VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cinryze 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert einnota hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 500 alþjóðlegar einingar (a.e.) af manna C1-esterasahemli framleiddum úr plasma úr mönnum (blóðgjöfum).

Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas 500 a.e. af manna C1-esterasahemli í hverjum 5 ml en það svarar til 100 a.e./ml. Ein a.e. jafngildir því magni af C1-esterasahemli sem er í 1 ml af eðlilegu plasma hjá mönnum.

Heildarpróteininnihald í blandaðri lausn er 15 ± 5 mg/ml.

Hjálparefni með þekkta verkun
Hvert hettuglas af Cinryze inniheldur um það bil 11,5 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.

Hvítt duft.
Leysirinn er tær, litlaus lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð sem og fyrirbyggjandi meðferð fyrir aðgerðir við ofsabjúgsköstum hjá fullorðnum, unglingum og börnum (2 ára og eldri) sem eru með arfgengan ofsabjúg (hereditary angioedema (HAE)).

Regluleg fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum hjá fullorðnum, unglingum og börnum (6 ára og eldri) sem fá alvarleg og endurtekin köst arfgengs ofsabjúgs (hereditary angioedema (HAE)) sem ekki þola meðferð til inntöku eða meðferð til inntöku veitir ófullnægjandi vörn og hjá sjúklingum sem fá ófullnægjandi meðferð með endurtekinni bráðameðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Cinryze skal hefja undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með arfgengan ofsabjúg.

Skammtar

Fullorðnir

Meðferð ofsabjúgskasta
- 1.000 a.e. af Cinryze við fyrstu vísbendingu um ofsabjúgskast.
- Gefa má annan 1.000 a.e. skammt ef sjúklingurinn hefur ekki sýnt viðunandi svörun eftir 60 mínútur.

- Hjá sjúklingum sem fá ofsabjúgskast í barkakýli eða meðferð hefst seint, má gefa seinni skammtinn áður en 60 mínútur eru liðnar.

Regluleg fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum
- 1.000 a.e. af Cinryze á 3 eða 4 daga fresti er ráðlagður upphafsskammtur fyrir reglulega fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum, en aðlaga gæti þurft tímann milli skammta með tilliti til einstaklingsbundinnar svörunar. Áframhaldandi þörf fyrir reglulega fyrirbyggjandi meðferð með Cinryze ætti að meta með reglulegu millibili.

Fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum fyrir aðgerðir
- 1.000 a.e. af Cinryze innan 24 klukkustunda fyrir læknisaðgerð, tannaðgerð eða skurðaðgerð.

Börn

Unglingar
Til meðferðar, reglulegrar fyrirbyggjandi meðferðar og fyrirbyggjandi meðferðar fyrir aðgerð er skammturinn fyrir unglinga 12 til 17 ára sá sami og fyrir fullorðna.

Börn
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Cinryze hjá börnum yngri en 2 ára. Gögn sem styðja ráðleggingar um skammta hjá börnum yngri en 6 ára eru mjög takmörkuð. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

Meðferð við ofsabjúgsköstum	**Fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum fyrir aðgerðir**	**Regluleg fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum**
2 til 11 ára, > 25 kg: 1.000 a.e. af Cinryze við fyrstu merki um að alvarlegt kast sé að hefjast. Gefa má annan skammt með 1.000 a.e. ef sjúklingurinn hefur ekki svarað nægilega vel eftir 60 mínútur. *2 til 11 ára, 10-25 kg:* 500 a.e. af Cinryze við fyrstu merki um að alvarlegt kast sé að hefjast. Gefa má annan skammt með 500 a.e. ef sjúklingurinn hefur ekki svarað nægilega vel eftir 60 mínútur.	*2 til 11 ára, > 25 kg:* 1.000 a.e. af Cinryze innan 24 klukkustunda fyrir læknisaðgerð, tannaðgerð eða skurðaðgerð. *2 til 11 ára, 10-25 kg:* 500 a.e. af Cinryze innan 24 klukkustunda fyrir læknisaðgerð, tannaðgerð eða skurðagerð.	*6 til 11 ára:* 500 a.e. af Cinryze á 3 eða 4 daga fresti er ráðlagður upphafsskammtur fyrir reglulega fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum. Aðlaga gæti þurft tímann milli skammta og skammtinn með tilliti til einstaklingsbundinnar svörunar. Áframhaldandi þörf fyrir reglulega fyrirbyggjandi meðferð með Cinryze ætti að meta með reglulegu millibili.

Aldraðir

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar. Til meðferðar, reglulegrar fyrirbyggjandi meðferðar og fyrirbyggjandi meðferðar fyrir aðgerð hjá öldruðum, 65 ára og eldri, er skammturinn sá sami og fyrir fullorðna.

Sjúklingar með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi

Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar. Til meðferðar, reglulegrar fyrirbyggjandi meðferðar og fyrirbyggjandi meðferðar fyrir aðgerð hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi er skammturinn sá sami og fyrir fullorðna.

Lyfjagjöf

Eingöngu til notkunar í bláæð.

Gefa skal lyfið eftir blöndun með inndælingu í bláæð með hraðanum 1 ml á mínútu.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Segamyndun

Greint hefur verið frá segamyndun hjá nýburum og ungbörnum sem fengu stóra skammta, sem ekki eru samkvæmt ráðlögðum skömmtum (off-label), af öðrum C1-esterasahemli (allt að 500 einingar(**)/kg), meðan þau gengust undir hjáveituaðgerð á hjarta, til þess að fyrirbyggja hráæðalekaheilkenni. Samkvæmt niðurstöðum dýrarannsóknar er mögulegur segamyndunarþröskuldur við skammta sem eru stærri en 200 einingar(**)/kg. Hafa skal náið eftirlit með sjúklingum sem hafa þekkta áhættuþætti segamyndunar (þ.m.t. inniliggjandi æðaleggi).
(**) *[Sögulega skilgreind virknigildi voru í hlutfalli við innri (in-house) viðmiðunarstaðal þar sem 1 eining jafngildir meðalmagni af C1-esterasahemli sem er til staðar í 1 ml af eðlilegu plasma hjá mönnum.] Alþjóðlegur viðmiðunarstaðall (a.e.) hefur nú verið innleiddur þar sem a.e. er einnig skilgreind sem það magn af C1-esterasahemli sem er til staðar í 1 ml af eðlilegu plasma hjá mönnum.*

Smit

Staðlaðar aðferðir til þess að koma í veg fyrir smit þegar notuð eru lyf sem unnin eru úr blóði eða plasma manna eru m.a. val á þeim sem gefa blóð, skimun einstakra blóðgjafa og alls plasma fyrir sértækum vísbendingum um sýkingar og notkun virkra aðferða við framleiðsluna sem gera veirur óvirkar eða hreinsa þær burt. Þrátt fyrir þetta er ekki fullkomlega hægt að útiloka að smit geti borist með lyfjum sem unnin eru úr blóði eða plasma manna. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýgreindar veirur og aðra sýkingavalda.

Þær aðferðir sem eru notaðar eru taldar virkar gegn hjúpveirum svo sem HIV, HBV og HCV, sem og veirunum HAV og parvóveiru B19 sem ekki hafa hjúp.

Íhuga skal viðeigandi bólusetningar (lifrarbólgu A og B) fyrir sjúklinga sem fá reglulegar/endurteknar lyfjagjafir með C1-esterasahemli unnum úr plasma manna.

Ofnæmi

Eins og við á um öll líffræðileg lyf geta ofnæmisviðbrögð átt sér stað. Einkenni ofnæmisviðbragða geta verið svipuð og einkenni ofsabjúgskasta. Upplýsa skal sjúklinga um upphafseinkenni ofnæmisviðbragða, þ.á m. ofsakláða, dreifð útbrot, andþyngsli, blísturshljóð við öndun, lágan blóðþrýsting og bráðaofnæmi, en einnig um að ef þessi einkenni koma fram eftir gjöf lyfsins skuli þeir láta lækninn vita án tafar. Ef bráðaofnæmisviðbrögð eða ofnæmislost á sér stað skal veita bráðameðferð.

Meðferð veitt í heimahúsi og/eða af sjúklingnum sjálfum

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi um notkun lyfsins í heimahúsi eða af sjúklingnum sjálfum. Möguleg áhætta við meðferð í heimahúsi tengist sjálfri lyfjagjöfinni og meðferð aukaverkana, sérstaklega ofnæmisviðbragða. Viðkomandi læknir skal taka ákvörðun um það hvort sjúklingur eigi að fá meðferð í heimahúsi og ber honum að tryggja að viðeigandi þjálfun sé veitt og að slík notkun lyfsins sé endurskoðuð með reglulegu millibili.

Börn

Greint hefur verið frá segamyndun hjá nýburum og ungbörnum sem fengu stóra skammta, sem ekki eru samkvæmt ráðlögðum skömmtum (off-label), af öðrum C1-esterasahemli (allt að 500 einingar(*)/kg), meðan þau gengust undir hjáveituaðgerð á hjarta, til þess að fyrirbyggja háræðalekaheilkenni.

Natríum

Lyfið inniheldur 11,5 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,5% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismála-stofnunarinnar (WHO).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Manna C1-esterasahemill er hluti af plasma í mönnum. Því er ekki búist við neikvæðum áhrifum á frjósemi hjá mönnum eða þroska fósturs fyrir og eftir fæðingu.

Í rannsóknum á æxlun hjá rottum komu engin áhrif á móður eða fósturvísi/fóstur fram við skammta sem voru allt að 28-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn (1.000 a.e.) miðað við 70 kg meðalþyngd fullorðins einstaklings.

Takmarkaðar upplýsingar úr klínískum rannsóknum og af reynslu eftir markaðssetningu (þar á meðal gögn úr tveimur áhorfsrannsóknum) liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu og þær benda ekki til neinna aukaverkana manna C1-esterasahemils á meðgöngu eða heilbrigði fósturs/nýbura (sjá kafla 5.1).

Cinryse skal einungis gefa þunguðum konum ef nauðsyn krefur.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort manna C1-esterasahemill skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Cinryze.

Frjósemi

Engar sértækar rannsóknir á frjósemi, þroska snemma á fósturstigi eða eftir fæðingu, eða rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa verið gerðar (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Samkvæmt fyrirliggjandi klínískum upplýsingum hefur Cinryze lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi notkunar lyfsins

Höfuðverkur og ógleði voru mjög algengar aukaverkanir sem komu fram eftir gjöf Cinryze með inndælingu í klínískum rannsóknum.

Tafla yfir aukaverkanir

Tíðni aukaverkana var áætluð á grundvelli 2 samanburðarlykilrannsókna með lyfleysu og 2 opnum rannsóknum með 251 þátttakanda. Aðeins tíðni á grundvelli tíðni tilkynninga úr klínískum rannsóknum er notuð til röðunar í tíðniflokka.

Aukaverkanir af meðferð með Cinryze eru skilgreindar eftir MedDRA flokkun eftir líffærum og heildartíðni í töflu 1. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1. Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum og eftir markaðsetningu

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Ónæmiskerfi	Algengar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar	Of hár blóðsykur
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
Æðar	Sjaldgæfar	Blóðsegi í bláæð, æðabólga, sviði út frá bláæð, hitakóf
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Sjaldgæfar	Hósti
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði
	Algengar	Uppköst
	Sjaldgæfar	Niðurgangur, kviðverkir
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot, roði, kláði
	Sjaldgæfar	Snertihúðbólga
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Þroti í liðum, liðverkir, vöðvaverkir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Útbrot/roði á stungustað, verkur á innrennslisstað, hiti
	Sjaldgæfar	Óþægindi fyrir brjósti

Lýsing á völdum aukaverkunum

Í þeim tilvikum þar sem um bláæðasega var að ræða var algengasti undirliggjandi áhættuþátturinn inniliggjandi æðaleggur.

Staðbundin viðbrögð á stungustað voru sjaldgæf. Í klínískum rannsóknum komu staðbundin viðbrögð fyrir (greint var frá þeim sem verk, mari eða útbrotum við stungustað/staðsetningu æðaleggs, sviða út frá bláæð eða æðabólgu) í tengslum við um það bil 0,2% innrennslisgjafa.

Börn

Í klínískum rannsóknum voru 61 barn tekin inn í rannsóknirnar og útsett fyrir rúmlega 2.500 Cinryze innrennslisgjöfum (2-5 ára, n = 3; 6-11 ára, n = 32; 12-17 ára, n = 26). Hjá þessum börnum voru einu aukaverkanirnar af Cinryze höfuðverkur, ógleði, hiti og roði á stungustað. Engar þessara aukaverkana voru alvarlegar og engin þeirra leiddi til þess að meðferð með lyfinu væri hætt. Á heildina litið er öryggi notkunar lyfsins og það hve vel sjúklingar þola lyfið sambærilegt hjá börnum, unglingum og fullorðnum.

Sjá upplýsingar í kafla 4.4 um öryggi varðandi smitsýkingar.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Engin tilvik ofskömmtunar hafa verið skráð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf notuð við arfgengum ofnæmisbjúg, C1-esterasahemill, unninn úr plasma, ATC-flokkur: B06AC01.

Verkunarháttur

C1-esterasahemill tilheyrir serín próteasahemla, eða serpín, yfirætt próteina. Aðalhlutverk serpína er að stýra virkni serín próteasa. C1-esterasahemill er einnar keðju glýkóprótein sem finnst í plasma sem fullbúið samanstendur af 478 amínósýrum með mólþungann 105 kD.

C1-esterasahemill hamlar komplementkerfinu með því að bindast C1r og C1s, tveimur af virku undireiningunum í fyrsta þætti komplementkerfisins (C1) í klassíska ferlinu, sem og mannósa-bindandi lesitín-tengdum serín próteösum í lesitínferlinu. Aðalhvarfefni virkjaða C1-ensímsins er C4 þannig að C1, án hömlunar, leiðir til minnkaðrar þéttni C4. C1 er mikilvægasti hemillinn á virkjun snertiþátta og stýrir snertiþáttakerfinu og eðlislæga storkuferlinu með því að gera kallikrein og storkuþátt XIIa óvirk með því að bindast þeim. Þar sem þessi ferli eru hluti af keðjuverkun sem magnar upp ensím, getur sjálfkrafa virkjun þessara ferla átt sér stað, án C1-esterasahemils, og leitt til virkjunar án mótstöðu og bjúgs.

Lyfhrif

Í klínískum rannsóknum leiddi gjöf Cinryze í bláæð til umtalsverðrar aukningar á blóðþéttni mótefnavaka og virks C1-esterasahemils innan 1 klukkustundar eftir lyfjagjöf. Gjöf C1-esterasahemils eykur C1-esterasahömlun í sermi og endurheimtir tímabundið eðlilega stýringu snerti-, komplement- og fíbrínleysandi kerfa og hefur þannig stjórn á bjúgmyndun eða tilhneigingu til bjúgmyndunar.

Oft er fylgni milli lágra C4 gilda í sermi og ofsabjúgskasta. Meðferð með Cinryze leiddi til hækkunar á C4 gildum eftir 12 klukkustundir. Tölfræðilega marktækur munur ($p = 0,0017$) var á breytingu á meðalgildi frá upphafi milli meðferðarhópanna eftir 12 klukkustundir, en það sýnir tengsl meðferðar með Cinryze við aukna C4 virkni (Cinryze + 2,9 mg/dl samanborið við lyfleysu + 0,1 mg/dl).

Verkun og öryggi

Gögn úr tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu (LEVP 2005-1/A og LEVP 2005-1/B), niðurstöður úr tveimur opnum rannsóknum (LEVP 2006-1 og LEVP 2006-4) og 2 klínískar rannsóknir hjá börnum (0624-203 og 0624-301) sýndu verkun Cinryze til meðferðar og fyrirbyggjandi meðferðar við ofsabjúgsköstum hjá einstaklingum með arfgengan ofsabjúg.

Gögn úr tveimur áhorfsrannsóknum (SHP616-401, IOS) þar sem skráðir voru sjúklingar á aldrinum 8 til 83 ára voru í samræmi við fyrirliggjandi gögn um öryggi og engar nýjar áhyggjur varðandi öryggi komu fram eftir útsetningu fyrir Cinryze.

Cinryze til meðferðar við ofsabjúgsköstum

Rannsókn LEVP 2005-1/A var slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu sem gerð var á tveimur samhliða hópum, þar sem 71 einstaklingi með bráð ofsabjúgsköst var slembiraðað (36 fengu Cinryze, 35 fengu lyfleysu). Rannsóknin sýndi að meðferð með Cinryze innan 4 klukkustunda eftir upphaf ofsabjúgskasts leiddi til meira en 2-faldrar styttingar á tímanum fram að því að það fór án nokkurs vafa að draga úr auðkennandi einkennum ofsabjúgskasts, samanborið við lyfleysu (miðgildi 2 klukkustundir samanborið við > 4 klukkustundir fyrir lyfleysu, p = 0,048). Meðferð með Cinryze leiddi einnig til meira en 2-faldrar styttingar á tímanum fram að því að ofsabjúgskastið var alveg horfið, samanborið við lyfleysu (miðgildi 12,3 klukkustundir samanborið við 31,6 klukkustundir, p = 0,001). Hundraðshlutfall þeirra sjúklinga þar sem dró úr aðaleinkenni ofsabjúgskasts, innan 4 klukkustunda eftir lyfjagjöf, var 60% fyrir Cinryze og 42% fyrir lyfleysu (p = 0,062). Meðal þeirra 15 einstaklinga sem fengu meðferð með Cinryze í opinni rannsókn vegna ofsabjúgskasts í barkakýli var enginn sem þurfti barkaþræðingu.

Í opinni rannsókn LEVP 2006-1, fékk 101 sjúklingur meðferð við alls 609 bráðum ofsabjúgsköstum (miðgildi var 3 köst á einstakling; bilið var: 1-57). Innan 4 klukkustunda eftir gjöf Cinryze dró úr aðaleinkenni án nokkurs vafa í 87% kastanna. Í 95% kasta sást klínískur bati og/eða einstaklingarnir voru útskrifaðir til síns heima innan 4 klukkustunda. Hjá einstaklingum sem fengu > 1 kast var hlutfall þeirra kasta sem svöruðu meðferð innan 4 klukkustunda eftir gjöf Cinryze sem og tíminn fram að svörun sambærilegur óháð því hve mörgum köstum þeir fengu meðferð við. Í 84 tilvikum aðskilinna ofsabjúgskasta í barkakýli þurfti ekki barkaþræðingu í neinu tilvikanna eftir meðferð með Cinryze.

Cinryze til reglulegrar fyrirbyggjandi meðferðar gegn ofsabjúgsköstum

Rannsókn LEVP 2005-1/B var slembuð, tvíblind, víxluð samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem hægt var að meta verkun hjá 22 einstaklingum (sem var slembiraðað og fengu meðferð á báðum tímabilunum, fyrir og eftir víxlun). Rannsóknin sýndi að fyrirbyggjandi meðferð með Cinryze leiddi til meira en 2-faldrar fækkunar ofsabjúgskasta samanborið við lyfleysu (að meðaltali 6,3 köst hjá þeim sem fengu Cinryze samanborið við 12,8 köst hjá þeim sem fengu lyfleysu, p < 0,0001). Auk þess voru ofsabjúgsköst ekki eins alvarleg meðan á fyrirbyggjandi meðferð með Cinryze stóð samanborið við lyfleysu (alvarleikastig að meðaltali 1,3 samanborið við 1,9 eða 32% minnkun á alvarleika, p = 0,0008) og stóðu skemur (meðaltal 2,1 sólarhringur samanborið við 3,4 sólarhringa eða 38% skemur, p = 0,0004). Heildarfjöldi sólarhringa sem bjúgurinn stóð meðan á meðferð með Cinryze stóð minnkaði samanborið við lyfleysu (meðaltal 10,1 sólarhringur samanborið við 29,6 sólarhringa eða 66% fækkun sólarhringa, p < 0,0001). Að auki var þörf á færri opnum (open-label) Cinryze innrennslisgjöfum til meðferðar við ofsabjúgsköstum meðan á meðferð með Cinryze stóð samanborið við lyfleysu (að meðaltali 4,7 innrennslisgjafir samanborið við 15,4 innrennslisgjafir eða 70% fækkun, p < 0,0001).

Í opnu rannsókninni LEVP 2006-4, fengu 146 einstaklingar Cinryze til fyrirbyggjandi meðferðar við ofsabjúg á tímabilum sem voru allt frá því að vera 8 sólarhringar upp í að vera um það bil 32 mánuðir (miðgildi 8 mánuðir). Áður en einstaklingarnir voru teknir inn í rannsóknina greindu þeir frá fjölda ofsabjúgskasta á mánuði og var miðgildið 3,0 (á bilinu 0,08-28,0), en meðan á fyrirbyggjandi meðferð með Cinryze stóð var þessi tíðni 0,21 (á bilinu 0-4,56) og 86% einstaklinga fengu að meðaltali ≤ 1 kast á mánuði. Hjá einstaklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með Cinryze í að minnsta kosti 1 ár

hélst tíðni kasta á mánuði hjá hverjum einstaklingi stöðugt lág (0,34 köst á mánuði) samanborið við tíðnina fyrir rannsóknina.

Cinryze til fyrirbyggjandi meðferðar við ofsabjúg fyrir aðgerð

Í opinni rannsókn var Cinryze gefið innan 24 klukkustunda fyrir alls 91 læknisaðgerð, tannaðgerð eða skurðaðgerð í klínískum rannsóknum (40 aðgerðir hjá börnum og 51 aðgerð hjá fullorðnum). Í 98% aðgerða áttu engin ofsabjúgsköst sér stað innan 72 klukkustunda eftir gjöf Cinryze skammtsins.

Börn (aldursflokkur 6-11 ára)

Cinryze til meðferðar við arfgengum ofsabjúgsköstum

Rannsókn LEVP 2006-1: Tuttugu og tvö börn fengu meðferð við 121 alvarlegu ofsabjúgskasti. Hlutfall ofsabjúgskasta þar sem dró úr aðaleinkenni ofsabjúgskasts, án nokkurs vafa, innan 4 klukkustunda eftir meðferð með Cinryze var sambærilegt milli þeirra 22 barna sem tekin voru inn í rannsóknina (aldursbil: 2-17) og fullorðinna, en einkenni hurfu í 89% kasta hjá börnum og 86% kasta hjá fullorðnum.

Rannsókn 0624-203: Níu einstaklingar (aldursbil: 6-11) voru tekin inn í rannsóknina og fengu stakan Cinryze skammt: 3 einstaklingar (10 -25 kg) fengu 500 einingar(*); 3 einstaklingar (> 25 kg) 1.000 einingar(*) og 3 einstaklingar (> 25 kg) 1.500 einingar(*). Hjá öllum 9 (100%) einstaklingum fór án nokkurs vafa að draga úr aðaleinkenni innan 4 klukkustunda eftir að meðferð með Cinryze hófst. Miðgildi tíma var 0,5 klukkustundir (á bilinu: 0,25-2,5 klst.): 1,25; 0,25 og 0,5 klukkustundir í 500 einingar(*), 1.000 einingar(*) og 1.500 einingar(*) Cinryze hópunum, í þessari röð. Miðgildi tíma fram að því að ofsabjúgskastið var alveg horfið hjá einstaklingunum 9 var 13,6 klukkustundir (á bilinu: 1,6-102,3 klst.).

Cinryze til fyrirbyggjandi meðferðar við arfgengum ofsabjúgsköstum

Rannsókn LEVP 2006-4: Áður en 23 börn (aldursbil: 3 til 17 ára) voru tekin inn í rannsóknina var greint frá fjölda ofsabjúgskasta hjá þeim á mánuði og var miðgildið 3,0 (á bilinu 0,5-28,0). Meðan á rannsókninni stóð og börnin fengu fyrirbyggjandi meðferð með Cinryze (1.000 einingar(*) á 3 til 7 daga fresti; fyrir utan eitt 3 ára barn, sem fékk 500 einingar(*) á 3 til 7 daga fresti), fengu börn í mismunandi undirhópum, skilgreindum eftir aldri, ofsabjúgsköst og var miðgildi tíðninnar 0,4 (á bilinu: 0-3,4) og 87% barna fengu ≤ 1 kast á mánuði að meðaltali. Þessar niðurstöður voru sambærilegar við það sem fram kom hjá fullorðnum.

Rannsókn 0624-301: Sex börn (á aldrinum 6 til 11 ára) voru tekin inn í rannsóknina og var slembiraðað til að fá skammt tvisvar í viku í 12 vikur í 2 meðferðarlotum (500/1.000 einingar(*) eða 1.000/500 einingar(*) af Cinryze). Báðir skammtarnir gáfu svipaða lækkun á tíðni kasta og sýndu klínískan ávinning að því er varðar alvarleika, tímalengd og þörf fyrir bráðameðferð við köstunum.

Börn (aldursflokkur < 6 ára)

Hjá þeim 3 einstaklingum sem voru yngri en 6 ára var gjöf Cinryze (500 einingar(*) eða 1.000 einingar(*)) tengd hækkuðum styrk C1-esterasahemils og klínískri verkum við bráðameðferð og fyrirbyggjandi meðferð við köstum. Á heildina þoldist gjöf Cinryze vel.

Í öllum rannsóknunum leiddi gjöf Cinryze til aukningar á þéttni mótefnavekjandi og virks C1-esterasahemils eftir innrennslisgjöf samanborið við gildi fyrir innrennslisgjöf bæði hjá börnum og fullorðnum.

5.2 Lyfjahvörf

Slembuð, opin rannsókn á lyfjahvörfum Cinryze var gerð á samhliða hópum einstaklinga sem höfðu einkennalausan arfgengan ofsabjúg. Einstaklingarnir fengu annaðhvort stakan 1.000 einingar(*) skammt

með inndælingu í bláæð eða 1.000 eininga(*) skammt ásamt öðrum 1.000 eininga(*) skammti 60 mínútum síðar. Meðalgildi lyfjahvarfabreyta fyrir virkan manna C1-esterasahemil fengin með upplýsingum um þéttni leiðréttum m.t.t. upphafsgilda eru sett fram í töflu 2.

Tafla 2. Meðalgildi lyfjahvarfabreyta fyrir virkan C1-esterasahemil eftir gjöf Cinryze

Breytur	**Stakur skammtur (1.000 einingar*)**	**Tvöfaldur skammtur (1.000 einingar skammtur ásamt öðrum 1.000 einingar skammti 60 mínútum síðar)**
$C_{upphafsgildi}$ (einingar/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C_{max} (einingar/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C_{max} leiðrétt m.t.t. upphafsgildis (einingar/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t_{max} (klst.) [miðgildi (bil)]	[1,2 (0,3-26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0-7,5)] (n = 13)
$AUC_{(0-t)}$ (einingar*klst./ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
$AUC_{(0-t)}$ leiðrétt m.t.t. upphafsgildis (einingar*klst./ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
Úthreinsun (ml/mín.)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Helmingunartími brotthvarfs (klst.)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n = fjöldi einstaklinga sem metnir voru.
* Sögulega skilgreind virknigildi eru tjáð í innri (in-house) einingum.

Eftir að einstaklingar með arfgengan ofsabjúg fengu stakan skammt af Cinryze tvöfaldaðist þéttni virks C1-esterasahemils í sermi innan 1 til 2 klukkustunda. Hámarksþéttni í sermi (C_{max}) og AUC gildi virtust aukin eftir tvöfaldan skammt frá því sem þau voru eftir einfaldan skammt, en aukningin var ekki í réttu hlutfalli við skammta. Helmingunartími brotthvarfs virks C1-esterasahemils eftir gjöf Cinryze var að meðaltali 56 klukkustundir eftir stakan skammt og 62 klukkustundir eftir tvöfaldan skammt.

Vegna þess að C1-esterasahemill er eðlislægt plasmaprótein hjá mönnum umbrotnar það ekki fyrir tilstilli cýtókróm P450 ísóensíma, útskilst ekki og hefur ekki þær lyfjahvarfafræðilegu milliverkanir við önnur lyf sem margar aðrar sameindir með lítinn mólþunga hafa. Búast má við að umbrot glýkópróteins verði með niðurbroti í lítil peptíð og einstakar amínósýrur. Því er ekki við því að búast að skert nýrna- eða lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf og útskilnað Cinryze.

Börn

Virk C1-esterasahömlun var mæld hjá börnum í opnu rannsóknunum tveimur (sjá kafla 5.1). Meðalaukning frá upphafsgildum á virkri C1-esterasahömlun mældri 1 klst. eftir lyfjagjöf hjá börnum 2 til < 18 ára að aldri var á bilinu 20% til 88% í rannsókn LEVP 2006-1 (meðferð) og frá 22% til 46% í rannsókn LEVP 2006-4 (fyrirbyggjandi meðferð) samanborið við 21% til 66% og 25% til 32% hjá fullorðnum, í hvoru tilviki fyrir sig. Í tveimur rannsóknum til viðbótar var plasmaþéttni metin hjá börnum (6-11 ára).

Í rannsókn 0624-203, voru plasmaþéttni C1-esterasahemils mótefnavaki og virkni hjá 9 sjúklingum fengin eftir stakan skammt í bláæð með 500 einingum(*), 1.000 einingum(*) eða 1.500 einingum(*) af Cinryze byggt á líkamsþyngd (sjá kafla 5.1). Sýnt var fram á hækkun C1-esterasahemils mótefnavaka og virkni yfir upphafleg gildi 1 klst. og 24 klst. eftir skammtagjöf.

Í rannsókn 0624-301, voru C1-esterasahemils mótefnavaki og virkni mæld hjá 6 sjúklingum fyrir skammtagjöf og 1 klst. eftir gjöf í bláæð með tveimur skammtastærðum af Cinryze (500 einingar(*) og 1.000 einingar(*)) á 3 eða 4 daga fresti í 12 vikur. Báðir Cinryze skammtarnir gáfu marktæka plasmaþéttni C1-esterasahemils mótefnavaka og virkni.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Cinryze inniheldur virka innihaldsefnið C1-esterasahemil. Það er unnið úr plasma úr mönnum og verkar sem eðlislægur hluti af plasma.

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á almennum eiturverkunum og eiturverkunum á æxlun. Engar rannsóknir voru gerðar á eiturverkunum á erfðaefni þar sem ólíklegt er að virka efnið hafi beina verkun á DNA eða aðra hluta litninga. Engar rannsóknir voru gerðar á frjósemi, þroska snemma á fósturskeiði eða eftir fæðingu, né heldur á krabbameinsvaldandi áhrifum vegna þess að búast má við að langvinn notkun hjá dýrum myndi valda myndun hlutleysandi mótefna gegn mannapróteininu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Stungulyfsstofn:

Natríumklóríð
Súkrósi
Natríumsítrat
L-valín
L-alanín
L-treonín

Leysir:

Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Eingöngu má nota silíkonfría sprautu (sem fylgir í pakkningunni) til gjafar lyfsins.

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

2 ár.

Lyfið á að nota strax eftir blöndun. Engu að síður hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika, meðan á notkun stendur, í 3 klukkustundir við stofuhita (15°C - 25°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Geymsluskilyrði eftir blöndun lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

500 a.e. af manna C1-esterasahemli í glæru glerhettuglasi (gerð I), lokuðu með gúmmítappa (gerð I) og álinnsigli með plastloki sem smellt er af.

5 ml af vatni fyrir stungulyf i glæru glerhettuglasi (gerð I), lokuðu með gúmmítappa (gerð I) og álinnsigli með plastloki sem smellt er af.

Hver pakkning inniheldur:
Tvö hettuglös með stungulyfsstofni.
Tvö hettuglös með leysi.
2 millistykki með síu, 2 einnota 10 ml sprautur, 2 stungusett og 2 hlífðarmottur.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Hvert sett inniheldur efni í annaðhvort einn 1.000 a.e. skammt eða tvo 500 a.e. skammta.

Blöndun og gjöf Cinryze

Blöndun, lyfjagjöf og meðhöndlun innrennslisbúnaðar og nála skal fara fram með varúð.

Nota skal annaðhvort millistykki með síu sem fylgir með Cinryze eða nál með oddi á báðum endum sem fáanleg er á markaðnum.

Undirbúningur og meðhöndlun

Cinryze er ætlað til gjafar í bláæð eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf.
Cinryze hettuglas er einnota.

Blöndun

Eitt hettuglas með stungulyfsstofni, 1 hettuglas með leysi, 1 millistykki með síu, 1 einnota 10 ml sprautu, 1 stungusett og 1 hlífðarmottu þarf til að undirbúa einn skammt með 500 a.e.

Tvö hettuglös með stungulyfsstofni, 2 hettuglös með leysi, 2 millistykki með síu, 1 einnota 10 ml sprautu, 1 stungusett og 1 hlífðarmottu þarf til að undirbúa einn skammt með 1.000 a.e.

Blanda skal innihald hvers hettuglass af lyfinu með 5 ml af vatni fyrir stungulyf.

Eitt hettuglas af blönduðu Cinryze samsvarar skammti með 500 a.e.

Tvö hettuglös af blönduðu Cinryze samsvara skammti með 1.000 a.e. Því eru notuð tvö hettuglös saman fyrir einn skammt með 1.000 a.e.

1. Vinnið á hlífðarmottunni sem fylgdi með og þvoið hendur áður en framkvæmd eftirfarandi skrefa hefst.
2. Við blöndun skal nota aðferð sem felur í sér smitgát.
3. Gangið úr skugga um að hettuglösin með stungulyfsstofninum og leysinum séu við stofuhita (15ºC - 25ºC).
4. Losaðu um merkimiðann á hettuglasinu með stungulyfsstofninum með því að fletta niður fjólubláu röndinni, sem er merkt með ör.
5. Fjarlægið plastlokin af hettuglösunum sem innihalda stungulyfsstofninn og leysinn.
6. Hreinsið tappa með sótthreinsunarþurrku og látið þá þorna fyrir notkun.
7. Fjarlægið hlífðarþynnuna af umbúðum millistykkisins. Takið millistykkið ekki úr umbúðunum.
8. Athugið: Millistykkið verður að vera tengt hettuglasinu með leysinum áður en það er tengt við hettuglasið með stungulyfsstofninum, þannig að hettuglasið með stungulyfsstofninum haldist lofttæmt. Setjið hettuglasið með leysinum á sléttan flöt og stingið bláa enda millistykkisins í hettuglasið með leysinum og þrýstið niður þar til oddurinn stingst gegnum miðju tappans í hettuglasinu með leysinum og millistykkið smellur á réttan stað. Millistykkið verður að vera lóðrétt þegar því er stungið í gegnum tappann.
9. Fjarlægið plastumbúðirnar af millistykkinu og fleygið þeim. Gætið þess að snerta ekki óvarinn endann á millistykkinu.
10. Setjið hettuglasið með stungulyfsstofninum á sléttan flöt. Hvolfið millistykkinu og hettuglasinu með leysinum, sem er vatn fyrir stungulyf, og stingið glæra endanum á millistykkinu í hettuglasið með stungulyfsstofninum og þrýstið niður þar til oddurinn stingst gegnum

gúmmítappann og millistykkið smellur á réttan stað. Millistykkið verður að vera lóðrétt þegar því er stungið í gegnum tappann á hettuglasinu með stungulyfsstofninum. Lofttæmingin í hettuglasinu með stungulyfsstofninum mun draga leysinn inn í hettuglasið. Ef hettuglasið er ekki lofttæmt á ekki að nota lyfið.

11. Hvirflið hettuglasinu með stungulyfsstofninum varlega þar til allt duftið er uppleyst. Hristið ekki hettuglasið með stungulyfsstofninum. Gangið úr skugga um að allt duftið sé uppleyst.
12. Aftengið hettuglasið með leysinum með því að snúa rangsælis. Fjarlægið ekki glæra endann á millistykkinu úr hettuglasinu með stungulyfsstofninum.

Eitt hettuglas með blönduðu Cinryze inniheldur 500 a.e. af manna C1-esterasahemli í 5 ml, en það gefur styrkleikann 100 a.e./ml. Hefjið lyfjagjöfina ef sjúklingur á að fá *500 a.e. skammt*.

Blanda þarf tvö hettuglös af Cinryze stungulyfsstofni fyrir einn skammt (1.000 a.e./10 ml). Því skal endurtaka leiðbeiningar 1 til 12 hér að framan með því að nota aðra pakkningu sem inniheldur millistykki til þess að blanda innihald síðara hettuglassins. Ekki má nota sama millistykkið aftur. Þegar búið er að blanda bæði hettuglösin skal hefja lyfjagjöfina fyrir *1.000 a.e. skammt*.

<u>Aðferð við lyfjagjöf fyrir 500 a.e. skammt</u>

1. Viðhafa skal smitgát við gjöf lyfsins.
2. Eftir blöndun eru Cinryze lausnir litlausar eða örlítið bláleitar og tærar. Ekki má nota lyfið ef lausnirnar eru skýjaðar eða mislitar.
3. Notið dauðhreinsaða, einnota, 10 ml sprautu, dragið stimpilinn aftur og hleypið um það bil 5 ml af lofti inn í sprautuna.
4. Festið sprautuna ofan á glæra endann á millistykkinu með því að snúa henni réttsælis.
5. Hvolfið hettuglasinu varlega og dælið lofti í lausnina og dragið síðan blönduðu Cinryze lausnina rólega upp í sprautuna.
6. Losið sprautuna frá hettuglasinu með því að snúa henni rangsælis og losa hana frá glæra enda millistykkisins.
7. Skoðið blönduðu Cinryze lausnina með tilliti til agna áður en lyfið er gefið; ekki má nota lausnina ef agnir eru í henni.
8. Festið stungusettið við sprautuna sem inniheldur Cinryze lausn og dælið í bláæð sjúklings. Gefið 500 a.e. (blandað í 5 ml af vatni fyrir stungulyf) af Cinryze með inndælingu í bláæð á hraðanum 1 ml á mínútu á 5 mínútum.

<u>Aðferð við lyfjagjöf fyrir 1.000 a.e. skammt</u>

1. Viðhafa skal smitgát við gjöf lyfsins.
2. Eftir blöndun eru Cinryze lausnir litlausar eða örlítið bláleitar og tærar. Ekki má nota lyfið ef lausnirnar eru skýjaðar eða mislitar.
3. Notið dauðhreinsaða, einnota, 10 ml sprautu, dragið stimpilinn aftur og hleypið um það bil 5 ml af lofti inn í sprautuna.
4. Festið sprautuna ofan á glæra endann á millistykkinu með því að snúa henni réttsælis.
5. Hvolfið hettuglasinu varlega og dælið lofti í lausnina og dragið síðan blönduðu Cinryze lausnina rólega upp í sprautuna.
6. Losið sprautuna frá hettuglasinu með því að snúa henni rangsælis og losa hana frá glæra enda millistykkisins.
7. Notið sömu sprautuna og endurtakið skref 3 til 6 með annað hettuglas af blandaðri Cinryze lausn til þess að útbúa einn heilan 10 ml skammt.
8. Skoðið blönduðu Cinryze lausnina með tilliti til agna áður en lyfið er gefið; ekki má nota lausnina ef agnir eru í henni.
9. Festið stungusettið við sprautuna sem inniheldur Cinryze lausn og dælið í bláæð sjúklings. Gefið 1.000 a.e. (blandað í 10 ml af vatni fyrir stungulyf) af Cinryze með inndælingu í bláæð á hraðanum 1 ml á mínútu á 10 mínútum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vín
Austurríki
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/688/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. júní 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 26 maí 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar https://www.lyfjastofnun.is.

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegs virks efnis

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vín
Austurríki

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

- **Opinber lokasamþykkt**

Samkvæmt ákvæðum 114. greinar í tilskipun 2001/83/EB annast opinber rannsóknarstofa eða rannsóknarstofa sem tilnefnd er til þess, opinbera lokasamþykkt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:
- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Áður en lyfið er sett á markað í hverju aðildarríki fyrir sig, skal markaðsleyfishafi fá innihald og framsetningu fræðsluefnis samþykkt af viðkomandi lyfjayfirvöldum.

Markaðsleyfishafi skal tryggja að allir læknar sem gert er ráð fyrir að muni ávísa Cinryze fái í hendur fræðsluefni.

Fræðsluefnið skal innihalda eftirfarandi:
- Samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðil fyrir Cinryze
- Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn
- Fræðsluefni fyrir þá sem ekki eru heilbrigðisstarfsmenn

Fræðsluefni fyrir heilbrigðisstarfsmenn skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins í heimahúsi eða af sjúklingnum sjálfum.

- Það er á ábyrgð læknisins sem ávísar lyfinu að meta hvaða sjúklingar gætu notað Cinryze í heimahúsi eða gefið sér það sjálfir.

- Það er á ábyrgð læknisins sem ávísar lyfinu að veita viðeigandi þjálfun fyrir þá sem ekki eru heilbrigðisstarfsmenn og munu gefa lyfið í heimahúsi, þ.e. sjúklingnum ef hann gefur sér lyfið sjálfur eða fjölskyldumeðlim sem gefur lyfið. Hafa skal reglulegt eftirlit með lyfjagjöf sjúklings/umönnunaraðila til að tryggja að ávallt sé staðið rétt að gjöf lyfsins.

- Þjálfunin sem veita skal á að fela í sér eftirfarandi atriði:
    - Varúðarreglur við geymslu
    - Skammta og ábendingar fyrir meðferð
    - Undirbúning eins skammts af Cinryze (500 a.e.) með blöndun innihalds eins hettuglass
    - Undirbúning eins skammts af Cinryze (1.000 a.e.) með blöndun innihalds tveggja hettuglasa
    - Aðferð við blöndun innihalds hvers hettuglass
    - Aðferð við inndælingu í bláæð
    - Aðferð og hraða inndælingar eins skammts af Cinryze (500 a.e.)
    - Aðferð og hraða inndælingar eins skammts af Cinryze (1.000 a.e.)
    - Fyrirmæli um að leita eftir bráðameðferð hjá heilbrigðisstarfsmanni ef ekki næst aðgengi að bláæð eða verkun fæst ekki
    - Fyrirmæli um hvernig skal meðhöndla mögulegar aukaverkanir

Upplýsingar um nauðsyn þess að halda dagbók til þess að halda skrá yfir hverja lyfjagjöf sem sjúklingurinn fær heima og að hafa skuli hana meðferðis við hverja komu til læknis. Upplýsingarnar sem skal skrá niður eru m.a.:

- Dagsetning og tímasetning meðferðar
- Lotunúmer og sá skammtur sem sjúklingurinn fékk
- Ábending fyrir meðferð (brátt kast eða fyrirbyggjandi meðferð)
- Viðbrögð við meðferð
- Aukaverkanir

- Það er á ábyrgð læknisins sem ávísar lyfinu að ganga úr skugga um að sá sem gefur lyfið hafi náð þeirri færni sem nauðsynleg er til að til þess að gefa Cinryze á öruggan og skilvirkan hátt í heimahúsi.

Fræðsluefnið fyrir þá sem ekki eru heilbrigðisstarfsmenn á að fela í sér upplýsingar um eftirfarandi lykilatriði:

- Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins í heimahúsi eða af sjúklingnum sjálfum.

- Læknirinn sem ávísar lyfinu gæti í sumum tilvikum tekið ákvörðun um að einstaklingur sem ekki er heilbrigðisstarfsmaður, svo sem fjölskyldumeðlimur eða sjúklingurinn sjálfur, geti gefið lyfið í heimahúsi.

- Einstaklingur sem ekki er heilbrigðisstarfsmaður verður að ná ákveðinni færni áður en hann getur gefið Cinryze á öruggan og skilvirkan hátt í heimahúsi.

- Læknirinn sem ávísar lyfinu mun veita þjálfun sem tekur til eftirfarandi atriða:
    - Varúðarreglur við geymslu
    - Skammta og ábendingar fyrir meðferð
    - Undirbúning eins skammts af Cinryze (500 a.e.) með blöndun innihalds eins hettuglass
    - Undirbúning eins skammts af Cinryze (1.000 a.e.) með blöndun innihalds tveggja hettuglasa
    - Aðferð við blöndun innihalds hvers hettuglass
    - Aðferð við inndælingu í bláæð
    - Aðferð og hraða inndælingar eins skammts af Cinryze (500 a.e.)
    - Aðferð og hraða inndælingar eins skammts af Cinryze (1.000 a.e.)
    - Fyrirmæli um að leita eftir bráðameðferð hjá heilbrigðisstarfsmanni ef ekki næst aðgengi að bláæð eða verkun fæst ekki
    - Fyrirmæli um hvernig skal meðhöndla mögulegar aukaverkanir
    - Upplýsingar um nauðsyn þess að halda dagbók til þess að skrá hverja lyfjagjöf sem sjúklingurinn fær heima og að hafa skuli hana meðferðis við hverja komu til læknis. Upplýsingarnar sem skal skrá niður eru m.a.:
    - Dagsetning og tímasetning meðferðar
    - Lotunúmer og sá skammtur sem sjúklingurinn fékk
    - Ábending fyrir meðferð (brátt kast eða fyrirbyggjandi meðferð)
    - Viðbrögð við meðferð
    - Aukaverkanir
    - Bæklingur sem gefur nákvæmar upplýsingar um lykilatriði þjálfunarinnar, skal hafður aðgengilegur heima til hliðsjónar.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Cinryze 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn
manna C1-esterasahemill

2. VIRKT EFNI

Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas 500 a.e. af manna C1-esterasahemli í hverjum 5 ml, en það svarar til 100 a.e./ml. Tvö hettuglös af blönduðu Cinryze gefa samanlagt einn skammt.

3. HJÁLPAREFNI

Hettuglas með stungulyfsstofni: natríumklóríð, súkrósi, natríumsítrat, L-valín, L-alanín og L-treonín
Hettuglas með leysi: vatn fyrir stungulyf

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyfsstofn og leysir, lausn

2 hettuglös með stungulyfsstofni
2 hettuglös með leysi
2 millistykki með síu
2 einnota 10 ml sprautur
2 stungusett
2 hlífðarmottur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til notkunar í bláæð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vín
Austurríki

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/688/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Cinryze

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

CINRYZE MERKING Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ

Cinryze 500 a.e. stungulyfsstofn, lausn
manna C1-esterasahemill
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

500 a.e.

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKING Á HETTUGLASI MEÐ LEYSI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Leysir fyrir Cinryze
Vatn fyrir stungulyf

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

5 ml

6. ANNAÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Cinryze 500 a.e. stungulyfsstofn og leysir, lausn.
manna C1-esterasahemill

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Cinryze og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Cinryze
3. Hvernig nota á Cinryze
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Cinryze
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Cinryze og við hverju það er notað

Virka efnið í Cinryze er mannaprótein sem nefnist „C1-esterasahemill“.

C1-esterasahemill er náttúrulegt prótein sem er til staðar í blóðinu við eðlilegar aðstæður. Ef of lítið er af C1-esterasahemli í blóðinu eða C1-esterasahemillinn hefur ekki fullnægjandi verkun getur það leitt til bjúgs sem kemur í köstum (svonefnds ofsabjúgs). Einkennin geta verið kviðverkir og bjúgur:
- á höndum og fótum
- í andliti, augnlokum, vörum eða tungu
- í barkakýli, sem getur valdið öndunarerfiðleikum
- á kynfærum.

Hjá fullorðnum og börnum getur Cinryze aukið magn C1-esterasahemils í blóðinu og annaðhvort komið í veg fyrir (reglulega eða fyrir skurðaðgerðir eða tannaðgerðir) þessi ofsabjúgsköst eða stöðvað þau eftir að þau eru byrjuð.

Hjá fullorðnum, unglingum og börnum (6 ára og eldri) getur Cinryze aukið magn C1-esterasahemils í blóðinu og reglulega komið í veg fyrir þessi ofsabjúgsköst.

2. Áður en byrjað er að nota Cinryze

Ekki má nota Cinryze

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir manna C1-esterasahemli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Mikilvægt er að þú látir lækninn vita ef þú telur að þú hafir einhvern tíma sýnt ofnæmisviðbrögð við einhverju af innihaldsefnum Cinryze.

Varnaðarorð og varúðarreglur

- Áður en meðferð með Cinryze hefst er mikilvægt að þú segir lækninum frá því ef þú ert með eða hefur einhvern tíma verið með blóðstorkutruflanir (segamyndun). Ef svo er verður haft náið eftirlit með þér.
- Ef þú ferð að fá útbrot, andþyngsli, blísturshljóð við öndun eða hraðan hjartslátt þegar þú hefur tekið Cinryze áttu að hafa samband við lækninn **samstundis**. Sjá kafla 4.
- Þegar lyf eru unnin úr blóði eða plasma eru sérstakar ráðstafanir gerðar til þess að koma í veg fyrir að sýkingar berist til sjúklinga. Þær eru m.a. að velja vandlega þá sem gefa blóð eða plasma til þess að tryggja að þeir sem gætu borið smit séu útilokaðir og að skima allt blóð og plasma sem gefið er fyrir vísbendingum um veirur/sýkingar. Framleiðendur þessara lyfja beita einnig aðferðum við vinnslu blóðs og plasma sem geta gert veirur óvirkar eða fjarlægt þær. Þrátt fyrir þetta er ekki fullkomlega hægt að útiloka að smit geti borist með lyfjum sem unnin eru úr blóði eða plasma manna. Þetta á einnig við um óþekktar eða nýgreindar veirur og aðra sýkingavalda.
- Þær aðferðir sem eru notaðar eru taldar virkar gegn hjúpuðum veirum svo sem HIV-veiru, lifrarbólgu B og lifrarbólgu C veirum og veirunum lifrarbólgu A og parvóveiru B19 sem ekki hafa hjúp.
- Læknirinn ráðleggur þér ef til vill að íhuga bólusetningu gegn lifrarbólgu A og lifrarbólgu B ef þú færð endurteknar eða reglulegar lyfjagjafir með manna C1-esterasahemli sem unninn er úr plasma úr mönnum.
- Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal hjúkrunarfræðingurinn eða læknir skrá með skýrum hætti heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er.

Börn

Cinryze er ekki ætlað til notkunar fyrir börn yngri en 6 ára við reglulega fyrribyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum.

Notkun annarra lyfja samhliða Cinryze

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum áður en Cinryze er notað. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi notkunar Cinryze á meðgöngu og meðan á brjóstagjöf stendur. Læknirinn mun ræða við þig um áhættu og ávinning þess að nota lyfið.

Akstur og notkun véla

Cinryze hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Cinryze inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 11,5 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,5% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

3. Hvernig nota á Cinryze

Læknir sem hefur reynslu af meðhöndlun sjúklinga með arfgengan ofsabjúg mun hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun blanda Cinryze og gefa þér lyfið með inndælingu. Ef læknirinn telur að þú getir gefið sjálfum/sjálfri þér lyfið mun hann eða hjúkrunarfræðingur þjálfa þig eða

fjölskyldumeðlim í að blanda Cinryze og gefa það með inndælingu. Læknirinn mun fara reglulega yfir það með þér eða fjölskyldumeðlim eða umönnunaraðila hvernig á að blanda og gefa Cinryze.

Ráðlagður skammtur af Cinryze fyrir fullorðna, unglinga, börn, aldraða og sjúklinga sem hafa skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi er eftirfarandi:

Notkun handa fullorðnum og unglingum (12 ára og eldri)

Meðferð ofsabjúgskasta

- Gefa skal 1.000 a.e. skammt (tvö hettuglös) af Cinryze með inndælingu við fyrstu einkenni um ofsabjúgskast.
- Gefa má annan 1.000 a.e. skammt með inndælingu ef ekki hefur dregið úr einkennum eftir 60 mínútur.
- Ef þú færð alvarlegt kast, sérstaklega ef um er að ræða þrota í barkakýli, eða ef bið verður á að meðferð sé hafin, má gefa síðari 1.000 a.e. skammtinn áður en 60 mínútur eru liðnar frá fyrsta skammtinum, en það fer eftir því hvernig líkaminn bregst við fyrsta skammtinum.
- Cinryze skal gefa með inndælingu í bláæð.

Regluleg fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum

- Gefa skal 1.000 a.e. skammt (tvö hettuglös) af Cinryze á 3 eða 4 daga fresti til reglulegrar fyrirbyggjandi meðferðar við ofsabjúgsköstum.
- Læknirinn gæti breytt tímalengd á milli skammta, en það fer eftir því hver svörun þín við Cinryze er.
- Cinryze skal gefa með inndælingu í bláæð.

Fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum fyrir aðgerðir

- Gefa skal 1.000 a.e. skammt (tvö hettuglös) af Cinryze með inndælingu innan 24 klukkustunda fyrir læknisaðgerð, tannaðgerð eða skurðaðgerð.
- Cinryze skal gefa með inndælingu í bláæð.

Notkun handa börnum

Meðferð við ofsabjúgsköstum	Fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum fyrir aðgerðir	Regluleg fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum
2 til 11 ára, > 25 kg: Gefa skal 1.000 a.e. skammt (tvö hettuglös) af Cinryze við fyrstu merki um að kast sé að hefjast. Gefa má annan skammt með 1.000 a.e. ef einkennin batna ekki eftir 60 mínútur. *2 til 11 ára, 10-25 kg:* Gefa skal 500 a.e. skammt (eitt hettuglas) af Cinryze við fyrstu merki um að kast sé að hefjast. Gefa má annan skammt með 500 a.e. ef sjúklingurinn hefur ekki svarað nægilega vel eftir 60 mínútur.	*2 til 11 ára, > 25 kg:* Gefa skal 1.000 a.e. skammt (tvö hettuglös) af Cinryze allt að 24 klukkustundum fyrir læknisaðgerð, tannaðgerð eða skurðaðgerð. *2 til 11 ára, 10-25 kg:* Gefa skal 500 a.e. skammt (eitt hettuglas) af Cinryze allt að 24 klukkustundum fyrir læknisaðgerð, tannaðgerð eða skurðagerð.	*6 til 11 ára:* Gefa skal 500 a.e. skammt (eitt hettuglas) af Cinryze á 3 eða 4 daga fresti fyrir reglulega fyrirbyggjandi meðferð við ofsabjúgsköstum. Læknirinn getur þurft að aðlaga tímann milli skammta með tilliti til svörun þinni við Cinryze.

Blöndun og lyfjagjöf

Cinryze er venjulega gefið í bláæð af lækni eða hjúkrunarfræðingi. En þú eða umönnunaraðili þinn gæti líka gefið Cinryze með inndælingu, en aðeins eftir að hafa fengið viðeigandi þjálfun. Ef þú gefur þér lyfið með inndælingu sjálfur/sjálf áttu alltaf að nota það eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækninum. Ef læknirinn telur að meðferð í heimahúsi gæti hentað þér mun hann gefa þér nákvæmar leiðbeiningar. Þá yrðir þú að halda dagbók til þess að skrá niður hverja lyfjagjöf og hana þarft þú að hafa með þér við hverja komu til læknisins. Haft verður reglulegt eftirlit með því hvernig þú eða umönnunaraðili þinn gefur lyfið til þess að tryggja að það sé gert á réttan hátt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Meðal annars geta komið fram ofnæmisviðbrögð.

Látið lækninn **samstundis** vita ef vart verður við einhver af eftirfarandi einkennum við notkun lyfsins. Þrátt fyrir að þessi einkenni séu mjög sjaldgæf geta þau verið alvarleg.

Skyndileg blísturshljóð við öndun, öndunarerfiðleikar, bjúgur í augnlokum, andliti eða vörum, útbrot eða kláði (sérstaklega ef um allan líkamann er að ræða).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum): höfuðverkur, ógleði.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum): ofnæmi, sundl, uppköst, útbrot, kláði eða roði, útbrot eða verkur á stungustað, hiti.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum): hár blóðsykur, blóðtappi, aumar bláæðar, hitakóf, hósti, kviðverkir, niðurgangur, flögnun húðar, þroti og verkir í liðum, vöðvaverkir og óþægindi fyrir brjósti.

Búist er við að aukaverkanir hjá börnum og unglingum séu svipaðar og aukaverkanir hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Cinryze

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglösunum á eftir „EXP“.
Geymið við lægri hita en 25°C. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir blöndun skal nota Cinryze lausn strax.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Cinryze inniheldur

Virka efnið er manna C1-esterasahemill framleiddur úr plasma manna. Hvert hettuglas með stungulyfsstofni inniheldur 500 a.e. af manna C1-esterasahemli. Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas 500 a.e. af manna C1-esterasahemli í hverjum 5 ml, samsvarandi 100 a.e./ml styrk. Tvö hettuglös af blönduðu Cinryze innihalda 1.000 a.e. af manna C1-esterasahemli í hverjum 10 ml, samsvarandi 100 a.e./ml styrk.

Heildarmagn próteina í blandaðri lausn er 15 ± 5 mg/ml.

Ein alþjóðleg eining (a.e.) jafngildir því magni af C1-esterasahemli sem er til staðar í 1 ml af eðlilegu plasma hjá mönnum.

Önnur innihaldsefni eru natríumklorið, súkrósi, natríumsítrat, L-valín, L-alanín og L-treonín (sjá kafla 2).

Leysir: vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Cinryze og pakkningastærðir

Stungulyfsstofn og leysir, lausn.
Cinryze er hvítt duft í hettuglasi.
Eftir að það hefur verið leyst upp í vatni fyrir stungulyf er lausnin tær og litlaus eða örlítið bláleit.

Hver pakkning inniheldur:
2 hettuglös með Cinryze 500 a.e. af stungulyfsstofni
2 hettuglös með vatni fyrir stungulyf (5 ml hvert)
2 millistykki með síu
2 einnota 10 ml sprautur
2 stungusett fyrir bláæð
2 hlífðarmottur

Eingöngu má nota silíkonfría sprautu (sem fylgir í pakkningunni) til gjafar lyfsins.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Markaðsleyfishafi

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vín
Austurríki

Framleiðandi

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vín
Austurríki

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България
Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika
Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark
Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva
Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg
Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország
Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta
Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland
Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti
Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France
Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska
Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland
Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia
Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland
Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge
Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich
Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska
Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal
Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija
Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika
Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland
Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige
Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Blöndun og gjöf Cinryze

Blöndun, lyfjagjöf og meðhöndlun inndælingarbúnaðar og nála skal fara fram með varúð.

Nota skal annaðhvort millistykki með síu sem fylgir með Cinryze eða nál með oddi á báðum endum sem fáanleg er á markaðnum.

Eingöngu má nota silíkonfría sprautu (sem fylgir í pakkningunni) til gjafar lyfsins.

Undirbúningur og meðhöndlun

Cinryze er ætlað til gjafar í bláæð eftir blöndun með vatni fyrir stungulyf.
Cinryze hettuglas er einnota.

Blöndun

Fyrir 500 a.e. skammt þarf eitt hettuglas með stungulyfsstofni, 1 hettuglas með leysi, 1 millistykki með síu, 1 einnota 10 ml sprautu, 1 stungusett og 1 hlífðarmottu. Geymið hitt hettuglasið og gjafasettið fyrir næsta skammt.

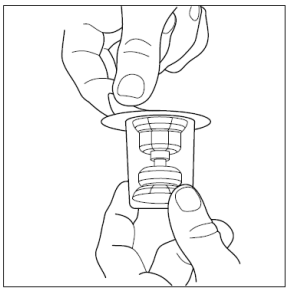
Fyrir 1.000 a.e. skammt þarf tvö hettuglös með stungulyfsstofni, 2 hettuglös með leysi, 2 millistykki með síu, 1 einnota 10 ml sprautu, 1 stungusett og 1 hlífðarmottu.

Blanda skal innihald hvers hettuglass af lyfinu með 5 ml af vatni fyrir stungulyf.
Eitt hettuglas af blönduðu Cinryze samsvarar skammti með 500 a.e. Því skal aðeins blanda eitt Cinryze hettuglas fyrir einn 500 a.e. skammt.

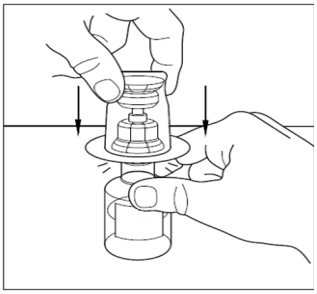
Tvö hettuglös af blönduðu Cinryze samsvara skammti með 1.000 a.e. Því eru notuð tvö hettuglös saman fyrir einn skammt með 1.000 a.e.

1. Vinnið á hlífðarmottunni sem fylgdi með og þvoið hendur áður en framkvæmd eftirfarandi skrefa hefst.
2. Við blöndun skal nota aðferð sem felur í sér smitgát.
3. Gangið úr skugga um að hettuglösin með stungulyfsstofninum og leysinum séu við stofuhita (15ºC - 25ºC).
4. Losaðu um merkimiðann á hettuglasinu með stungulyfsstofninum með því að fletta niður fjólublá röndinni, sem er merkt með ör.
5. Fjarlægið plastlokin af hettuglösunum sem innihalda stungulyfsstofninn og leysinn.
6. Hreinsið tappa með sótthreinsunarþurrku og látið þá þorna fyrir notkun.

7. Fjarlægið hlífðarþynnuna af umbúðum millistykkisins. Takið millistykkið ekki úr umbúðunum.

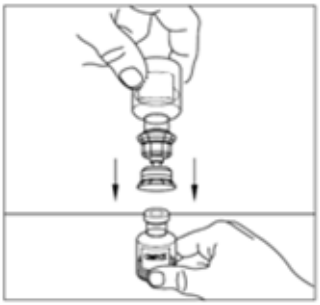


8. Athugið: Millistykkið verður að vera tengt hettuglasinu með leysinum áður en það er tengt við hettuglasið með stungulyfsstofninum, þannig að hettuglasið með stungulyfsstofninum haldist lofttæmt. Setjið hettuglasið með leysinum á sléttan flöt og stingið bláa enda millistykkisins í hettuglasið með leysinum og þrýstið niður þar til oddurinn stingst gegnum miðju tappans í hettuglasinu með leysinum og millistykkið smellur á réttan stað. Millistykkið verður að vera lóðrétt þegar því er stungið í gegnum tappann.



9. Fjarlægið plastumbúðirnar af millistykkinu og fleygið þeim. Gætið þess að snerta ekki óvarinn endann á millistykkinu.

10. Setjið hettuglasið með stungulyfsstofninum á sléttan flöt. Hvolfið millistykkinu og hettuglasinu með leysinum, sem er vatn fyrir stungulyf, og stingið glæra endanum á millistykkinu í hettuglasið með stungulyfsstofninum og þrýstið niður þar til oddurinn stingst gegnum gúmmítappann og millistykkið smellur á réttan stað. Millistykkið verður að vera lóðrétt þegar því er stungið í gegnum tappann á hettuglasinu með stungulyfsstofninum. Lofttæmingin í hettuglasinu með stungulyfsstofninum mun draga leysinn inn í hettuglasið. Ef hettuglasið er ekki lofttæmt á ekki að nota lyfið.



11. Hvirflið hettuglasinu með stungulyfsstofninum varlega þar til allt duftið er uppleyst. Hristið ekki hettuglasið með stungulyfsstofninum. Gangið úr skugga um að allt duftið sé uppleyst.

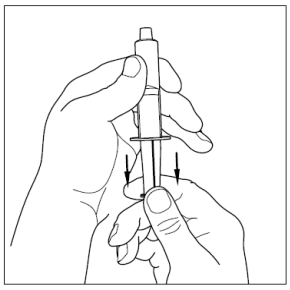
12. Aftengið hettuglasið með leysinum með því að snúa rangsælis. Fjarlægið ekki glæra endann á millistykkinu úr hettuglasinu með stungulyfsstofninum.

Eitt hettuglas með blönduðu Cinryze inniheldur 500 a.e. af manna C1-esterasahemli í 5 ml, en það gefur styrkleikann 100 a.e/ml. Hefjið lyfjagjöfina ef sjúklingur á að fá 500 a.e. skammt.

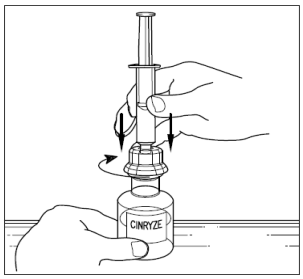
Blanda þarf tvö hettuglös af Cinryze stungulyfsstofni fyrir einn skammt (1.000 a.e./10 ml). Því skal endurtaka leiðbeiningar 1 til 12 hér að framan með því að nota aðra pakkningu sem inniheldur millistykki til þess að blanda innihald síðara hettuglassins. Ekki má nota sama millistykkið aftur. Þegar búið er að blanda bæði hettuglösin skal hefja lyfjagjöfina fyrir 1.000 a.e. skammt.

Aðferð við lyfjagjöf fyrir 500 a.e. skammt

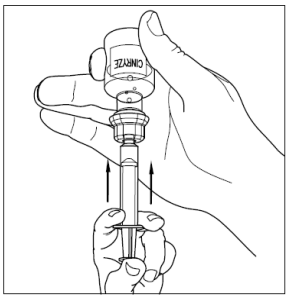
1. Viðhafa skal smitgát við gjöf lyfsins.
2. Eftir blöndun eru Cinryze lausnir litlausar eða örlítið bláleitar og tærar. Ekki má nota lyfið ef lausnirnar eru skýjaðar eða mislitar.
3. Notið dauðhreinsaða, einnota, 10 ml sprautu, dragið stimpilinn aftur og hleypið um það bil 5 ml af lofti inn í sprautuna.

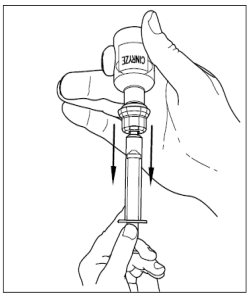


4. Festið sprautuna ofan á glæra endann á millistykkinu með því að snúa henni réttsælis.

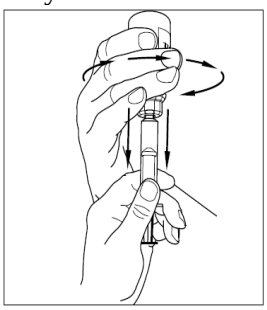


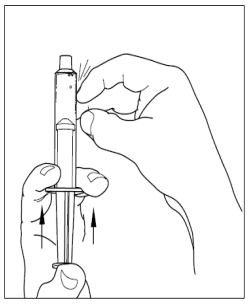
5. Hvolfið hettuglasinu varlega og dælið lofti í lausnina og dragið síðan blönduðu Cinryze lausnina rólega upp í sprautuna.





6. Losið sprautuna frá hettuglasinu með því að snúa henni rangsælis og losa hana frá glæra enda millistykkisins.

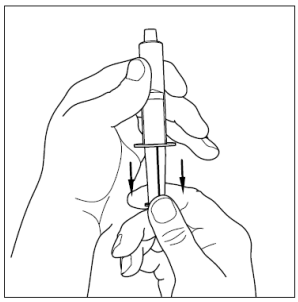




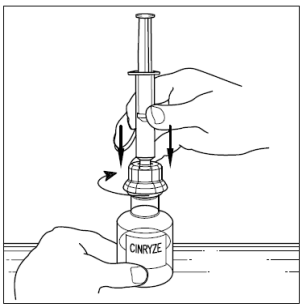
7. Skoðið blönduðu Cinryze lausnina með tilliti til agna áður en lyfið er gefið; ekki má nota lausnina ef agnir eru í henni.
8. Festið stungusettið við sprautuna sem inniheldur Cinryze lausn og dælið í bláæð sjúklings. Gefið 500 a.e. (blandað í 5 ml af vatni fyrir stungulyf) af Cinryze með inndælingu í bláæð á hraðanum 1 ml á mínútu á 5 mínútum.

Aðferð við lyfjagjöf fyrir 1.000 a.e. skammt

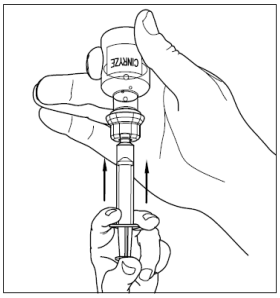
1. Viðhafa skal smitgát við gjöf lyfsins.
2. Eftir blöndun eru Cinryze lausnir litlausar eða örlítið bláleitar og tærar. Ekki má nota lyfið ef lausnirnar eru skýjaðar eða mislitar.
3. Notið dauðhreinsaða, einnota, 10 ml sprautu, dragið stimpilinn aftur og hleypið um það bil 5 ml af lofti inn í sprautuna.

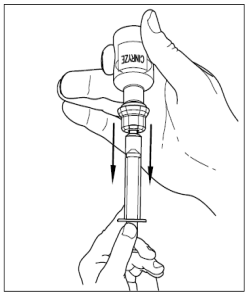


4. Festið sprautuna ofan á glæra endann á millistykkinu með því að snúa henni réttsælis.

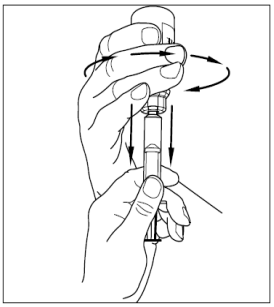


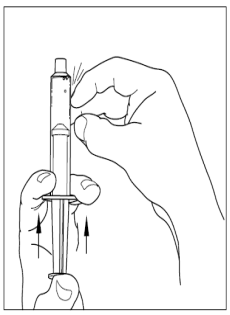
5. Hvolfið hettuglasinu varlega og dælið lofti í lausnina og dragið síðan blönduðu Cinryze lausnina rólega upp í sprautuna.





6. Losið sprautuna frá hettuglasinu með því að snúa henni rangsælis og losa hana frá glæra enda millistykkisins.





7. Notið sömu sprautuna og endurtakið skref 3 til 6 með annað hettuglas af blandaðri Cinryze lausn til þess að útbúa einn heilan 10 ml skammt.
8. Skoðið blönduðu Cinryze lausnina með tilliti til agna áður en lyfið er gefið; ekki má nota lausnina ef agnir eru í henni.
9. Festið stungusettið við sprautuna sem inniheldur Cinryze lausn og dælið í bláæð sjúklings. Gefið 1.000 a.e. (blandað í 10 ml af vatni fyrir stungulyf) af Cinryze með inndælingu í bláæð á hraðanum 1 ml á mínútu á 10 mínútum.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.