fikk høyere doser enn godkjent av et annet C1-hemmerpreparat (inntil 500 enheter^(*)/kg) til forebygging av kapillærlekkasjesyndrom. Basert på en dyrestudie er det en potensiell trombogen grense ved doser over 200 enheter^(*)/kg. Pasienter med kjente risikofaktorer for trombotiske komplikasjoner (inkludert inneliggende katetre) bør overvåkes nøye.

(*) [Historisk tildelte styrkeverdier var i forhold til en intern referansestandard, hvor 1 enhet (E) er lik den gjennomsnittlige mengden av C1-hemmer som finnes i 1 ml normalt humant plasma.] Det har nå blitt implementert en internasjonal referansestandard (IE), hvor IE også er definert som den mengden av C1-hemmer som finnes i 1 ml normalt humant plasma.

Overførbare agens

Standardtiltak for å hindre infeksjoner som skyldes bruk av legemidler fremstilt av humant blod eller plasma, omfatter utvelgelse av blodgivere, testing av hver tapping og hver plasmapool for spesifikke infeksjonsmarkører, samt bruk av effektive metoder som inaktiverer/fjerner virus i produksjonsprosessen. Til tross for dette kan ikke overføring av smittestoffer utelukkes fullstendig ved bruk av legemidler framstilt av humant blod eller plasma. Dette gjelder også ukjente virus og virus under utvikling, samt andre patogener.

Tiltakene som iverksettes anses å være effektive for virus med proteinkappe som HIV, HBV og HCV og virus uten proteinkappe som HAV og parvovirus B19.

Passende vaksinasjon (hepatitt A og B) bør generelt vurderes for pasienter som regelmessig/gjentatte ganger får et C1-hemmerpreparat som er framstilt fra humant plasma.

Det anbefales sterkt at navn og batchnummer på preparatet registreres hver gang Cinryze gis til en pasient for å kunne knytte pasienten til preparatbatchen.

Overfølsomhet

Som med alle biologiske preparater kan det oppstå overfølsomhetsreaksjoner.

Overfølsomhetsreaksjoner kan gi symptomer tilsvarende angioødem. Pasienter bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhetsreaksjoner, inkludert elveblest, generalisert urticaria, tetthet i brystet, piping i brystet, hypotensjon og anafylaksi. Hvis disse symptomene oppstår etter administrasjon, bør legen varsles. Ved anafylaktiske reaksjoner eller sjokk bør det gis medisinsk akuttbehandling.

Hjemmebehandling og egenadministrasjon

Det er begrensede data på bruk av dette legemidlet ved hjemme- eller egenadministrasjon. Mulig risiko forbundet med hjemmebehandling er relatert til selve administreringen samt håndtering av bivirkninger, spesielt overfølsomhet. Behandlende lege bør avgjøre om den enkelte pasient skal foreta hjemmebehandling og sørge for at det gis relevant opplæring og at bruken sjekkes regelmessig.

Pediatrik populasjon

Trombotiske komplikasjoner er rapportert hos nyfødte og spedbarn som gjennomgikk bypassprosedyrer i hjertet mens de fikk høyere doser enn godkjent av et annet C1-hemmerpreparat (inntil 500 enheter^(*)/kg) til forebygging av kapillærlekkasjesyndrom.

Natrium

Hvert hetteglass med Cinryze inneholder ca. 11,5 mg natrium. Må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data på bruk hos et begrenset antall gravide kvinner indikerer ingen skadelige effekter av C1-hemmer på svangerskapsforløpet eller på helsen til fosteret/det nyfødte barnet. Ingen andre relevante epidemiologiske data er tilgjengelige i dag. Det er ikke sett maternale eller embryoføtale effekter av behandling i reproduksjonsstudier med rotte ved et dosenivå inntil 28 ganger anbefalt human dose (1000 IE) basert på en gjennomsnittsvekt hos voksne på 70 kg. Risikoen for mennesker er ukjent.

Cinryze bør derfor kun gis til gravide kvinner hvis klart indisert.

Amming

Det er ukjent om C1-hemmer blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Cinryze skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ikke utført spesifikke studier av fertilitet, tidlig embryo- og postnatal utvikling eller karsinogenitetsstudier (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Basert på tilgjengelige kliniske data har Cinryze liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De svært vanlige bivirkningene sett etter Cinryze-infusjon i kliniske studier er hodepine og kvalme.

Bivirkningstabell

Bivirkningsfrekvensene ble anslått ut fra to pivotale placebokontrollerte studier og to åpne studier med 251 unike forsøkspersoner. Kun frekvenser basert på rapporteringsgrader fra kliniske forsøk er brukt til å angifrekvenskategori.

Bivirkninger ved behandling med Cinryze er gruppert etter MedDRA organklassesystem og absolutt frekvens i tabell 1. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 1. Bivirkninger rapportert i kliniske studier og etter markedsføringen

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige	Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Hyperglykemi
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
Karsykdommer	Mindre vanlige	Venetrombose, flebitt, venøs svie, hetetokter
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Mindre vanlige	Hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme
	Vanlige	Oppkast
	Mindre vanlige	Diaré, abdominalsmerter
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, erytem, kløe
	Mindre vanlige	Kontaktdermatitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Leddhevelse, artralgi, myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Utslett/erytem på injeksjonsstedet, smerte på infusjonsstedet, feber
	Mindre vanlige	Ubehag i brystkassen

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Blant rapportene om venetrombose var den vanligste underliggende risikofaktoren et inneliggende kateter.

Lokale reaksjoner på injeksjonsstedet var mindre vanlige. I kliniske studier forekom lokale reaksjoner (beskrevet som smerte, blåmerker eller utslett på injeksjons/kateterstedet, venøs svie eller flebitt) i forbindelse med ca. 0,2 % av infusjonene.

Pediatrisk populasjon

I kliniske studier ble 61 unike pediatriske forsøkspersoner inkludert og eksponert for over 2500 infusjoner av Cinryze (2–5 år, n=3; 6–11 år, n=32; 12–17 år, n=26). Hos disse barna var hodepine, kvalme, feber og erytem på infusjonsstedet de eneste bivirkningene med Cinryze. Ingen av disse bivirkningene var alvorlige, og ingen medførte seponering av legemidlet. Totalt sett er Cinryzes sikkerhet og tolerabilitet lik hos barn, ungdom og voksne.

For sikkerhet vedrørende overførbare agens, se pkt. 4.4.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.](#)

4.9 Overdosering

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot arvet angioødem, C1-hemmer, plasmaderiverte, ATC-kode: B06AC01.

Virkningsmekanisme

C1-hemmer tilhører serinproteasehemmer- eller serpin-overfamilien av proteiner. Serpiners hovedfunksjon er å regulere serinproteaseaktivitet. C1-hemmer er et enkeltkjedet glykoprotein som finnes i plasma og i moden form består av 478 aminosyrer, med en tilsynelatende molekylvekt på 105 kD.

C1-hemmer hemmer komplementsystemet ved binding til C1r og C1s, to av de aktive enzymsubenhetene i komplementsystemets første komponent (C1) ved klassisk aktivering, samt til mannosebindende lektinrelaterte serinproteaser ved lektinaktivering. Hovedsubstratet til aktivert C1-enzym er C4, og uhemmet C1 medfører reduserte C4-nivåer. C1 er den viktigste hemmeren av kontaktaktivering og regulerer kontaktsystemet og intern koagulasjonsaktivering ved binding til og inaktivering av kallikrein og faktor XIIa. Da disse aktiveringsmåtene bidrar i enzymforsterkningskaskader, kan spontan eller stimulert aktivering av dem, uten C1-hemmer, medføre uhemmet aktivering og hevelse.

Farmakodynamiske effekter

I kliniske studier medførte intravenøs administrasjon av Cinryze signifikant økt systemisk antigennivå og funksjonelt nivå av C1-hemmer innen 1 time etter administrasjon. Administrasjon av C1-hemmer øker serumnivået av C1-hemmer og gjenoppretter midlertidig den naturlige reguleringen av kontakt- og komplementsystemet og det fibrinolytiske systemet, og hemmer dermed hevelse eller hevelsestendens.

Lavt serumnivå av C4 samsvarer ofte med HAE-anfall. Behandling med Cinryze medførte økt C4-nivå etter 12 timer. Det var en statistisk signifikant ($p=0,0017$) forskjell i endring i gjennomsnittlige verdier fra baseline mellom behandlingsgrupper etter 12 timer, som viste sammenheng mellom Cinryze-behandling og økt C4-aktivitet (Cinryze + 2,9 mg/dl versus placebo + 0,1 mg/dl).

Klinisk effekt og sikkerhet

Data fra to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier (LEVP 2005-1/A og LEVP 2005-1/B), data fra to åpne studier (LEVP 2006-1 og LEVP 2006-4) og to pediatrike kliniske studier (0624-203 og 0624-301) viste effekt av Cinryze ved behandling og forebygging av angioødem hos forsøkspersoner med HAE.

Cinryze til behandling av HAE-anfall

I studie LEVP 2005-1/A med randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, parallellgruppedesign, ble 71 forsøkspersoner med akutte HAE-anfall randomisert (36 Cinryze, 35 placebo). Studien viste at behandling med Cinryze innen 4 timer etter at et HAE-anfall startet, medførte mer enn halvert tid til begynnende utvetydig lindring av definerende symptom på HAE-anfall sammenlignet med placebo (median 2 timer med Cinryze vs. >4 timer med placebo, $p=0,048$). Behandling med Cinryze medførte også mer enn halvert tid til komplett opphør av HAE-anfall sammenlignet med placebo (median 12,3 timer vs. 31,6 timer, $p=0,001$). Andelen av forsøkspersoner med begynnende utvetydig lindring av definerende symptom innen 4 timer etter dosering, var 60 % med Cinryze og 42 % med placebo ($p=0,062$). Ingen av de 15 forsøkspersonene som fikk åpen behandling med Cinryze mot HAE-anfall som omfattet strupehodet, trengte intubering.

I den åpne studien LEVP 2006-1 ble 101 forsøkspersoner behandlet for totalt 609 akutte HAE-anfall (median 3 anfall per forsøksperson, spredning: 1–57). Innen 4 timer etter Cinryze-dosering ble det oppnådd utvetydig lindring av definerende symptom ved 87 % av anfallene. Ved 95 % av anfallene ble det observert klinisk lindring og/eller hjemsending av forsøkspersonen innen 4 timer. Hos forsøkspersoner med >1 anfall var andelen av anfall med respons innen 4 timer etter Cinryze-dosering

og tid til respons uavhengig av antall behandlede anfall. Ingen av de 84 separate HAE-anfallene som omfattet strupehodet krevde intubering etter behandling med Cinryze.

Cinryze til rutinemessig forebygging av HAE-anfall

I studie LEVP 2005-1/B med randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, krysset design, kunne 22 forsøkspersoner evalueres for effekt (randomisert og behandlet i begge kryssede perioder). Studien viste at profylakse med Cinryze medførte mer enn halvert antall HAE-anfall sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig 6,3 anfall med Cinryze vs. 12,8 anfall med placebo, $p < 0,0001$). Angioødemfallene var også mindre alvorlige ved profylaktisk Cinryze-behandling i forhold til placebo (gjennomsnittlig alvorlighetsgrad 1,3 vs. 1,9 eller 32 % reduksjon, $p = 0,0008$) og av kortere varighet (gjennomsnittlig 2,1 dager vs. 3,4 dager eller 38 % reduksjon, $p = 0,0004$). Totalt antall dager med hevelse ved profylaktisk Cinryze-behandling var redusert sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig 10,1 dager vs. 29,6 dager eller 66 % reduksjon, $p < 0,0001$). I tillegg krevdes færre åpne Cinryze-infusjoner til behandling av HAE-anfall ved behandling med Cinryze sammenlignet med placebo (gjennomsnittlig 4,7 infusjoner vs. 15,4 infusjoner eller 70 % reduksjon, $p < 0,0001$).

I den åpne studien LEVP 2006-4 fikk 146 forsøkspersoner Cinryze som HAE-profylakse i perioder på 8 dager til ca. 32 måneder (median 8 måneder). Før inklusjon rapporterte forsøkspersonene en median månedlig HAE-anfallsfrekvens på 3,0 (spredning: 0,08–28,0). Ved profylaktisk Cinryze-behandling var denne frekvensen 0,21 (spredning: 0–4,56), og 86 % av forsøkspersonene fikk i gjennomsnitt ≤ 1 anfall per måned. Hos forsøkspersoner som fikk Cinryze-profylakse i minst 1 år holdt den månedlige anfallsfrekvensen per forsøksperson seg konsekvent lav (0,34 anfall per måned) i forhold til frekvens før studien.

Cinryze til forebygging av HAE-anfall før medisinske prosedyrer

Åpen Cinryze-behandling ble gitt inntil 24 timer før totalt 91 medisinske, dentale eller kirurgiske prosedyrer i det kliniske programmet (40 prosedyrer hos barn og 51 prosedyrer hos voksne). Ved 98 % av prosedyrene ble det ikke rapportert noen HAE-anfall innen 72 timer etter Cinryze-dosen.

Pediatrik populasjon

Aldersgruppe 6–11 år:

Behandling:

Studie LEVP 2006-1: Tjueto pediatriske forsøkspersoner ble behandlet for 121 akutte HAE-anfall. Andelen av HAE-anfall hvor det ble oppnådd utvetydig lindring av definerende symptom innen 4 timer etter Cinryze-behandling, var sammenlignbar hos de 22 inkluderte barna (alder: 2–17 år) og voksne, og det ble oppnådd lindring ved henholdsvis 89 % og 86 % av anfallene.

Studie 0624-203: Ni forsøkspersoner (alder: 6–11 år) ble inkludert og fikk en enkeltdose Cinryze: 3 forsøkspersoner (10–25 kg) fikk 500 enheter(*); 3 forsøkspersoner (>25 kg) fikk 1000 enheter(*) og 3 forsøkspersoner (>25 kg) fikk 1500 enheter(*). Alle 9 (100 %) forsøkspersonene oppnådde utvetydig start på lindring av definerende symptom innen 4 timer etter oppstart av Cinryze-behandling. Medianfrekvensen var på 0,5 timer (spredning: 0,25–2,5 timer): 1,25, 0,25 og 0,5 timer for hhv. Cinryze-gruppene på 500 enheter(*), 1000 enheter(*) og 1500 enheter(*). Mediantid til fullstendig lindring av HAE-anfallet for de 9 forsøkspersonene var 13,6 timer (spredning: 1,6–102,3 timer).

Forebygging:

Studie LEVP 2006-4: Før inklusjon rapporterte 23 barn (alder: 3 til 17 år) en median månedlig HAE-anfallsfrekvens på 3,0 (spredning: 0,5–28,0). Mens de fikk Cinryze-profylakse i studien (1000 enheter(*) hver 3. til 7. dag; med unntak av et 3 år gammelt barn som fikk 500 enheter(*) hver 3. til 7. dag), hadde barna i de forskjellige aldersgruppene en median månedlig HAE-anfallsfrekvens på 0,4 (spredning: 0–3,4), og 87 % av barna rapporterte i gjennomsnitt ≤ 1 anfall per måned. Disse resultatene var sammenlignbare med resultatene for voksne.

Studie 0624-301: Seks pediatriske forsøkspersoner (6 til 11 år) ble inkludert og randomisert til dosering to ganger i uken i 12 uker i 2 behandlingssekvenser (500/1000 enheter(*) eller

1000/500 enheter^(*) Cinryze). Begge dosene førte til en tilsvarende reduksjon i anfallsfrekvens og viste kliniske fordelere med hensyn til alvorlighet, varighet og behov for akutt behandling av anfall.

Aldersgruppe <6 år:

For de tre forsøkspersonene som var yngre enn 6 år, ble administrasjon av Cinryze (500 enheter^(*) eller 1000 enheter^(*)) assosiert med økninger i C1 INH-nivåer og klinisk effekt ved akutt behandling og forebygging av anfall. Generell administrasjon av Cinryze var godt tolerert.

I alle studiene medførte bruk av Cinryze økt antigennivå og funksjonelt nivå av C1-hemmer etter infusjon sammenlignet med verdier før infusjon, hos både barn og voksne.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

En randomisert, parallellgruppe, åpen farmakokinetikkstudie med Cinryze ble utført med forsøkspersoner med asymptomatisk HAE. Forsøkspersonene fikk en intravenøs enkeltdose på 1000 enheter^(*) eller en dose på 1000 enheter^(*) etterfulgt av en ny dose på 1000 enheter^(*) etter 60 minutter. Gjennomsnittlige farmakokinetikkparametre for funksjonell C1-hemmer basert på baselinekorrigerte konsentrasjonsdata er presentert i tabell 2.

Tabell 2. Gjennomsnittlige farmakokinetikkparametre for funksjonell C1-hemmer etter administrasjon av Cinryze

Parameter	Enkeltdose (1000 enheter[*])	Dobbel dose (1000 enheter etterfulgt av en ny dose på 1000 enheter etter 60 minutter)
C _{baseline} (E/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (E/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
Baselinekorrigert C _{max} (E/ml)	0,37 ± 0,15 (n=12)	0,51 ± 0,19 (n=12)
t _{max} (timer) [median (spredning)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (E*timer/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
Baselinekorrigert AUC _(0-t) (E*timer/ml)	24,5 ± 19,1 (n=12)	39,1 ± 20,0 (n=12)
Clearance (ml/minutt)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Eliminasjonshalveringstid (timer)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n= antall evaluerte forsøkspersoner.

* Historisk tildelt styrkeverdi uttrykkes i interne enheter (E).

Etter intravenøs administrasjon av en enkeltdose Cinryze til forsøkspersoner med HAE, ble serumkonsentrasjonen av funksjonell C1-hemmer doblet innen 1 til 2 timer. Maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) og areal under serumkonsentrasjon/tid-kurven (AUC) syntes å øke fra enkel til dobbel dose, selv om økningen ikke var doseproporsjonal. Gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for funksjonell C1-hemmer etter administrasjon av Cinryze var 56 timer etter en enkeltdose og 62 timer etter dobbel dose.

Da C1-hemmer er et endogent, humant plasmaprotein, utsettes det ikke for metabolisme via cytokrom P450-isoenzymene, utskillelse eller de farmakokinetiske legemiddelinteraksjonene som mange forbindelser med lav molekylvekt utviser. Forventet utfall av glykoproteinmetabolisme er via nedbrytning til små peptider og individuelle aminosyrer. Cinryzes farmakokinetikk og utskillelse forventes derfor ikke å påvirkes av nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Funksjonell C1-hemmeraktivitet ble målt hos barn i de to åpne studiene (se pkt. 5.1). Gjennomsnittlig økning fra baseline i funksjonell C1-hemmeraktivitet målt 1 time etter dosering hos barn på 2 til <18 år varierte fra 20 % til 88 % i studien LEVP 2006-1 (behandling) og fra 22 % til 46 % i studien

LEVP 2006-4 (forebygging) sammenlignet med henholdsvis 21 % til 66 % og 25 % til 32 % hos voksne. To tilleggsstudier evaluerte plasmanivåer hos barn (6–11 år).

I studien 0624-203 ble C1 INH-antigen i plasma og funksjonell aktivitet hos 9 pasienter innhentet etter en enkeltdose på hhv. 500 enheter^(*), 1000 enheter^(*) eller 1500 enheter^(*) Cinryze som ble satt intravenøst basert på kroppsvekt (se pkt. 5.1). Det ble observert økninger i C1 INH-antigennivåer og funksjonell aktivitet over baselineverdier 1 time og 24 timer etter at dosen ble gitt.

I studie 0624-301 ble C1 INH-antigen i plasma og funksjonell aktivitet målt hos 6 pasienter før dosen ble gitt og 1 time etter IV-administrasjon av to doserivåer Cinryze (500 enheter^(*) og 1000 enheter^(*)) hver 3. eller 4. dag i 12 uker. Begge Cinryze-dosene ga relevante nivåer av C1 INH-antigen i plasma og funksjonell aktivitet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av generell toksisitet og reproduksjonstoksisitet. Ingen gentoksisitetsstudier er utført da det er lite sannsynlig at virkestoffet interagerer direkte med DNA eller annet kromosommateriell. Det er ikke utført studier av fertilitet, tidlig embryo- og postnatal utvikling eller karsinogenitetsstudier da kronisk dosering hos dyr forventes å være forbundet med utvikling av nøytraliserende antistoffer mot det humane proteinet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Pulver:

Natriumklorid

Sukrose

Natriumsitrat

L-valin

L-alanin

L-treonin

Væske:

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

Bruk kun en silikonfri sprøyte (finnes i pakningen) til administrasjon av preparatet.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Etter rekonstituering bør preparatet brukes omgående. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er imidlertid vist i 3 timer ved romtemperatur (15 °C – 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

500 IE C1-hemmer i et fargeløst hetteglass av glass (type I), forseglet med en gummipropp (type I) og en aluminiumsforsegling med plastvippelokk.

5 ml vann til injeksjonsvæsker i et fargeløst hetteglass av glass (type I), lukket med en gummipropp (type I) og en aluminiumsforsegling med plastvippelokk.

Hver pakning inneholder:

To hetteglass med pulver.

To hetteglass med væske.

2 filteroverføringssett, 2 x 10 ml engangssprøyter, 2 venepunktursett og 2 beskyttelsesduker.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hvert sett inneholder materiell til enten én dose på 1000 IE eller to doser på 500 IE.

Rekonstituering og administrasjon av Cinryze

Rekonstituering, preparatadministrasjon og håndtering av administrasjonssett og kanyler må foretas med forsiktighet.

Bruk filteroverføringssettet som leveres sammen med Cinryze eller en kommersielt tilgjengelig toveiskanyle.

Tilberedning og håndtering

Cinryze er tiltenkt intravenøs administrasjon etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker. Hetteglass med Cinryze er kun til engangsbruk.

Rekonstituering

Ett hetteglass med pulver, 1 hetteglass med væske, 1 filteroverføringssett, 1 x 10 ml engangssprøyte, 1 venepunktursett og 1 beskyttelsesduk brukes til å klargjøre én dose på 500 IE.

To hetteglass med pulver, 2 hetteglass med væske, 2 filteroverføringssett, 1 x 10 ml engangssprøyte, 1 venepunktursett og 1 beskyttelsesduk brukes til å klargjøre én dose på 1000 IE.

Hvert hetteglass som inneholder preparat skal rekonstitueres med 5 ml vann til injeksjonsvæsker.

Ett hetteglass med rekonstituert Cinryze tilsvarer én dose på 500 IE.

To hetteglass med rekonstituert Cinryze tilsvarer én dose på 1000 IE. Derfor brukes to hetteglass til én dose på 1000 IE.

1. Arbeid på den medfølgende duken, og vask hendene før følgende prosedyrer.
2. Det bør brukes aseptisk teknikk ved rekonstituering.
3. Sørg for at hetteglasset med pulver og hetteglasset med væske har romtemperatur (15 °C - 25 °C).
4. Løsne etiketten på hetteglasset med pulver ved å rive ned den perforerte stripen som markert med den opp ned trekanten.
5. Fjern plastlokkene fra hetteglassene med pulver og væske.
6. Vask proppene med et desinfeksjonstørk og la dem tørke før bruk.
7. Fjern det beskyttende dekslet på toppen av pakningen med overføringssettet. Ikke ta settet ut av pakningen.
8. Merk: overføringssettet skal festes til hetteglasset med væske før det festes til hetteglasset med pulver, slik at vakuemet i hetteglasset med pulver ikke tapes. Sett hetteglasset med væske på en jevn flate og før den blå enden av overføringssettet inn i hetteglasset med væske ved å presse

- ned til spissen går gjennom midten av proppen i hetteglasset og settet kommer på plass. Overføringssettet skal holdes loddrett før penetrasjon av proppen.
9. Fjern plastpakningen fra overføringssettet og kast den. Sørg for å ikke berøre den eksponerte enden av overføringssettet.
 10. Sett hetteglasset med pulver på en jevn flate. Snu overføringssettet og hetteglasset med vann til injeksjonsvæsker, og før den klare enden av overføringssettet inn i hetteglasset med pulver, ved å presse ned til spissen går gjennom gummiproppen og overføringssettet kommer på plass. Overføringssettet skal holdes loddrett før penetrasjon av proppen i hetteglasset med pulver. Vakuemet i hetteglasset med pulver vil trekke inn væsken. Hvis det ikke er vakuum i hetteglasset, skal preparatet ikke brukes.
 11. Sving hetteglasset med pulver forsiktig til alt pulver er oppløst. Ikke ryst hetteglasset med pulver. Sjekk at alt pulver er helt oppløst.
 12. Koble fra hetteglasset med væske ved å vri det mot klokken. La den klare enden av overføringssettet være tilkoblet hetteglasset med pulver.

Ett hetteglass med rekonstituert Cinryze inneholder 500 IE C1-hemmer i 5 ml, som gir en konsentrasjon på 100 IE/ml. Gå videre til administrasjonsmåten for pasienter som får *en dose på 500 IE*.

To hetteglass med Cinryze-pulver skal rekonstitueres til én dose (1000 IE/10 ml). Gjenta derfor trinn 1 til 12 over med en ny pakning med overføringssett for å rekonstituere det andre hetteglasset med pulver. Overføringssettet skal ikke brukes flere ganger. Gå videre til administrasjonsmåten for *en dose på 1000 IE* så snart de to hetteglassene er rekonstituert.

Administrasjonsmåte for en dose på 500 IE

1. Det bør brukes aseptisk teknikk ved administrasjon.
2. Etter rekonstituering er Cinryze-oppløsningene fargeløse til svakt blå og klare. Bruk ikke preparatet hvis oppløsningene er grumsete eller misfargede.
3. Bruk en steril 10 ml engangssprøyte og trekk opp stemplet slik at det kommer ca. 5 ml luft inn i sprøyten.
4. Fest sprøyten til toppen av den klare enden av overføringssettet ved å vri den med klokken.
5. Snu hetteglasset forsiktig, injiser luften inn i oppløsningen og trekk den rekonstituerte Cinryze-oppløsningen langsomt inn i sprøyten.
6. Løsne sprøyten fra hetteglasset ved å vri mot klokken og frigjøre den fra den klare enden av overføringssettet.
7. Inspiser den rekonstituerte Cinryze-oppløsningen for partikler før administrasjon, og bruk den ikke dersom partikler oppdages.
8. Sett et venepunktursett på sprøyten med Cinryze-oppløsning og injiser intravenøst hos pasienten. Gi 500 IE (rekonstituert i 5 ml vann til injeksjonsvæsker) Cinryze ved intravenøs injeksjon med en hastighet på 1 ml per minutt over 5 minutter.

Administrasjonsmåte for en dose på 1000 IE

1. Det bør brukes aseptisk teknikk ved administrasjon.
2. Etter rekonstituering er Cinryze-oppløsningene fargeløse til svakt blå og klare. Bruk ikke preparatet hvis oppløsningene er grumsete eller misfargede.
3. Bruk en steril 10 ml engangssprøyte og trekk opp stemplet slik at det kommer ca. 5 ml luft inn i sprøyten.
4. Fest sprøyten til toppen av den klare enden av overføringssettet ved å vri den med klokken.
5. Snu hetteglasset forsiktig, injiser luften inn i oppløsningen og trekk den rekonstituerte Cinryze-oppløsningen langsomt inn i sprøyten.
6. Løsne sprøyten fra hetteglasset ved å vri mot klokken og frigjøre den fra den klare enden av overføringssettet.
7. Bruk den samme sprøyten og gjenta trinn 3 til 6 med det andre hetteglasset med rekonstituert Cinryze for å få en full 10 ml dose.
8. Inspiser den rekonstituerte Cinryze-oppløsningen for partikler før administrasjon, og bruk den ikke dersom partikler oppdages.

9. Sett et venepunktursett på sprøyten med Cinryze-oppløsning og injiser intravenøst hos pasienten. Gi 1000 IE (rekonstituert i 10 ml vann til injeksjonsvæsker) Cinryze ved intravenøs injeksjon med en hastighet på 1 ml per minutt over 10 minutter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Shire Services BVBA
Rue Montoyer 47
B - 1000 Brussel
Belgia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/11/688/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. juni 2011

Dato for siste fornyelse: 26. mai 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Sanquin Plasma Products B.V.
Plesmanlaan 125
NL-1066 CX Amsterdam
Nederland

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Shire International Licensing B.V.
Strawinskylaan 481
1077 XX Amsterdam
Nederland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

- **Offisiell batch release**

I henhold til artikkel 114 av direktiv 2001/83/EF vil offisiell batch release utføres av et statlig laboratorium eller et laboratorium utnevnt for dette formålet.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Før markedsføring av legemidlet i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen og nasjonal kompetent myndighet bli enige om opplæringsmateriellets innhold og format.

Innehaver av markedsføringstillatelsen må sørge for at alt helsepersonell som forventes å foreskrive Cinryze mottar en opplæringspakke.

Opplæringspakken bør inneholde følgende:

Preparatomtale og pakningsvedlegg for Cinryze

Opplæringsmateriell for helsepersonell

Opplæringsmateriell for personer som ikke er helsepersonell

Opplæringsmateriell for helsepersonell bør inneholde informasjon om følgende nøkkelementer:

Det er begrensede data på bruk av dette legemidlet ved hjemme- eller egenadministrasjon.

Det er forskrivende leges ansvar å bestemme hvilke pasienter som kan foreta hjemme- eller egenadministrasjon av Cinryze.

Det er forskrivende leges ansvar å gi relevant opplæring til personer som ikke er helsepersonell og som skal administrere behandlingen hjemme, som pasienten ved egenadministrasjon eller et familiemedlem. Regelmessig sjekk av pasients/pårørendes administrering skal foretas for å sikre vedvarende optimal teknikk.

Opplæringen som skal gis, bør omhandle følgende elementer

Oppbevaringsbetingelser

Doser og behandlingsindikasjoner

Tilberedning av en dose Cinryze (500 IE) ved rekonstituering av ett hetteglass

Tilberedning av en dose Cinryze (1000 IE) ved rekonstituering av to hetteglass

Rekonstitueringsmetode for hvert hetteglass

Intravenøs injeksjonsteknikk

Administrasjonsmåte og -hastighet for en dose Cinryze (500 IE)

Administrasjonsmåte og -hastighet for en dose Cinryze (1000 IE)

Instruks om å søke akuttbehandling hos helsepersonell ved mislykket venøs tilgang eller manglende effekt

Instruks for håndtering av mulige bivirkninger

Informasjon om nødvendigheten av å føre en dagbok for å dokumentere hver hjemmebehandling og ta den med til hvert legebesøk. Informasjonen som innhentes bør omfatte:

Behandlingsdato og -tidspunkt

Batchnummer og mottatt dose

Behandlingsindikasjon (akutt anfall eller profylakse)

Behandlingsrespons

Eventuelle bivirkninger

Det er forskrivende leges ansvar å påse at nødvendige ferdigheter er ervervet av personer som ikke er helsepersonell, og at Cinryze kan administreres hjemme på en trygg og effektiv måte.

Det finnes et register til bruk etter markedsføring hvor helsepersonell oppfordres til å registrere pasienter.

Opplæringsmateriell for personer som ikke er helsepersonell, bør inneholde informasjon om følgende nøkkelementer:

Det er begrensede data på bruk av dette legemidlet ved hjemme- eller egenadministrasjon.

Forskrivende lege kan bestemme at det hos noen pasienter kan foretas administrasjon av Cinryze hjemme, av et familiemedlem som ikke er helsepersonell, eller ved egenadministrasjon.

Nødvendige ferdigheter skal erverves av person som ikke er helsepersonell, før Cinryze kan administreres hjemme på en trygg og effektiv måte.

Forskrivende lege vil gi opplæring om følgende elementer:

Oppbevaringsbetingelser

Doser og behandlingsindikasjoner

Tilberedning av en dose Cinryze (500 IE) ved rekonstituering av ett hetteglass

Tilberedning av en dose Cinryze (1000 IE) ved rekonstituering av to hetteglass

Rekonstitueringsmetode for hvert hetteglass

Intravenøs injeksjonsteknikk

Administrasjonsmåte og -hastighet for en dose Cinryze (500 IE)

Administrasjonsmåte og -hastighet for en dose Cinryze (1000 IE)

Instruks om å søke akuttbehandling hos helsepersonell ved mislykket venøs tilgang eller manglende effekt

Instruks for håndtering av mulige bivirkninger

Informasjon om nødvendigheten av å føre en dagbok for å dokumentere hver hjemmebehandling og ta den med til hvert legebesøk. Informasjonen som innhentes bør omfatte:

Behandlingsdato og -tidspunkt

Batchnummer og mottatt dose

Behandlingsindikasjon (akutt anfall eller profylakse)

Behandlingsrespons

Eventuelle bivirkninger

Et skriv med detaljert informasjon om opplæringens nøkkelementer som skal oppbevares hjemme for ytterligere henvisning.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Et register til bruk etter markedsføring skal etableres for å innhente ytterligere informasjon om sikkerhet og bruk av Cinryze i EU. Ytterligere informasjon som skal innhentes er data om legemiddeleksponering, bivirkninger, anfallshyppighet, langtids sikkerhetsdata, bruk hos gravide pasienter inkludert svangerskapsutfall, samt bruk hos den pediatriske populasjonen. Spesiell oppmerksomhet bør rettes mot overvåking av tilfeller av alvorlige anfall og anfall som omfatter strupehodet samt tilfeller hvor behandling startet senere enn 4 timer etter at anfallet startet. Opplysninger om administrert dose, doseringstidspunkt, sikkerhet og effekt bør rapporteres. Data innhentet til dette registeret skal rapporteres til CHMP på samme tidspunkt som PSUR-innsendinger.	PSUR-syklus

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cinryze 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning
C1-hemmer (human)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass 500 IE C1-hemmer (human) per 5 ml, tilsvarende en konsentrasjon på 100 IE/ml. To hetteglass med rekonstituert Cinryze brukes til en enkeltdose.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hetteglass med pulver: natriumklorid, sukrose, natriumsitrat, L-valin, L-alanin, L-treonin
Hetteglass med væske: vann til injeksjonsvæsker

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning

2 hetteglass med pulver,
2 hetteglass med væske
2 filteroverføringssett
2 x 10 ml engangssprøyter
2 venepunktursett
2 beskyttelsesduker

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI

Intravenøs bruk.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Shire Services BVBA
Rue Montoyer 47
B - 1000 Brussel
Belgia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/11/688/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Cinryze

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED CINRYZE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Cinryze 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning
C1-hemmer (human)
i.v.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

500 IE

6. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT TIL HETTEGLASS MED VÆSKE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Væske til Cinryze
vann til injeksjonsvæsker

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

5 ml

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Cinryze 500 IE pulver og væske til injeksjonsvæske, oppløsning C1-hemmer (human)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cinryze er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cinryze
3. Hvordan du bruker Cinryze
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cinryze
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cinryze er og hva det brukes mot

Cinryze inneholder et protein fra mennesker, som kalles "C1-hemmer", som virkestoff.

C1-hemmer er et naturlig forekommende protein som vanligvis finnes i blodet. Hvis du har lite C1-hemmer i blodet eller C1-hemmer som ikke virker som den skal, kan dette medføre hevelsesanfall (kalt angioødem). Symptomer kan omfatte magesmerter og hevelse i:

- hender og føtter
- ansikt, øyelokk, lepper eller tunge
- strupehodet, som kan gjøre det vanskelig å puste
- kjønnsorganer

Hos voksne og barn kan Cinryze øke mengden av C1-hemmer i blodet og hindre (før medisinske eller tannprosedyrer) at disse hevelsesanfallene oppstår eller stoppe hevelsesanfall etter at de har startet. Hos voksne, ungdom og barn (6 år og eldre) kan Cinryze øke mengden av C1-hemmer i blodet og rutinemessig hindre hevelsesanfall i å oppstå.

2. Hva du må vite før du bruker Cinryze

Bruk ikke Cinryze

- Dersom du er allergisk overfor C1-hemmer eller noen av de andre innholdsstoffene i Cinryze (listet opp i avsnitt 6). Det er viktig å informere legen hvis du tror du noen gang har hatt en allergisk reaksjon overfor et av innholdsstoffene i Cinryze.

Advarsler og forsiktighetsregler

- Før du starter behandling med Cinryze er det viktig å informere legen hvis du har, eller har hatt, problemer med blodlevringen (blodpropp). Du vil i så tilfelle bli overvåket nøye.

- Hvis du begynner å få utslett, tetthet i brystet, piping i brystet eller raske hjerteslag etter bruk av Cinryze skal du **omgående** kontakte legen. Se avsnitt 4.
- Når legemidler lages av blod eller plasma fra mennesker, iverksettes visse tiltak for å hindre overføring av infeksjoner til pasienter. Disse omfatter nøye utvelgelse av blod- og plasmagivere for å sikre at mulige infeksjonsbærere utelukkes, og testing av hver enhet med plasma fra én og flere givere for tegn på virus/infeksjoner. Tilvirkerne av disse preparatene bruker også effektive metoder ved håndtering av blod eller plasma som kan inaktivere eller fjerne virus. Til tross for disse tiltakene kan ikke overføring av infeksjoner utelukkes fullstendig ved bruk av legemidler laget av blod eller plasma fra mennesker. Dette gjelder også ukjente virus og virus under utvikling, samt andre infeksjonstyper.

Tiltakene som iverksettes anses å være effektive for virus med proteinkappe som humant immunsviktvirus (HIV), hepatitt B- og hepatitt C-virus, samt hepatitt A-virus og parvovirus B19 uten proteinkappe.

Legen kan anbefale at du vurderer å få vaksinasjon mot hepatitt A og B hvis du regelmessig eller gjentatte ganger får C1-hemmerpreparater laget av plasma fra mennesker.

Det anbefales sterkt at navn og produksjonsnummer på preparatet registreres av sykepleier eller lege hver gang du får en dose med Cinryze for å holde oversikt over produksjonsenhetene som er brukt.

Barn

Cinryze er ikke til bruk hos barn under 6 år til rutinemessig forebygging av angioødem.

Andre legemidler og Cinryze

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar Cinryze dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det foreligger begrenset informasjon om sikkerheten ved bruk av Cinryze under graviditet og amming. Legen vil drøfte risiko og nytte ved bruk av legemidlet med deg.

Kjøring og bruk av maskiner

Cinryze har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Cinryze inneholder natrium

Hvert hetteglass med Cinryze inneholder ca. 11,5 mg natrium. Må tas i betraktning hos personer som er på en kontrollert natriumdiett.

3. Hvordan du bruker Cinryze

Din behandling vil bli startet opp og håndtert under overvåkning av en lege med erfaring i behandling av pasienter med arvet angioødem (HAE).

En lege eller sykepleier kan tilberede og injisere Cinryze for deg. Hvis legen bestemmer at du kan sette injeksjoner selv, kommer legen eller en sykepleier til å gi deg eller et familiemedlem opplæring i tilberedning og injeksjon av Cinryze. Legen kommer til å sjekke tilberednings- og injeksjonsprosessen regelmessig med deg eller et familiemedlem eller omsorgsperson.

Den anbefalte dosen av Cinryze hos voksne, ungdom, barn, eldre og pasienter med nyre- eller leverproblemer er som følger:

Voksne og ungdom (12 år og eldre)

Behandling av hevelsesanfall

- En dose på 1000 IE (to hetteglass) Cinryze skal injiseres ved første tegn på et hevelsesanfall.
- En ny injeksjon på 1000 IE kan gis hvis symptomene ikke bedres innen 60 minutter.
- Hvis du får et kraftig anfall, spesielt hevelse i strupehodet, eller hvis behandlingsstart blir forsinket, kan den andre dosen på 1000 IE gis tidligere enn 60 minutter etter første dose, avhengig av din medisinske respons.
- Cinryze skal injiseres intravenøst (i en vene).

Rutinemessig forebygging av hevelsesanfall

- En dose på 1000 IE (to hetteglass) Cinryze skal injiseres hver 3. eller 4. dag ved rutinemessig forebygging av hevelsesanfall.
- Legen kan justere doseringsintervallet avhengig av din respons på Cinryze.
- Cinryze skal injiseres intravenøst (i en vene).

Forebygging av hevelsesanfall før inngrep

- En dose på 1000 IE (to hetteglass) Cinryze skal injiseres innenfor 24 timer før en medisinsk, tann- eller kirurgisk behandling.
- Cinryze skal injiseres intravenøst (i en vene).

Barn

Behandling av angioødem	Forebygging av angioødem før medisinske prosedyrer	Rutinemessig forebygging av angioødem
<p><u>2 til 11 år, >25 kg:</u> En dose på 1000 IE (to hetteglass) Cinryze skal injiseres ved første tegn på et hevelsesanfall.</p> <p>En ny injeksjon på 1000 IE kan gis hvis symptomene ikke bedres innen 60 minutter.</p> <p><u>2 til 11 år, 10–25 kg:</u> En dose på 500 IE (ett hetteglass) Cinryze skal injiseres ved første tegn på et hevelsesanfall.</p> <p>En ny injeksjon på 500 IE kan gis hvis symptomene ikke bedres innen 60 minutter.</p>	<p><u>2 til 11 år, >25 kg:</u> En dose på 1000 IE (to hetteglass) Cinryze skal injiseres innenfor 24 timer før en medisinsk, dental eller kirurgisk prosedyre.</p> <p><u>2 til 11 år, 10–25 kg:</u> En dose på 500 IE (ett hetteglass) Cinryze skal injiseres innenfor 24 timer før en medisinsk, dental (tann) eller kirurgisk prosedyre.</p>	<p><u>6 til 11 år:</u> En dose på 500 IE (ett hetteglass) Cinryze skal injiseres hver 3. eller 4. dag ved rutinemessig forebygging av hevelsesanfall.</p> <p>Legen kan justere doseringsintervallet avhengig av din respons på Cinryze.</p>

Rekonstituering og tilførselsmåte

Cinryze injiseres vanligvis i en blodåre (intravenøst) av lege eller sykepleier. Du eller din pårørende kan også sette injeksjoner med Cinryze, men ikke før relevant opplæring er gitt. Dersom du injiserer Cinryze selv, bruk det alltid nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege hvis du er usikker. Hvis legen mener at slik hjemmebehandling kan passe for deg, vil han/hun gi deg detaljerte instruksjoner. Det vil bli krevd at du fører en dagbok for å dokumentere hver hjemmebehandling, og at du tar den med deg til alle legebesøk. Regelmessig sjekk av din/din pårørendes injeksjonsteknikk vil bli foretatt for å sikre vedvarende korrekt håndtering.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Cinryze forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Dette kan omfatte allergilignende reaksjoner.

Kontakt lege **omgående** hvis du får noen av følgende symptomer etter bruk av dette legemidlet. De er sjeldne, men symptomene kan være alvorlige.

Plutselig piping i brystet, pustevansker, hevelse i øyelokk, ansikt eller lepper, utslett eller kløe (spesielt hvis det rammer hele kroppen).

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer): hodepine, kvalme.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer): overfølsomhet, svimmelhet, oppkast, utslett, kløe eller rødhet, utslett eller smerte på injeksjonsstedet, feber.

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer): høyt blodsukker, blodpropp, smerter i blodårer, hetetokter, hoste, magesmerter, diaré, hudavskalling, leddhevelse og -smerter, muskelsmerter og ubehag i brystkassen.

Bivirkninger hos barn og ungdom forventes å være de samme som hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cinryze

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke Cinryze etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller hetteglassene etter "Utl.dato/EXP". Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Etter klargjøring (rekonstituering) bør Cinryze-oppløsningen brukes omgående.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cinryze

Virkestoff er C1-hemmer som lages av plasma fra blodgivere. Hvert hetteglass med pulver inneholder 500 IE C1-hemmer. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass 500 IE C1-hemmer (human) per 5 ml, tilsvarende en konsentrasjon på 100 IE/ml. To hetteglass med rekonstituert Cinryze inneholder 1000 IE C1-hemmer (human) per 10 ml, tilsvarende en konsentrasjon på 100 IE/ml.

Totalt proteininnhold i rekonstituert oppløsning er 15 ± 5 mg/ml.

Én internasjonal enhet (IE) tilsvarer den mengden av C1-hemmer som finnes i 1 ml normalt plasma fra mennesker.

Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er:

Hetteglass med pulver: natriumklorid, sukrose, natriumsitrat, L-valin, L-alanin og L-treonin. Se avsnitt 2.

Hetteglass med væske: vann til injeksjonsvæsker

Hvordan Cinryze ser ut og innholdet i pakningen

Cinryze er et hvitt pulver i et hetteglass.

Etter at det er oppløst i vann til injeksjonsvæsker er oppløsningen klar og fargeløs til svakt blå.

Hver pakning med Cinryze inneholder:

2 hetteglass med Cinryze 500 IE pulver til injeksjonsvæske, oppløsning

2 hetteglass med vann til injeksjonsvæsker (5 ml hver)

2 filteroverføringssett

2 x 10 ml engangssprøyter

2 venepunktursett

2 beskyttelsesduker

Bruk kun en silikonfri sprøyte (finnes i pakningen) til administrasjon av preparatet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker:

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Shire Services BVBA

Rue Montoyer 47

B - 1000 Brussel, Belgia

medinfoeuemea@shire.com

Tilvirker

Shire International Licensing B.V.

Strawinskylaan 481

1077 XX Amsterdam

Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Rekonstituering og administrasjon av Cinryze

Rekonstituering, preparatadministrasjon og håndtering av administrasjonssett og kanyler må foretas med forsiktighet.

Bruk filteroverføringssettet som leveres sammen med Cinryze eller en kommersielt tilgjengelig toveiskanyle.

Bruk kun en silikonfri sprøyte (finnes i pakningen) til administrasjon av preparatet.

Tilberedning og håndtering

Cinryze er tiltenkt intravenøs administrasjon (i en vene) etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæsker.

Hetteglass med Cinryze er kun til engangsbruk.

Rekonstituering

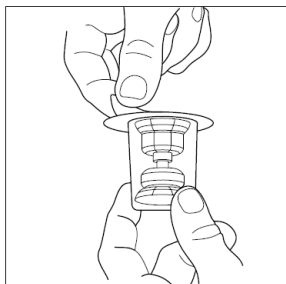
Til en dose på 500 IE: 1 hetteglass med pulver, 1 hetteglass med væske, 1 filteroverføringssett, 1 x 10 ml engangssprøyte, 1 venepunktursett og 1 beskyttelsesduk brukes. Oppbevar resterende hetteglass og administrasjonsutstyr til neste dose.

Til en dose på 1000 IE: 2 hetteglass med pulver, 2 hetteglass med væske, 2 filteroverføringssett, 1 x 10 ml engangssprøyte, 1 venepunktursett og 1 beskyttelsesduk brukes.

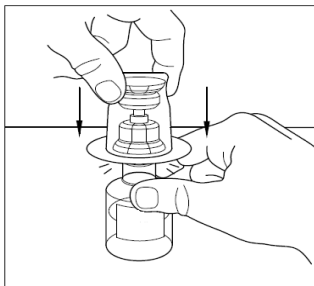
Hvert hetteglass som inneholder preparat skal rekonstitueres med 5 ml vann til injeksjonsvæsker. Ett hetteglass med rekonstituert Cinryze tilsvarer én dose med 500 IE. Derfor skal kun ett hetteglass med Cinryze rekonstitueres for én dose på 500 IE.

To hetteglass med rekonstituert Cinryze tilsvarer én dose med 1000 IE. Derfor skal to hetteglass brukes til én dose på 1000 IE.

1. Arbeid på den medfølgende duken, og vask hendene før følgende prosedyrer.
2. Det bør brukes aseptisk teknikk ved rekonstituering.
3. Sørg for at hetteglasset med pulver og hetteglasset med væske har romtemperatur (15 °C - 25 °C).
4. Løsne etiketten på hetteglasset med pulver ved å rive ned den perforerte stripen som markert med den opp ned trekanten.
5. Fjern plastlokkene fra hetteglassene med pulver og væske.
6. Vask proppene med et desinfeksjonstørk og la dem tørke før bruk.
7. Fjern det beskyttende dekslet på toppen av pakningen med overføringssettet. Ikke ta settet ut av pakningen.



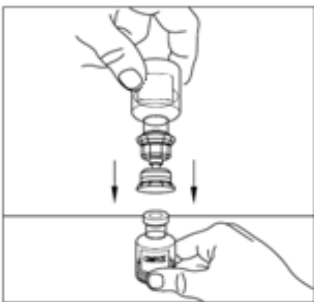
8. Merk: overføringssettet skal festes til hetteglasset med væske før det festes til hetteglasset med pulver, slik at vakuemet i hetteglasset med pulver ikke tapes. Sett hetteglasset med væske på en jevn flate og før den blå enden av overføringssettet inn i hetteglasset med væske ved å presse ned til spissen går gjennom midten av proppen i hetteglasset og settet kommer på plass. Overføringssettet skal holdes loddrett før penetrasjon av proppen.



9. Fjern plastpakningen fra overføringssettet og kast den. Sørg for å ikke berøre den eksponerte enden av overføringssettet.



10. Sett hetteglasset med pulver på en jevn flate. Snu overføringssettet og hetteglasset med vann til injeksjonsvæsker, og før den klare enden av overføringssettet inn i hetteglasset med pulver, ved å presse ned til spissen går gjennom gummiproppen og overføringssettet kommer på plass. Overføringssettet skal holdes loddrett før penetrasjon av proppen i hetteglasset med pulver. Vakuemet i hetteglasset med pulver vil trekke inn væsken. Hvis det ikke er vakuum i hetteglasset, skal preparatet ikke brukes.



11. Sving hetteglasset med pulver forsiktig til alt pulver er oppløst. Ikke ryst hetteglasset med pulver. Sjekk at alt pulver er helt oppløst.



12. Koble fra hetteglasset med væske ved å vri det mot klokken. La den klare enden av overføringssettet være tilkoblet hetteglasset med pulver.

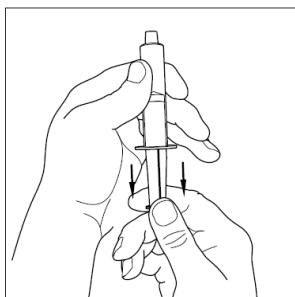


Ett hetteglass med rekonstituert Cinryze inneholder 500 IE C1-hemmer i 5 ml, som gir en konsentrasjon på 100 IE/ml. Gå videre til administrasjonsmåten for pasienter som får en dose på 500 IE.

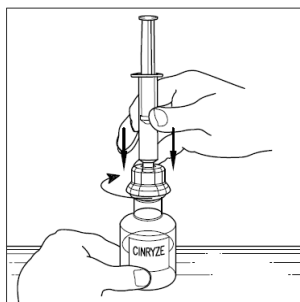
To hetteglass med Cinryze-pulver skal rekonstitueres til én dose (1000 IE/10 ml). Gjenta derfor trinn 1 til 12 over med en ny pakning med overføringssett for å rekonstituere det andre hetteglasset med pulver. Overføringssettet skal ikke brukes flere ganger. Gå videre til administrasjonsmåten for en dose på 1000 IE så snart de to hetteglassene er rekonstituert.

Administrasjonsmåte for en dose på 500 IE

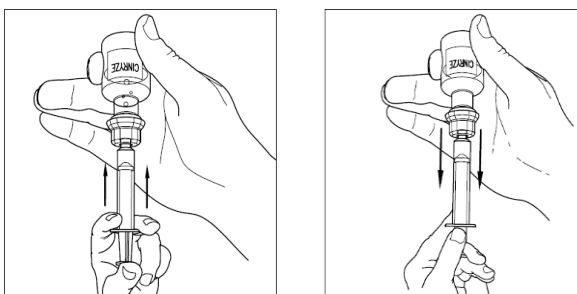
1. Det bør brukes aseptisk teknikk ved administrasjon.
2. Etter rekonstituering er Cinryze-oppløsningene fargeløse til svakt blå og klare. Bruk ikke preparatet hvis oppløsningene er grumsete eller misfargede.
3. Bruk en steril 10 ml engangssprøyte og trekk opp stemplet slik at det kommer ca. 5 ml luft inn i sprøyten.



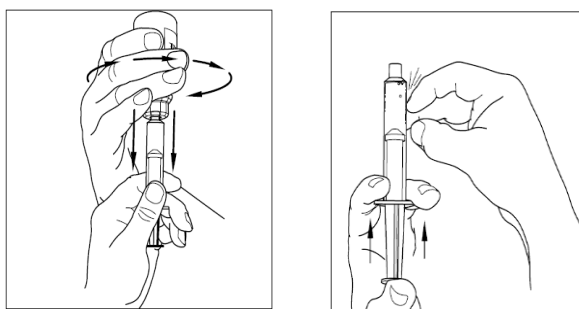
4. Fest sprøyten til toppen av den klare enden av overføringssettet ved å vri den med klokken.



5. Snu hetteglasset forsiktig, injiser luften inn i oppløsningen og trekk den rekonstituerte Cinryze-oppløsningen langsomt inn i sprøyten.



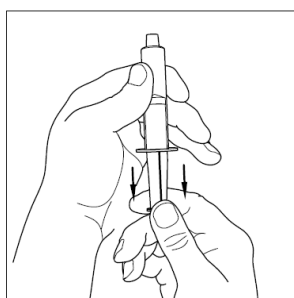
6. Løsne sprøyten fra hetteglasset ved å vri mot klokken og frigjøre den fra den klare enden av overføringssettet.



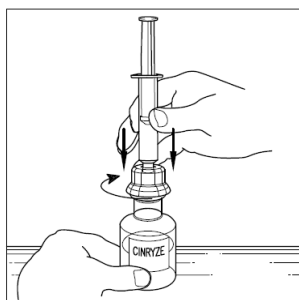
7. Inspiser den rekonstituerte Cinryze-oppløsningen for partikler før administrasjon, og bruk den ikke dersom partikler oppdages.
8. Sett et venepunktursett på sprøyten med Cinryze-oppløsning og injiser intravenøst hos pasienten. Gi 500 IE (rekonstituert i 5 ml vann til injeksjonsvæsker) Cinryze ved intravenøs injeksjon med en hastighet på 1 ml per minutt over 5 minutter.

Administrasjonsmåte for en dose på 1000 IE

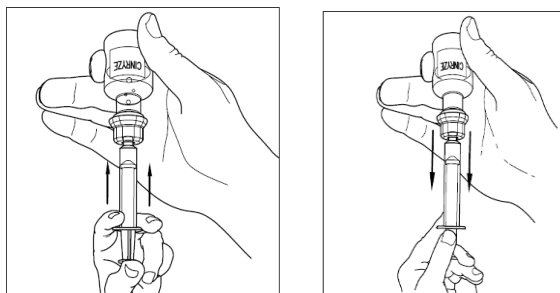
1. Det bør brukes aseptisk teknikk ved administrasjon.
2. Etter rekonstituering er Cinryze-oppløsningene fargeløse til svakt blå og klare. Bruk ikke preparatet hvis oppløsningene er grumsete eller misfargede.
3. Bruk en steril 10 ml engangssprøyte og trekk opp stemplet slik at det kommer ca. 5 ml luft inn i sprøyten.



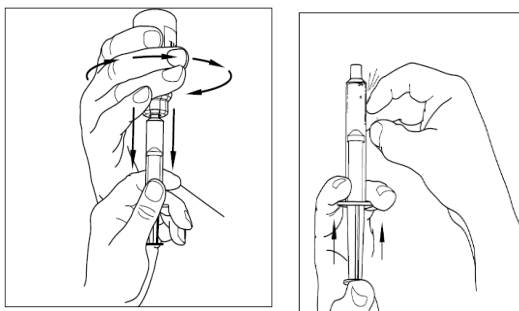
4. Fest sprøyten til toppen av den klare enden av overføringssettet ved å vri den med klokken.



5. Snu hetteglasset forsiktig, injiser luften inn i oppløsningen og trekk den rekonstituerte Cinryze-oppløsningen langsomt inn i sprøyten.



6. Løsne sprøyten fra hetteglasset ved å vri mot klokken og frigjøre den fra den klare enden av overføringssettet.



7. Bruk den samme sprøyten og gjenta trinn 3 til 6 med det andre hetteglasset med rekonstituert Cinryze for å få en full 10 ml dose.
8. Inspiser den rekonstituerte Cinryze-oppløsningen for partikler før administrasjon, og bruk den ikke dersom partikler oppdages.
9. Sett et venepunktursett på sprøyten med Cinryze-oppløsning og injiser intravenøst (i en vene) hos pasienten. Gi 1000 IE (rekonstituert i 10 ml vann til injeksjonsvæsker) Cinryze ved intravenøs injeksjon (i en vene) med en hastighet på 1 ml per minutt over 10 minutter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.