

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinryze 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon met poeder voor eenmalig gebruik bevat 500 Internationale Eenheden (IE) humane C1-esteraseremmer, geproduceerd uit plasma van menselijke donoren.

Na reconstitutie bevat één injectieflacon 500 IE humane C1-esteraseremmer per 5 ml, hetgeen overeenkomt met een concentratie van 100 IE/ml. Eén IE is equivalent aan de hoeveelheid C1-esteraseremmer die aanwezig is in 1 ml normaal humaan plasma.

Het totale proteïnegehalte van de gereconstitueerde oplossing is 15 ± 5 mg/ml.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon Cinryze bevat ongeveer 11,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit poeder.

Het oplosmiddel is een transparante, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en pre-procedure preventie van angio-oedeemaanvallen bij volwassenen, adolescenten en kinderen (2 jaar en ouder) met hereditair angio-oedeem (HAE).

Routinepreventie van angio-oedeemaanvallen bij volwassenen, adolescenten en kinderen (6 jaar en ouder) met ernstige en recidiverende aanvallen van hereditair angio-oedeem (HAE) die geen orale preventiebehandelingen verdragen of er onvoldoende door beschermd worden, of patiënten die ontoereikend worden behandeld met herhaalde acute behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met Cinryze dient te worden geïnitieerd onder toezicht van een arts met ervaring in de zorg voor patiënten met hereditair angio-oedeem (HAE).

Dosering

Volwassenen

Behandeling van angio-oedeemaanvallen

- 1.000 IE Cinryze bij het eerste teken van het begin van een angio-oedeemaanval.
- Er kan een tweede dosis van 1.000 IE worden toegediend wanneer de patiënt na 60 minuten niet adequaat heeft gereageerd.
- Voor patiënten die laryngeale aanvallen ondervinden of wanneer het instellen van de behandeling wordt vertraagd, kan de tweede dosis sneller worden gegeven dan na 60 minuten.

Routinepreventie van angio-oedeemaanvallen

- 1.000 IE Cinryze om de 3 of 4 dagen is de aanbevolen aanvangsdosis voor routinepreventie van angio-oedeemaanvallen; het doseringsinterval moet mogelijk worden aangepast in overeenstemming met de individuele respons. De voortdurende behoefte aan regelmatige profylaxe met Cinryze dient geregeld opnieuw te worden beoordeeld.

Pre-procedure preventie van angio-oedeemaanvallen

- 1.000 IE Cinryze binnen 24 uur vóór een medische, tandheelkundige of chirurgische procedure.

Pediatrische patiënten

Adolescenten

Voor behandeling, routinepreventie en pre-procedure preventie bij adolescenten in de leeftijd van 12 tot 17 jaar is de dosis dezelfde als voor volwassenen.

Kinderen

De veiligheid en werkzaamheid van Cinryze bij kinderen jonger dan 2 jaar zijn niet vastgesteld. De gegevens die doseringsaanbevelingen bij kinderen jonger dan 6 jaar ondersteunen, zijn zeer beperkt. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 4.8, 5.1 en 5.2.

Behandeling van angio-oedeemaanvallen	Pre-procedure preventie van angio-oedeemaanvallen	Routinepreventie van angio-oedeemaanvallen
<p><u>2 t/m 11 jaar, >25 kg:</u> 1.000 IE Cinryze bij het eerste teken van het begin van een acute aanval.</p> <p>Er kan een tweede dosis van 1.000 IE worden toegediend als de patiënt na 60 minuten niet adequaat heeft gereageerd.</p>	<p><u>2 t/m 11 jaar, >25 kg:</u> 1.000 IE Cinryze binnen 24 uur vóór een medische, tandheelkundige of chirurgische procedure.</p>	<p><u>6 t/m 11 jaar:</u> 500 IE Cinryze om de 3 of 4 dagen is de aanbevolen aanvangsdosis voor routinepreventie van angio-oedeemaanvallen. Het doseringsinterval en de dosis moeten mogelijk worden aangepast in overeenstemming met de individuele respons. De voortdurende behoefte aan regelmatige profylaxe met Cinryze dient regelmatig opnieuw te worden beoordeeld.</p>
<p><u>2 t/m 11 jaar, 10-25 kg:</u> 500 IE Cinryze bij het eerste teken van het begin van een acute aanval.</p> <p>Er kan een tweede dosis van 500 IE worden toegediend als de patiënt na 60 minuten niet adequaat heeft gereageerd.</p>	<p><u>2 t/m 11 jaar, 10-25 kg:</u> 500 IE Cinryze binnen 24 uur vóór een medische, tandheelkundige of chirurgische procedure.</p>	

Oudere patiënten

Er zijn geen speciale onderzoeken gedaan. Voor behandeling, routinepreventie en pre-procedure preventie bij oudere patiënten, van 65 jaar of ouder, is de dosis gelijk aan die voor volwassenen.

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

Er zijn geen speciale onderzoeken gedaan. Voor behandeling, routinepreventie en pre-procedure preventie bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie is de dosis gelijk aan die voor volwassenen.

Wijze van toediening

Alleen voor intraveneus gebruik.

Het gereconstitueerde product dient te worden toegediend door middel van intraveneuze injectie met een snelheid van 1 ml per minuut.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Trombotische incidenten

Trombotische incidenten zijn gerapporteerd bij neonatale en zeer jonge patiënten die hartbypassprocedures hebben ondergaan, terwijl zij *off-label* hoge doses van een ander C1-esteraseremmerproduct (tot maximaal 500 eenheden^(*)/kg) ontvingen ter voorkoming van capillair leksyndroom. Op basis van een onderzoek bij dieren bestaat er mogelijk een trombogene drempel bij doses van meer dan 200 eenheden^(*)/kg. Patiënten met bekende risicofactoren voor trombotische incidenten (inclusief inwendige katheters) dienen nauwlettend te worden gemonitord.

() [De historisch toegekende waarden voor werkzaamheid hadden betrekking op een interne referentiestandaard waarbij 1 Eenheid (E) gelijk is aan de gemiddelde hoeveelheid C1-esteraseremmer die aanwezig is in 1 ml normaal humaan plasma.] Er is nu een internationale referentiestandaard (IE) geïmplementeerd, waarbij IE ook gedefinieerd wordt als de hoeveelheid C1-esteraseremmer die aanwezig is in 1 ml normaal humaan plasma.*

Overdraagbare agentia

Standaardmaatregelen ter voorkoming van infecties als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen die zijn bereid uit humaan bloed of plasma omvatten de selectie van donoren, screening van individuele donaties en plasmapools op specifieke markers van infectie en de incorporatie van effectieve fabricagestappen voor het inactiveren/verwijderen van virussen. Desondanks kan, wanneer uit humaan bloed of plasma bereide geneesmiddelen worden toegediend, de mogelijkheid van overdracht van infectieuze agentia niet volledig worden uitgesloten. Dit is ook van toepassing op onbekende of opkomende virussen en andere pathogenen.

De genomen maatregelen worden gezien als effectief voor omhulde virussen zoals HIV, HBV en HCV en voor de niet-omhulde virussen HAV en parvovirus B19.

Geschikte vaccinatie (hepatitis A en B) dient te worden overwogen voor patiënten die regelmatig/herhaaldelijk een aan humaan plasma ontleend C1-esteraseremmerproduct ontvangen.

Overgevoeligheid

Zoals met elk biologisch product kunnen overgevoeligheidsreacties optreden. Overgevoeligheidsreacties kunnen symptomen hebben die overeenkomen met angio-oedeemaanvallen. Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de vroege tekenen van overgevoeligheidsreacties waaronder netelroos, gegeneraliseerde urticaria, strak gevoel op de borst, piepend ademhalen, hypotensie en anafylaxie. Wanneer deze symptomen na toediening optreden, dienen zij hun arts te waarschuwen. In geval van anafylactische reacties of shock dient medische spoedbehandeling te worden toegediend.

Thuisbehandeling of zelftoediening

Er is beperkte informatie over het gebruik van dit geneesmiddel bij thuis- of zelftoediening. Mogelijke risico's in verband met thuisbehandeling houden verband met de toediening op zich, evenals de behandeling van bijwerkingen, met name overgevoeligheid. De beslissing over het gebruik van thuisbehandeling voor een individuele patiënt dient te worden genomen door de behandelend arts, die zeker moet stellen dat de juiste training wordt gegeven en het gebruik met tussenpozen wordt beoordeeld.

Pediatrische patiënten

Trombotische incidenten zijn gerapporteerd bij neonatale en zeer jonge patiënten die hartbypassprocedures hebben ondergaan, terwijl zij *off-label* hoge doses van een ander C1-esteraseremmerproduct (tot maximaal 500 eenheden^(*)/kg) ontvingen ter voorkoming van capillair leksyndroom.

Natrium

Dit geneesmiddel bevat 11,5 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 0,5% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Volgens de gegevens over een klein aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap heeft humane C1-esteraseremmer geen nadelige effecten op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Vooralsnog zijn er geen andere relevante epidemiologische gegevens beschikbaar. In reproductieonderzoeken bij ratten werden geen maternale of embryofoetale effecten van de behandeling opgemerkt op dosisniveaus tot 28 keer de aanbevolen humane dosis (1.000 IE) op basis van een gemiddeld volwassen lichaamsgewicht van 70 kg. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Daarom dient Cinryze alleen aan zwangere vrouwen te worden gegeven wanneer het duidelijk is geïndiceerd.

Borstvoeding

Het is niet bekend of humane C1-esteraseremmer in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Cinryze moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen specifieke onderzoeken op vruchtbaarheid, vroege embryonale en postnatale ontwikkeling of carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van de thans beschikbare klinische gegevens heeft Cinryze geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De zeer vaak optredende bijwerkingen die na infusie met Cinryze werden opgemerkt bij klinisch onderzoek waren hoofdpijn en misselijkheid.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Frequenties van bijwerkingen werden bepaald op basis van 2 centrale placebogecontroleerde en 2 open-labelonderzoeken bij 251 unieke proefpersonen. Voor toewijzing van de frequentie categorie worden alleen frequenties op basis van meldingspercentages uit klinische onderzoeken gebruikt.

Bijwerkingen bij behandeling met Cinryze worden geklasseerd per systeem/orgaanklasse volgens MedDRA en absolute frequentie in Tabel 1. Binnen elke frequentiegroepering, worden bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst. Frequenties worden gedefinieerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$) soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken en in postmarketingmeldingen

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Immuunsysteemaandoeningen	Vaak	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Hyperglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
Bloedvataandoeningen	Soms	Veneuze trombose, flebitis, veneus brandend gevoel, opvliegers
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Hoesten
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid
	Vaak	Braken
	Soms	Diarree, buikpijn
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Huiduitslag, erytheem, pruritus
	Soms	Contactdermatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Soms	Gewrichtszwelling, artralgie, myalgie

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	Uitslag/erytheem op de injectieplek, pijn op de infusieplek, pyrexie
	Soms	Borstklachten

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Onder rapporten van veneuze trombose was de vaakst voorkomende onderliggende risicofactor de aanwezigheid van een interne katheter.

Lokale reacties op de injectieplek deden zich zelden voor. In klinische onderzoeken deden deze lokale reacties (beschreven als pijn, bloeduitstorting of uitslag op de injectie-/katheterplek, veneus brandend gevoel of flebitis) zich voor in verband met ongeveer 0,2% van de infusies.

Pediatrische patiënten

In klinische onderzoeken waren 61 unieke pediatrische proefpersonen opgenomen die werden blootgesteld aan meer dan 2500 infusies van Cinryze (2-5 jaar, n=3; 6-11 jaar, n=32; 12-17 jaar, n=26). Onder deze kinderen omvatten de enige bijwerkingen met Cinryze hoofdpijn, misselijkheid, pyrexie en erytheem op de infusieplek. Geen van deze bijwerkingen waren ernstig en geen ervan leidde tot het stoppen met het geneesmiddel. Over het geheel genomen komen de veiligheid en verdraagbaarheid van Cinryze bij kinderen, adolescenten en volwassenen overeen.

Voor veiligheid met betrekking tot overdraagbare agentia, zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: bij hereditair angio-oedeem gebruikte geneesmiddelen, C1-esteraseremmer, aan plasma ontleend, ATC-code: B06AC01.

Werkingsmechanisme

C1-esteraseremmer is een lid van de serineproteaseremmer-, of serpine-, superproteïnenfamilie. De belangrijkste functie van serpinen is het reguleren van de werking van serineproteasen. C1-esteraseremmer is een glycoproteïne met enkele keten die wordt gevonden in plasma die, in zijn volgroeide staat, bestaat uit 478 aminozuren met een schijnbaar moleculair gewicht van 105 kD.

C1-esteraseremmer remt het complementsysteem door het binden van C1r en C1s, twee van de werkzame enzymsubeenheden van de eerste component van het complementsysteem (C1) in de klassieke route, evenals aan mannose-bindende lectine-geassocieerde serineproteasen in de lectineroute. Het primaire substraat van het geactiveerde C1-enzym is C4; ongeremd C1 resulteert in verlaagde C4-spiegels. C1 is de belangrijkste remmer van contactactivering en reguleert het

contactstelsel en de intrinsieke coagulatieroute door te binden aan en het inactiveren van kallikreïne en factor XIIa. Omdat deze routes deel uitmaken van enzymamplificatiecascades, kan, zonder C1-esteraseremmer, spontane of trigger-geïnduceerde activering van deze routes leiden tot ongehinderde activering en zwelling.

Farmacodynamische effecten

In klinische onderzoeken resulteerde de intraveneuze toediening van Cinryze binnen 1 uur na toediening in een significante verhoging van systemische spiegels van antigene en functionele C1-esteraseremmer. Toediening van C1-esteraseremmer verhoogde de serumspiegels van de C1-esteraseremmer en herstelt tijdelijk de natuurlijke regulering van de contact-, complement- en de fibrinolytische systemen waarbij de zwelling of de neiging tot zwelling onder controle wordt gehouden.

Lage serum-C4-spiegels correleren vaak met HAE-aanvallen. Behandeling met Cinryze resulteerde in verhoging van C4-spiegels na 12 uur. Er was een statistisch significant ($p=0,0017$) verschil in de veranderingen in gemiddelde waarden vanaf basislijn tussen behandelingsgroepen na 12 uur, dat het verband van behandeling met Cinryze met een verhoging in C4-activiteit aantoonde (Cinryze + 2,9 mg/dl *versus* placebo + 0,1 mg/dl).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Gegevens uit twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken (LEVP 2005-1/A en LEVP 2005-1/B), gegevens uit twee open-labelonderzoeken (LEVP 2006-1 en LEVP 2006-4) en twee pediatrie klinische onderzoeken (0624-203 en 0624-301) hebben de werkzaamheid van Cinryze voor de behandeling en preventie van angio-oedeemaanvallen bij proefpersonen met HAE aangetoond.

Cinryze voor de behandeling van HAE-aanvallen

In onderzoek LEVP 2005-1/A werd een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, parallelgroepontwerp gebruikt; 71 proefpersonen met acute HAE-aanvallen werden gerandomiseerd (36 Cinryze, 35 placebo). Het onderzoek heeft aangetoond dat behandeling met Cinryze binnen 4 uur na het begin van een HAE-aanval resulteerde in een meer dan 2-voudige daling in de tijd tot het begin van duidelijke verlichting van het definiërende symptoom van de HAE-aanval in vergelijking met placebo (mediaan 2 uur voor Cinryze *versus* >4 uur voor placebo, $p=0,048$). Behandeling met Cinryze resulteerde ook in een meer dan 2-voudige verlaging in de tijd tot volledige resolutie van de HAE-aanval in vergelijking met placebo (mediaan 12,3 uur *versus* 31,6 uur, $p=0,001$). Het percentage proefpersonen met een begin van duidelijke verlichting van het definiërende symptoom binnen 4 uur na dosering was 60% voor Cinryze en 42% voor placebo ($p=0,062$). Onder de 15 proefpersonen die werden behandeld met *open-label* Cinryze voor laryngeale HAE-aanvallen, had niemand intubatie nodig.

In open-labelonderzoek LEVP 2006-1, werden 101 proefpersonen behandeld voor in totaal 609 acute HAE-aanvallen (gemiddeld 3 aanvallen per proefpersoon; bereik: 1-57). Binnen 4 uur na dosering met Cinryze dosering, bereikte 87% van de aanvallen duidelijke verlichting van het definiërende symptoom. Voor 95% van de aanvallen werd klinische verlichting opgemerkt en/of werden proefpersonen binnen 4 uur ontslagen en naar huis gestuurd. Voor proefpersonen met > 1 aanval, was de proportie van aanvallen die binnen 4 uur na dosering met Cinryze een respons vertoonden en de tijd tot respons vergelijkbaar, ongeacht het aantal behandelde aanvallen. Bij geen van de 84 afzonderlijke laryngeale HAE-aanvallen was na behandeling met Cinryze intubatie nodig.

Cinryze voor de routinepreventie van HAE-aanvallen

Bij onderzoek LEVP 2005-1/B werd een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd, cross-overontwerp gebruikt; 22 proefpersonen waren evalueerbaar voor werkzaamheid (gerandomiseerd en behandeld in beide cross-overperioden). Het onderzoek heeft aangetoond dat

profylaxe met Cinryze resulteerde in een meer dan 2-voudige vermindering van het aantal HAE-aanvallen in vergelijking met placebo (gemiddeld 6,3 aanvallen voor Cinryze *versus* 12,8 aanvallen voor placebo, $p < 0,0001$). De angio-oedeemaanvallen waren ook minder ernstig tijdens profylactische behandeling met Cinryze in vergelijking met placebo (gemiddelde ernstscore 1,3 *versus* 1,9 of een vermindering van 32%, $p = 0,0008$) en van kortere duur (gemiddeld 2,1 dagen *versus* 3,4 dagen of een vermindering van 38%, $p = 0,0004$). Het totale aantal dagen van zwelling tijdens profylactische behandeling met Cinryze werd verminderd in vergelijking met placebo (gemiddeld 10,1 dagen *versus* 29,6 dagen of een 66% vermindering, $p < 0,0001$). Daarnaast had men minder *open-label* Cinryze-infusies nodig voor behandeling van HAE-aanvallen tijdens behandeling met Cinryze in vergelijking met placebo (gemiddeld 4,7 infusies *versus* 15,4 infusies of 70% vermindering, $p < 0,0001$).

In het *open-label* onderzoek LEVP 2006-4, hebben 146 proefpersonen Cinryze ontvangen als HAE-profylaxe voor perioden variërend van 8 dagen tot ongeveer 32 maanden (gemiddeld 8 maanden). Voorafgaand aan opname meldden proefpersonen een gemiddeld maandelijks HAE-aanvalspercentage van 3,0 (bereik: 0,08-28,0); tijdens behandeling met profylactische Cinryze was dit percentage 0,21 (bereik: 0-4,56) en 86% van de proefpersonen ondervond een gemiddelde van ≤ 1 aanval per maand. Voor proefpersonen die gedurende ten minste 1 jaar Cinryze-profylaxe hebben ontvangen, bleef het maandelijks aanvalspercentage per proefpersoon consequent laag (0,34 aanvallen per maand) in relatie tot percentages vóór het onderzoek.

Cinryze voor de pre-procedure preventie van HAE-aanvallen

Open-label Cinryze werd binnen 24 uur voorafgaand aan een totaal van 91 medische, tandheelkundige of chirurgische procedures over het hele klinische programma toegediend (40 procedures bij kinderen en 51 procedures bij volwassenen). Voor 98% van de procedures, werden geen HAE-aanvallen gerapporteerd binnen de 72 uur na een dosis Cinryze.

Pediatrie patiënten (leeftijdsgroep 6 t/m 11 jaar)

Cinryze voor de behandeling van HAE-aanvallen

Onderzoek LEVP 2006-1: Tweeëntwintig pediatrie proefpersonen werden behandeld voor 121 acute HAE-aanvallen. Het aantal HAE-aanvallen die binnen 4 uur na behandeling met Cinryze duidelijk verlichting van het definiërende symptoom bereikten was vergelijkbaar tussen de 22 opgenomen kinderen (leeftijdsbereik: 2-17) en volwassenen, waarbij respectievelijk 89% en 86% van de aanvallen verlichting bereikte.

Onderzoek 0624-203: Hierin waren negen proefpersonen (leeftijdsbereik: 6 t/m 11) opgenomen, die een enkele dosis Cinryze kregen: 3 proefpersonen (10-25 kg) kregen 500 eenheden(*); 3 proefpersonen (>25 kg) 1.000 eenheden(*), en 3 proefpersonen (>25 kg) 1.500 eenheden(*). Alle 9 (100%) proefpersonen bereikten een begin van duidelijke verlichting van het definiërende symptoom binnen 4 uur na het begin van de behandeling met Cinryze. Het gemiddelde interval was 0,5 uur (variërend van 0,25-2,5 uur): 1,25, 0,25, en 0,5 uur in de groepen van respectievelijk 500 eenheden(*), 1.000 eenheden(*), en 1.500 eenheden(*) Cinryze. Het gemiddelde interval tot het volledig verdwijnen van de aanval van HAE voor de 9 proefpersonen bedroeg 13,6 uur (variërend van 1,6-102,3 uur).

Cinryze voor de preventie van HAE-aanvallen

Onderzoek LEVP 2006-4: Voorafgaand aan opname meldden 23 kinderen (leeftijdsbereik: 3 tot 17 jaar) een gemiddeld maandelijks HAE-aanvalspercentage van 3,0 (bereik: 0,5-28,0). Tijdens het onderzoek tijdens de ontvangst van Cinryze-profylaxe (1.000 eenheden(*) om de 3 tot 7 dagen; met uitzondering van een kind van 3 jaar, dat 500 eenheden(*) om de 3 tot 7 dagen kreeg) ondervonden kinderen in de verschillende leeftijdssubgroepen mediane maandelijks HAE-aanvalpercentages van 0,4 (bereik: 0-3,4) en 87% van de kinderen rapporteerde een gemiddelde van ≤ 1 aanval per maand; deze resultaten waren vergelijkbaar met de resultaten bij volwassenen.

Onderzoek 0624-301: Zes pediatische proefpersonen (6 t/m 11 jaar) werden opgenomen en gerandomiseerd voor dosering tweemaal per week gedurende 12 weken in 2 opeenvolgende behandelingen (500/1.000 eenheden^(*) of 1.000/500 eenheden^(*) Cinryze). Beide doses leidden tot een soortgelijke afname in de frequentie van de aanvallen en vertoonden klinisch voordeel met betrekking tot ernst, duur en noodzaak voor acute behandeling van aanvallen.

Pediatische patiënten (leeftijdsgroep < 6 jaar)

Voor de 3 proefpersonen jonger dan 6 jaar was toediening van Cinryze (500 eenheden^(*) of 1.000 eenheden^(*)) geassocieerd met stijging van het gehalte C1-esteraseremmer en klinische werkzaamheid bij acute behandeling en preventie van aanvallen. In zijn algemeenheid werd toediening van Cinryze goed verdragen.

In alle onderzoeken resulteerde toediening van Cinryze in verhogingen in antigene en functionele C1-esteraseremmerspiegels na infusie in vergelijking met waarden voorafgaand aan infusie bij zowel kinderen als volwassenen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Een gerandomiseerd, parallelgroep, *open-label* farmacokinetisch onderzoek van Cinryze werd uitgevoerd bij proefpersonen met niet-symptomatische HAE. De proefpersonen hebben hetzij een enkele intraveneuze dosis van 1.000 eenheden^(*) of een dosis van 1.000 eenheden^(*) gevolgd door een tweede dosis van 1.000 eenheden^(*) 60 minuten later ontvangen. De gemiddelde farmacokinetische parameters voor functionele humane C1-esteraseremmer ontleend aan baselinegecorrigeerde concentratiegegevens worden weergegeven in Tabel 2.

Tabel 2. Gemiddelde farmacokinetische parameters voor functionele C1-esteraseremmer na toediening van Cinryze

Parameters	Enkele dosis (1.000 eenheden[*])	Dubbele dosis (dosis van 1.000 eenheden gevolgd door een tweede dosis van 1.000 eenheden 60 minuten later)
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)
Baselinegecorrigeerde C _{max} (E/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (uur) [mediaan (bereik)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (E*uur/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
Baselinegecorrigeerde AUC _(0-t) (E*uur/ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
KL (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Eliminatiehalfwaardetijd (uur)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n= aantal geëvalueerde proefpersonen.

* De historisch toegekende waarden voor werkzaamheid worden uitgedrukt in interne eenheden (E).

Na intraveneuze toediening van een enkele dosis Cinryze aan HAE-proefpersonen, werd de serumconcentratie van functionele C1-esteraseremmer binnen 1 tot 2 uur verdubbeld. De maximale serumconcentratie (C_{max}) en het gebied onder de serumconcentratietijdscurve (AUC) leek van de enkele naar dubbele dosis te stijgen, hoewel de verhoging niet dosisproportioneel was. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van functionele C1-esteraseremmer na toediening van Cinryze was 56 uur voor een enkele dosis en 62 uur voor de dubbele dosis.

Omdat de C1-esteraseremmer een endogene humane plasmaproteïne is, wordt het niet onderworpen aan metabolisme door Cytochroom P450 iso-enzymen, excretie of de farmacokinetische interacties

tussen geneesmiddelen die door veel verbindingen met laag moleculair gewicht worden vertoond. De verwachte consequentie van metabolisme van een glycoproteïne is via degradatie tot kleine peptiden en individuele aminozuren. Als zodanig zullen de farmacokinetica en excretie van Cinryze naar verwachting niet worden veranderd door nier- of leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

Functionele C1-esteraseremmeractiviteit werd gemeten bij kinderen in de twee *open-label* onderzoeken (zie rubriek 5.1). Gemiddelde verhogingen vanaf de baselinewaarde in functionele C1-esteraseremmeractiviteit gemeten 1 uur na de dosis bij kinderen 2 tot < 18 jaar oud varieerden van 20% tot 88% in Onderzoek LEVP 2006-1 (behandeling) en van 22% tot 46% in Onderzoek LEVP 2006-4 (preventie) in vergelijking met respectievelijk 21% tot 66% en 25% tot 32% bij volwassenen. In twee extra onderzoeken werden de plasmaspiegels beoordeeld bij kinderen (6 t/m 11 jaar).

In onderzoek 0624-203 werd de antigene en functionele activiteit van C1-esteraseremmer in het plasma bij 9 patiënten verkregen na een enkele i.v. dosis van 500 eenheden^(*), 1.000 eenheden^(*) of 1.500 eenheden^(*) Cinryze, op basis van lichaamsgewicht (zie rubriek 5.1). Er werden stijgingen van C1-esteraseremmer antigeenspiegels en functionele activiteit boven de uitgangswaarden na 1 uur en 24 uur na de dosis aangetoond.

In onderzoek 0624-301 werd de antigene en functionele activiteit van C1-esteraseremmer in het plasma gemeten bij 6 patiënten vóór de dosis en 1 uur na i.v. toediening van twee doseringsniveaus van Cinryze (500 eenheden^(*) en 1.000 eenheden^(*)) om de 3 of 4 dagen gedurende 12 weken. Beide Cinryze-doses leidden tot relevante plasmaspiegels van de antigene en functionele activiteit van de C1-esteraseremmer.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van algemene toxiciteit en reproductietoxiciteit. Er zijn geen genotoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd daar het niet waarschijnlijk is dat de werkzame stof direct interactie zal geven met DNA of ander chromosomaal materiaal. Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd op vruchtbaarheid, vroege embryonale en postnatale ontwikkeling, of carcinogeniciteitsonderzoeken omdat chronische dosering bij dieren naar verwachting verband zou houden met ontwikkeling van neutraliserende antilichamen op de humane proteïne.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

Natriumchloride
Sucrose
Natriumcitraat
L-valine
L-alanine
L-threonine

Oplosmiddel:

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Gebruik alleen een siliconenvrije spuit (meegeleverd in de verpakking) voor toediening van het product.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na reconstitutie dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Chemische en fysische stabiliteit bij gebruik gedurende 3 uur op kamertemperatuur (15°C – 25°C) is echter aangetoond.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

500 IE humane C1-esteraseremmer in een kleurloze glazen injectieflacon (Type I), gesloten met een rubberen stop (Type I) en een aluminium afsluiting met een kunststof flip-off-dop.

5 ml water voor injecties in een kleurloze glazen injectieflacon (Type I), gesloten met een rubberen stop (Type I) en een aluminium afsluiting met een kunststof flip-off-dop.

Elke verpakking bevat:

Twee injectieflacons met poeder.

Twee injectieflacons met oplosmiddel.

2 filtertransferhulpmiddelen, 2 wegwerpspuiten van 10 ml, 2 venapunctiesets en 2 beschermmatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Elke kit bevat materiaal voor hetzij één dosis van 1.000 IE hetzij twee doses van 500 IE.

Reconstitutie en toediening van Cinryze

Men dient voorzichtig te zijn bij de reconstitutie, toediening van het product en hantering van de toedieningsset en naalden.

Gebruik het bij Cinryze meegeleverde filtertransferhulpmiddel of een op de markt verkrijgbare naald met dubbele punt.

Preparatie en hantering

Cinryze is bedoeld voor intraveneuze toediening na reconstitutie met water voor injecties. De Cinryze-injectieflacon is voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie

Voor de bereiding van één dosis van 500 IE zijn nodig: 1 flacon met poeder, 1 flacon met oplosmiddel, 1 filtertransferhulpmiddel, 1 wegwerpspuit van 10 ml, 1 venapunctieset en 1 beschermmat.

Voor de bereiding van één dosis van 1.000 IE zijn nodig: 2 flacons met poeder, 2 flacons met oplosmiddel, 2 filtertransferhulpmiddelen, 1 wegwerpspuit van 10 ml, 1 venapunctieset en 1 beschermmat.

Elke injectieflacon met het product dient te worden gereconstitueerd met 5 ml water voor injecties.

Eén injectieflacon met gereconstitueerde Cinryze komt overeen met een dosis van 500 IE.

Twee injectieflacons met gereconstitueerde Cinryze komen overeen met een dosis van 1.000 IE. Daarom worden twee injectieflacons gecombineerd voor één dosis van 1.000 IE.

1. Werk op de meegeleverde mat en was uw handen alvorens de volgende procedures uit te voeren.
2. Tijdens de reconstitutieprocedure dient aseptische techniek te worden gebruikt.
3. Zorg ervoor dat de injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met het oplosmiddel op kamertemperatuur (15°C – 25°C) zijn.
4. Maak het etiket voor de injectieflacon met het poeder los door de door de omgekeerde driehoek gemarkeerde geperforeerde strip los te scheuren.
5. Verwijder de kunststof doppen van de injectieflacons met het poeder en het oplosmiddel.
6. Reinig de stoppen met een desinfectiegaasje en laat ze drogen voorafgaand aan gebruik.
7. Verwijder de bescherming van de bovenkant van de verpakking van het transferhulpmiddel. Verwijder het hulpmiddel niet uit de verpakking.
8. Opmerking: het transferhulpmiddel moet worden aangesloten op de injectieflacon met het oplosmiddel alvorens het wordt bevestigd op de injectieflacon met het poeder, zodat het vacuüm in de injectieflacon met het poeder niet verdwijnt. Plaats de injectieflacon met het oplosmiddel op een vlak oppervlak en steek de blauwe kant van het transferhulpmiddel in de injectieflacon met het oplosmiddel, duw hem omlaag tot de punt door het midden van de stop van de injectieflacon met het oplosmiddel gaat en het hulpmiddel op zijn plaats klikt. Het transferhulpmiddel moet verticaal zijn alvorens het door de sluiting van de stop dringt.
9. Verwijder de kunststof verpakking van het transferhulpmiddel en gooi hem weg. Pas op dat u het blootgestelde uiteinde van het transferhulpmiddel niet aanraakt.
10. Plaats de injectieflacon met het poeder op een vlak oppervlak. Keer het transferhulpmiddel en de injectieflacon met het oplosmiddel met water voor injecties om en steek het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel in de injectieflacon met het poeder, duw hem omlaag tot de pen door de rubberen stop gaat en het transferhulpmiddel op zijn plaats klikt. Het transferhulpmiddel moet verticaal zijn alvorens het door de sluiting van de stop van de injectieflacon met het poeder dringt. Het vacuüm in de injectieflacon met het poeder zal het oplosmiddel naar binnen trekken. Wanneer er geen vacuüm in de injectieflacon zit, het product niet gebruiken.
11. Draai de injectieflacon met het poeder voorzichtig rond tot alle poeder is opgelost. De injectieflacon met het poeder niet schudden. Controleer of al het poeder volledig is opgelost.
12. Maak de injectieflacon met het oplosmiddel los door hem naar links te draaien. Het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel niet verwijderen van de injectieflacon met het poeder.

Eén injectieflacon met gereconstitueerde Cinryze bevat 500 IE humane C1-esteraseremmer in 5 ml, hetgeen resulteert in een concentratie van 100 IE/ml. Ga verder met de toedieningsprocedure als patiënten *een dosis van 500 IE* krijgen.

Er moeten twee injectieflacons met Cinryze-poeder worden gereconstitueerd om één dosis te maken (1.000 IE/10 ml). Herhaal daarom bovenstaande instructies 1 tot 12 met behulp van een extra pakket dat een transferhulpmiddel bevat voor het reconstitueren van de tweede van twee injectieflacons met poeder. Het transferhulpmiddel niet opnieuw gebruiken. Ga, zodra de twee injectieflacons zijn gereconstitueerd, door met de toedieningsprocedure voor *een dosis van 1.000 IE*.

Toedieningsprocedure voor een dosis van 500 IE

1. Tijdens de toedieningsprocedure dient aseptische techniek te worden gebruikt.

2. Na reconstitutie zijn de Cinryze-oplossingen kleurloos tot iets lichtblauw en transparant. Het product niet gebruiken wanneer de oplossingen troebel of verkleurd zijn.
3. Gebruik een steriele wegwerpspuit van 10 ml, trek de plunjer naar achteren en laat ongeveer 5 ml lucht in de spuit.
4. Bevestig de spuit op de bovenkant van het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel door hem naar rechts te draaien.
5. Keer de injectieflacon voorzichtig om en injecteer lucht in de oplossing en zuig dan voorzichtig de gereconstitueerde Cinryze-oplossing in de spuit.
6. Maak de spuit los van de injectieflacon door hem naar links te draaien en los te maken van het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel.
7. Inspecteer de gereconstitueerde Cinryze-oplossing voorafgaand aan toediening op partikels; niet gebruiken wanneer partikels worden opgemerkt.
8. Bevestig de venapunctieset aan de spuit met Cinryze-oplossing en injecteer intraveneus in de patiënt. Dien 500 IE (gereconstitueerd in 5 ml water voor injecties) Cinryze toe door middel van intraveneuze injectie met een snelheid van 1 ml per minuut gedurende 5 minuten.

Toedieningsprocedure voor een dosis van 1.000 IE

1. Tijdens de toedieningsprocedure dient aseptische techniek te worden gebruikt.
2. Na reconstitutie zijn de Cinryze-oplossingen kleurloos tot iets lichtblauw en transparant. Het product niet gebruiken wanneer de oplossingen troebel of verkleurd zijn.
3. Gebruik een steriele, wegwerpspuit van 10 ml, trek de plunjer naar achteren en laat ongeveer 5 ml lucht in de spuit.
4. Bevestig de spuit op de bovenkant van het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel door hem naar rechts te draaien.
5. Keer de injectieflacon voorzichtig om en injecteer lucht in de oplossing en zuig dan voorzichtig de gereconstitueerde Cinryze-oplossing in de spuit.
6. Maak de spuit los van de injectieflacon door hem naar links te draaien en los te maken van het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel.
7. Herhaal stap 3 tot 6 met dezelfde spuit met een tweede injectieflacon gereconstitueerde Cinryze om één volledige dosis van 10 ml te maken.
8. Inspecteer de gereconstitueerde Cinryze-oplossing voorafgaand aan toediening op partikels; niet gebruiken wanneer partikels worden opgemerkt.
9. Bevestig de venapunctieset aan de spuit met Cinryze-oplossing en injecteer intraveneus in de patiënt. Dien 1.000 IE (gereconstitueerd in 10 ml water voor injecties) Cinryze toe door middel van intraveneuze injectie met een snelheid van 1 ml per minuut gedurende 10 minuten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/688/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juni 2011

Datum van laatste verlenging: 26 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

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

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **Officiële vrijgifte van de batch**

In overeenstemming met artikel 114 van Richtlijn 2001/83/EG, zal de officiële vrijgifte van de batch worden uitgevoerd door een laboratorium van de staat of een specifiek daartoe aangewezen laboratorium.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

• Extra risicobeperkende maatregelen

Voorafgaand aan lancering van het product in elke lidstaat zal de vergunninghouder de inhoud en de vorm van het instructiemateriaal overeenkomen met de nationale bevoegde instantie.

De vergunninghouder dient ervoor te zorgen dat alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van wie wordt verwacht dat zij Cinryze zullen voorschrijven worden voorzien van een instructiepakket.

Het instructiepakket dient het volgende te bevatten:

Samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter voor Cinryze

Instructiemateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Instructiematerialen voor niet-beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Het instructiemateriaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient informatie te bevatten over de volgende belangrijke elementen:

Er is beperkte informatie over het gebruik van dit geneesmiddel bij thuis- of zelftoediening.

Het is de verantwoordelijkheid van de voorschrijvend arts te bepalen welke patiënten in aanmerking kunnen komen voor thuis- of zelftoediening van Cinryze.

Het is de verantwoordelijkheid van de voorschrijvend arts de niet-beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die de behandeling thuis zullen toedienen, zoals de patiënt voor zelftoediening of een familielid, de juiste training te geven. De toediening door de patiënt/verzorger dient regelmatig te worden beoordeeld om handhaving van de optimale praktijk zeker te stellen.

Bij de te geven training dienen de volgende elementen aan de orde te komen:

Voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Doses en indicaties van behandeling

Bereiding van één dosis Cinryze (500 IE) door reconstitutie van één injectieflacon

Bereiding van één dosis Cinryze (1.000 IE) door reconstitutie van twee injectieflacons

Reconstitutiemethode voor elke injectieflacon

Techniek van intraveneuze injectie

Wijze en snelheid van toediening van één dosis Cinryze (500 IE)

Wijze en snelheid van toediening van één dosis Cinryze (1.000 IE)

Instructie om te vragen om een spoedbehandeling door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wanneer het niet lukt veneuze toegang te krijgen of in het geval dat werkzaamheid uitblijft

Instructie voor het behandelen van mogelijke bijwerkingen

Informatie over de noodzaak een dagboek bij te houden om elke thuis ontvangen behandeling te documenteren en het bij elk bezoek mee te brengen. De verzamelde informatie dient te omvatten:

Datum en tijd van de behandeling
Partijnummer en ontvangen dosis
Indicatie voor behandeling (acute aanval of profylaxe)
Reactie op behandeling
Mogelijke bijwerkingen

Het is de verantwoordelijkheid van de voorschrijvend arts om te verifiëren of alle noodzakelijke vaardigheden zijn verworven door de niet-beroepsbeoefenaar en of Cinryze thuis veilig en effectief kan worden toegediend.

Het bestaan van een postmarketingregistratie waarin beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden aangemoedigd patiënten in te voeren

Het instructiemateriaal voor niet-beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dient informatie te bevatten over de volgende belangrijke elementen:

Er is beperkte informatie over het gebruik van dit geneesmiddel bij thuis- of zelftoediening.

Voor sommige patiënten kan de voorschrijvend arts besluiten dat Cinryze thuis kan worden toegediend door een niet-beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zoals een familielid of door middel van zelftoediening.

De noodzakelijke vaardigheden dienen te worden aangeleerd door niet-beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg alvorens Cinryze thuis veilig en effectief mag worden toegediend.

Hun voorschrijvend arts zal training geven met betrekking tot de volgende elementen:

Voorzorgsmaatregelen bij bewaren
Doses en indicaties van behandeling
Bereiding van één dosis Cinryze (500 IE) door reconstitutie van één injectieflacon
Bereiding van één dosis Cinryze (1.000 IE) door reconstitutie van twee injectieflacons
Reconstitutiemethode voor elke injectieflacon
Techniek van intraveneuze injectie
Wijze en snelheid van toediening van één dosis Cinryze (500 IE)
Wijze en snelheid van toediening van één dosis Cinryze (1.000 IE)
Instructie om te vragen om een spoedbehandeling door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wanneer het niet lukt veneuze toegang te krijgen of in het geval dat werkzaamheid uitblijft
Instructie voor het behandelen van mogelijke bijwerkingen
Informatie over de noodzaak een dagboek bij te houden om elke thuis ontvangen behandeling te documenteren en het bij elk bezoek mee te brengen. De verzamelde informatie dient te omvatten:
Datum en tijd van de behandeling
Partijnummer en ontvangen dosis
Indicatie voor behandeling (acute aanval of profylaxe)
Reactie op behandeling
Mogelijke bijwerkingen
Men dient thuis een folder te bewaren waarin uitgebreide informatie wordt gegeven over de belangrijkste elementen van de training voor verdere raadpleging.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
<p>Er dient een postmarketingregistratie te worden opgezet met het doel extra informatie te verkrijgen over de veiligheid en het gebruik van Cinryze in de EU. Verdere te verzamelen informatie omvat gegevens over blootstelling aan geneesmiddelen, bijwerkingen van geneesmiddelen, frequentie van aanvallen, langetermijnveiligheidsgegevens, gebruik bij zwangere patiënten met resultaat van zwangerschappen, evenals het gebruik bij pediatrische patiënten. Men dient met name aandacht te besteden aan het monitoren van gevallen van ernstige en laryngeale aanvallen, evenals gevallen waarin de behandeling later is gestart dan 4 uur na het begin van de aanval; bijzonderheden over de toegediende dosis, tijdstip van dosering, veiligheids- en werkzaamheidsresultaat dienen te worden gerapporteerd. In deze registratie verzamelde gegevens dienen ten tijde van de PSUR-indieningen te worden gerapporteerd aan de CHMP.</p>	<p>PSUR-cyclus</p>

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinryze 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie
humane C1-esteraseremmer

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Na reconstitutie bevat één injectieflacon 500 IE humane C1-esteraseremmer per 5 ml, wat overeenkomt met een concentratie van 100 IE/ml. Twee injectieflacons gereconstitueerde Cinryze worden gecombineerd voor een enkele dosis.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Injectieflacon met poeder: natriumchloride, sucrose, natriumcitraat, L-valine, L-alanine, L-threonine
Injectieflacon met oplosmiddel: water voor injecties

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2 injectieflacons met poeder
2 injectieflacons met oplosmiddel
2 filtertransferhulpmiddelen
2 wegwerpspuiten van 10 ml
2 venapunctiesets
2 beschermmatten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/688/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Cinryze

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

TEKST VOOR ETIKET OP CINRYZE-INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Cinryze 500 IE poeder voor oplossing voor injectie
humane C1-esteraseremmer
IV-gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

500 IE

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOOR INJECTIEFLACON MET OPLOSMIDDEL

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Oplosmiddel voor Cinryze
Water voor injecties

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Cinryze 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie humane C1-esteraseremmer

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Cinryze en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Cinryze en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Cinryze bevat de humane proteïne die “C1-esteraseremmer” wordt genoemd als werkzame stof.

C1-esteraseremmer is een van nature voorkomende proteïne die normaal aanwezig is in het bloed. Als u een kleine hoeveelheid C1-esteraseremmer in uw bloed heeft of uw C1-esteraseremmer niet goed werkt, kan dit leiden tot zwellingsaanvallen (angio-oedeem genoemd). Symptomen kunnen maagpijn en zwelling omvatten van de:

- handen en voeten
- gezicht, oogleden, lippen en tong
- strottenhoofd (larynx), dit kan de ademhaling bemoeilijken
- genitaliën

Bij volwassenen en kinderen kan Cinryze de hoeveelheid C1-esteraseremmer in het bloed verhogen en deze zwellingsaanvallen voorkomen (voorafgaand aan medische of tandheelkundige ingrepen) of de zwellingsaanvallen stoppen nadat zij zijn begonnen.

Bij volwassenen, jongeren en kinderen (in de leeftijd van 6 jaar en ouder) kan Cinryze de hoeveelheid C1-esteraseremmer in het bloed verhogen en zwellingsaanvallen routinematig voorkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Het is belangrijk dat u uw arts informeert wanneer u denkt dat u ooit een allergische reactie op een van de bestanddelen van Cinryze heeft gehad.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Voordat u behandeling met Cinryze begint is het belangrijk dat u uw arts vertelt of u problemen heeft of heeft gehad met bloedstolsels in uw bloed (trombotische incidenten). U zult zorgvuldig worden gemonitord wanneer dit het geval is.
- Als u begint te lijden aan uitslag, een strak gevoel op de borst, piepend ademen of een snelle hartslag nadat u Cinryze heeft gebruikt, dient u dat **onmiddellijk** aan uw arts te vertellen (zie rubriek 4).
- Wanneer geneesmiddelen zijn gemaakt van humaan bloed of plasma, worden bepaalde maatregelen genomen om te voorkomen dat infecties worden doorgegeven aan patiënten. Deze omvatten zorgvuldige selectie van bloed- en plasmadonoren om zeker te stellen dat degenen met het risico van het dragen van infecties worden uitgesloten, en het testen van elke donatie en plasmapools op tekenen van virus/infecties. Fabrikanten van deze producten nemen ook stappen op in het verwerken van het bloed of plasma die virussen kunnen inactiveren of verwijderen. Ondanks deze maatregelen kan wanneer uit humaan bloed of plasma bereide geneesmiddelen worden toegediend, de mogelijkheid van het doorgeven van infectie niet volledig worden uitgesloten. Dit is ook van toepassing op alle onbekende of opkomende virussen of andere infectietypes.
- De genomen maatregelen worden gezien als effectief voor omhulde virussen zoals humaan immunodeficiëntievirus (HIV), hepatitis B- en hepatitis C-virus en voor de niet-omhulde hepatitis A- en parvovirus B19-virussen.
- Uw arts kan adviseren dat u overweegt zich te laten vaccineren tegen hepatitis A en B als u regelmatig of herhaaldelijk humane C1-esteraseremmerproducten ontvangt die uit humaan plasma zijn gehaald.
- Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te kunnen verbeteren, moeten de naam en het lotnummer van het toegediende middel duidelijk worden vastgelegd door uw arts of verpleegkundige.

Kinderen

Cinryze is niet goedgekeurd voor gebruik bij kinderen jonger dan 6 jaar voor de routinepreventie van angio-oedeemaanvallen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Cinryze nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u Cinryze gebruikt. Er is beperkte informatie over de veiligheid van het gebruik van Cinryze tijdens zwangerschap en borstvoeding. Uw arts zal de risico's en voordelen van het gebruik van dit geneesmiddel met u bespreken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Cinryze bevat natrium

Dit middel bevat 11,5 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon. Dit komt overeen met 0,5% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling wordt ingesteld en toegediend onder toezicht van een arts met ervaring in de verzorging van patiënten met erfelijk angio-oedeem (HAE).

Een arts of verpleegkundige kan Cinryze voor u bereiden en injecteren. Als uw arts beslist dat u dit geneesmiddel bij uzelf kunt toedienen, zal uw arts of verpleegkundige u of een familielid aanleren hoe dit geneesmiddel moet worden bereid en geïnjecteerd. Uw arts zal het bereidings- en toedieningsproces regelmatig met u of een familielid of verzorger herbeoordelen.

De aanbevolen dosering van Cinryze voor volwassenen, jongeren, kinderen, ouderen of patiënten die lijden aan nier- of leverproblemen is als volgt:

Gebruik bij volwassenen en jongeren (12 jaar en ouder)

Behandeling van zwellingaanvallen

- Een dosis van 1.000 IE (twee injectieflacons) Cinryze dient te worden geïnjecteerd bij het eerste teken van een zwellingaanval.
- Er kan een tweede injectie van 1.000 IE worden gegeven wanneer uw symptomen niet verbeteren na 60 minuten.
- Als u een ernstige aanval ondervindt, met name een zwelling van het strottenhoofd (larynx), of wanneer het instellen van de behandeling wordt vertraagd, kan de tweede dosis van 1.000 IE eerder worden gegeven dan 60 minuten na de eerste dosis, afhankelijk van uw klinische reactie.
- Cinryze dient intraveneus (in een ader) te worden geïnjecteerd.

Routinepreventie van zwellingaanvallen

- Een dosis van 1.000 IE (twee injectieflacons) Cinryze dient elke 3 of 4 dagen te worden geïnjecteerd voor routinepreventie van zwellingaanvallen.
- Afhankelijk van uw respons op Cinryze kan het doseringsinterval door uw arts worden aangepast.
- Cinryze dient intraveneus (in een ader) te worden geïnjecteerd.

Preventie van zwellingaanvallen voorafgaand aan een operatie

- Een dosis van 1.000 IE (twee injectieflacons) Cinryze dient tot 24 uur vóór een medische, tandheelkundige of chirurgische procedure te worden geïnjecteerd.
- Cinryze dient intraveneus (in een ader) te worden geïnjecteerd.

Gebruik bij kinderen

Behandeling van angio-oedeemaanvallen	Pre-procedure preventie van angio-oedeemaanvallen	Routinepreventie van angio-oedeemaanvallen
<p><u>2 t/m 11 jaar, >25 kg:</u> Een dosis van 1.000 IE (twee injectieflacons) Cinryze dient te worden geïnjecteerd bij het eerste teken van een zwellingaanval.</p> <p>Er kan een tweede injectie van 1.000 IE worden gegeven wanneer uw symptomen niet verbeteren na 60 minuten.</p>	<p><u>2 t/m 11 jaar, >25 kg:</u> Een dosis van 1.000 IE (twee injectieflacons) Cinryze dient tot 24 uur vóór een medische, tandheelkundige of chirurgische procedure te worden geïnjecteerd.</p>	<p><u>6 t/m 11 jaar:</u> Een dosis van 500 IE (één injectieflacon) Cinryze dient elke 3 of 4 dagen te worden geïnjecteerd voor routinepreventie van zwellingaanvallen.</p> <p>Afhankelijk van uw respons op Cinryze kan het doseringsinterval door uw arts worden aangepast.</p>
<p><u>2 t/m 11 jaar, 10-25 kg:</u> Een dosis van 500 IE (één injectieflacon) Cinryze dient te worden geïnjecteerd bij het eerste teken van een zwellingaanval.</p> <p>Er kan een tweede injectie van 500 IE worden gegeven wanneer uw symptomen niet verbeteren na 60 minuten.</p>	<p><u>2 t/m 11 jaar, 10-25 kg:</u> Een dosis van 500 IE (één injectieflacon) Cinryze dient tot 24 uur vóór een medische, tandheelkundige of chirurgische procedure te worden geïnjecteerd.</p>	

Reconstitutie en wijze van toediening

Cinryze wordt gewoonlijk in een ader (intraveneus) geïnjecteerd door uw arts of verpleegkundige. U of uw verzorger kan Cinryze ook toedienen als injectie, maar alleen na een adequate training te hebben ontvangen. Als u dit geneesmiddel bij uzelf injecteert, gebruik het dan altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts. Als uw arts besluit dat u in aanmerking kunt komen voor een dergelijke thuisbehandeling, zal hij/zij u gedetailleerde instructies geven. U dient een dagboek bij te houden om elke thuis ontvangen behandeling te documenteren en bij elk bezoek aan de arts mee te brengen. Er zal regelmatig een beoordeling van de injectietechniek van u of uw verzorger worden uitgevoerd om voortdurende goede hantering zeker te stellen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Dit kunnen onder meer allergie-achtige reacties zijn.

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als u na gebruik van dit geneesmiddel een van de volgende symptomen heeft. Hoewel ze zelden optreden, kunnen de symptomen ernstig zijn.

Plotseling piepend ademhalen, ademhalingsproblemen, zwelling van oogleden, gezicht of lippen, uitslag of jeuk (die zich met name op uw hele lichaam voordoen).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen optreden): hoofdpijn, misselijkheid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 mensen optreden): overgevoeligheid, duizeligheid, braken, huiduitslag, jeuk of roodheid, uitslag of pijn op de injectieplek, koorts.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 100 mensen optreden): hoge bloedsuiker, bloedstolling, pijnlijke aderen, opvliegers, hoesten, maagpijn, diarree, huidschilferen, gewrichtszwelling en –pijn, spierpijn en borstklachten.

Bijwerkingen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar komen naar verwachting overeen met die bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en injectieflacons na “EXP”. Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Na reconstitutie dient de Cinryze-oplossing onmiddellijk te worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is humane C1-esteraseremmer geproduceerd uit het plasma van humane donoren. Elke injectieflacon met poeder bevat 500 IE humane C1-esteraseremmer. Na reconstitutie bevat één injectieflacon 500 IE humane C1-esteraseremmer per 5 ml, overeenkomend met een concentratie van 100 IE/ml. Twee injectieflacons gereconstitueerde Cinryze bevatten 1.000 IE humane C1-esteraseremmer per 10 ml, overeenkomend met een concentratie van 100 IE/ml.

Het totale proteïnegehalte van de gereconstitueerde oplossing is 15 ± 5 mg/ml.

Eén Internationale Eenheid (IE) is equivalent aan de hoeveelheid C1-esteraseremmer die aanwezig is in 1 ml normaal humaan plasma.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, sucrose, natriumcitraat, L-valine, L-alanine en L-threonine (zie rubriek 2).

Oplosmiddel: water voor injecties

Hoe ziet Cinryze eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Cinryze is een wit poeder in een injectieflacon.

Nadat het is opgelost in het water voor injecties is de oplossing transparant en kleurloos tot heel licht blauw.

Elk pakket bevat:

2 injectieflacons Cinryze 500 IE voor oplossing voor injectie

2 injectieflacons met water voor injecties (5 ml elk)

2 filtertransferhulpmiddelen

2 wegwerpspuiten van 10 ml

2 venapunctiesets

2 beschermmatten

Gebruik alleen een siliconenvrije spuit (meegeleverd in de verpakking) voor toediening van het product.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

Fabrikant

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wenen
Oostenrijk

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda Ελλάς 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 hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

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

Κύπρος

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

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 2830 640 902

medinfoEMEA@takeda.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Reconstitutie en toediening van Cinryze

Men dient voorzichtig te zijn bij de reconstitutie, toediening van het product en hantering van de toedieningsset en naalden.

Gebruik het bij Cinryze meegeleverde filtertransferhulpmiddel of een op de markt verkrijgbare naald met dubbele punt.

Gebruik alleen een siliconenvrije spuit (meegeleverd in de verpakking) voor toediening van het product.

Preparatie en hantering

Cinryze is bedoeld voor intraveneuze toediening (in een ader) na reconstitutie met water voor injecties.

De Cinryze-injectieflacon is voor eenmalig gebruik.

Reconstitutie

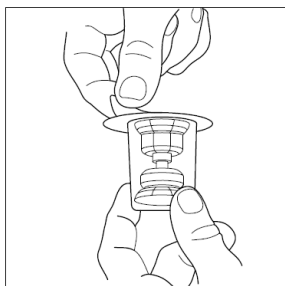
Voor een dosis van 500 IE zijn nodig: 1 flacon met poeder, 1 flacon met oplosmiddel, 1 filtertransferhulpmiddel, 1 wegwerpspuit van 10 ml, 1 venapunctieset en 1 beschermmat. Bewaar de resterende injectieflacon en toedieningsset voor de volgende dosis.

Voor een dosis van 1.000 IE zijn nodig: 2 flacons met poeder, 2 flacons met oplosmiddel, 2 filtertransferhulpmiddelen, 1 wegwerpspuit van 10 ml, 1 venapunctieset en 1 beschermmat.

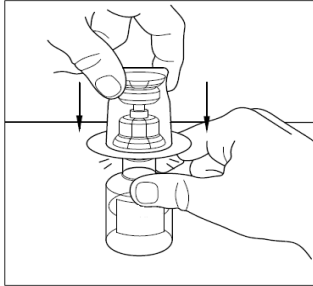
Elke injectieflacon met het product dient te worden gereconstitueerd met 5 ml water voor injecties. Eén injectieflacon met gereconstitueerde Cinryze komt overeen met een dosis van 500 IE. Reconstitueer daarom slechts één injectieflacon van Cinryze voor één dosis van 500 IE.

Twee injectieflacons met gereconstitueerde Cinryze komen overeen met een dosis van 1.000 IE. Daarom worden twee injectieflacons gecombineerd voor één dosis van 1.000 IE.

1. Werk op de meegeleverde mat en was uw handen alvorens de volgende procedures uit te voeren.
2. Tijdens de reconstitutieprocedure dient aseptische techniek te worden gebruikt.
3. Zorg ervoor dat de injectieflacon met het poeder en de injectieflacon met het oplosmiddel op kamertemperatuur zijn (15°C – 25°C).
4. Maak het etiket voor de injectieflacon met het poeder los door de door de omgekeerde driehoek gemarkeerde geperforeerde strip los te scheuren.
5. Verwijder de kunststof doppen van de injectieflacons met het poeder en het oplosmiddel.
6. Reinig de stoppen met een desinfectiegaasje en laat ze drogen voorafgaand aan gebruik.
7. Verwijder de bescherming van de bovenkant van de verpakking van het transferhulpmiddel. Verwijder het hulpmiddel niet uit de verpakking.



8. Opmerking: het transferhulpmiddel moet worden aangesloten op de injectieflacon met het oplosmiddel alvorens het wordt bevestigd op de injectieflacon met het poeder, zodat het vacuüm in de injectieflacon met het poeder niet verdwijnt. Plaats de injectieflacon met het oplosmiddel op een vlak oppervlak en steek de blauwe kant van het transferhulpmiddel in de injectieflacon met het oplosmiddel, duw hem omlaag tot de punt door het midden van de stop van de injectieflacon met het oplosmiddel gaat en het hulpmiddel op zijn plaats klikt. Het transferhulpmiddel moet verticaal zijn alvorens het door de sluiting van de stop dringt.



9. Verwijder de kunststof verpakking van het transferhulpmiddel en gooi hem weg. Pas op dat u het blootgestelde uiteinde van het transferhulpmiddel niet aanraakt.



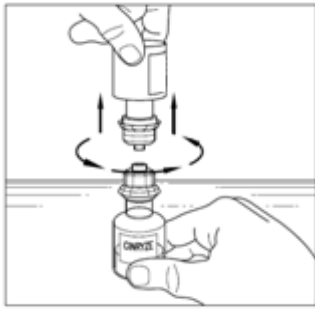
10. Plaats de injectieflacon met het poeder op een vlak oppervlak. Keer het transferhulpmiddel en de injectieflacon met het oplosmiddel met water voor injecties om en steek het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel in de injectieflacon met het poeder, duw hem omlaag tot de pen door de rubberen stop gaat en het transferhulpmiddel op zijn plaats klikt. Het transferhulpmiddel moet verticaal zijn alvorens het door de sluiting van de stop van de injectieflacon met het poeder dringt. Het vacuüm in de injectieflacon met het poeder zal het oplosmiddel naar binnen trekken. Wanneer er geen vacuüm in de injectieflacon zit, het product niet gebruiken.



11. Draai de injectieflacon met het poeder voorzichtig rond tot alle poeder is opgelost. De injectieflacon met het poeder niet schudden. Controleer of al het poeder volledig is opgelost.



12. Maak de injectieflacon met het oplosmiddel los door hem naar links te draaien. Het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel niet verwijderen van de injectieflacon met het poeder.

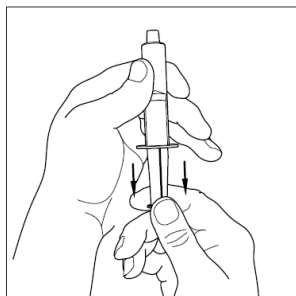


Eén injectieflacon met gereconstitueerde Cinryze bevat 500 IE humane C1-esteraseremmer in 5 ml, hetgeen resulteert in een concentratie van 100 IE/ml. Ga verder met de toedieningsprocedure als patiënten een dosis van 500 IE krijgen.

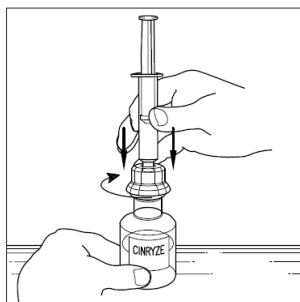
Er moeten twee injectieflacons met Cinryze-poeder worden gereconstitueerd om één dosis te maken (1.000 IE/10 ml). Herhaal daarom bovenstaande instructies 1 tot 12 met behulp van een extra pakket dat een transferhulpmiddel bevat voor het reconstitueren van de tweede van twee injectieflacons met het poeder. Het transferhulpmiddel niet opnieuw gebruiken. Ga, zodra de twee injectieflacons zijn gereconstitueerd, door met de toedieningsprocedure voor een dosis van 1.000 IE.

Toedieningsprocedure voor een dosis van 500 IE

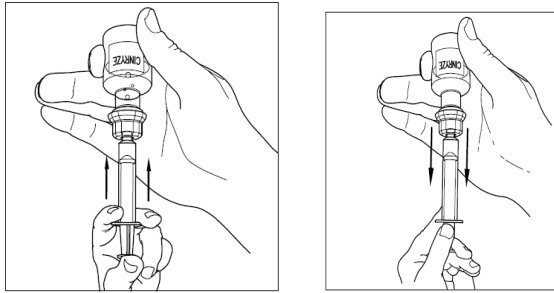
1. Tijdens de toedieningsprocedure dient aseptische techniek te worden gebruikt.
2. Na reconstitutie zijn de Cinryze-oplossingen kleurloos tot iets lichtblauw en transparant. Het product niet gebruiken wanneer de oplossingen troebel of verkleurd zijn.
3. Gebruik een steriele wegwerpspuit van 10 ml, trek de plunjer naar achteren en laat ongeveer 5 ml lucht in de spuit.



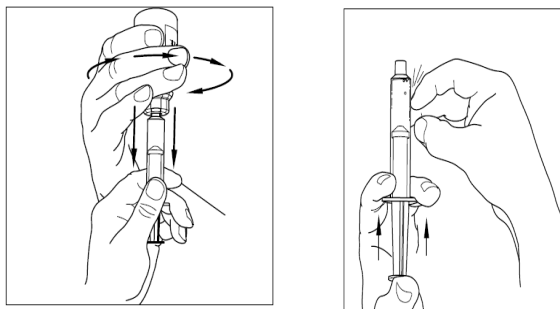
4. Bevestig de spuit op de bovenkant van het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel door hem naar rechts te draaien.



- Keer de injectieflacon voorzichtig om en injecteer lucht in de oplossing en zuig dan voorzichtig de gereconstitueerde Cinryze-oplossing in de spuit.



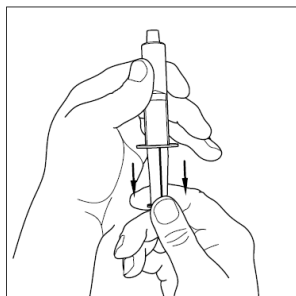
- Maak de spuit los van de injectieflacon door hem naar links te draaien en los te maken van het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel.



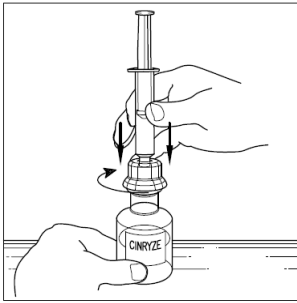
- Inspecteer de gereconstitueerde Cinryze-oplossing voorafgaand aan toediening op partikels; niet gebruiken wanneer partikels worden opgemerkt.
- Bevestig de venapunctieset aan de spuit met Cinryze-oplossing en injecteer intraveneus (in een ader) in de patiënt. Dien 500 IE (gereconstitueerd in 5 ml water voor injecties) Cinryze toe door middel van intraveneuze injectie met een snelheid van 1 ml per minuut gedurende 5 minuten.

Toedieningsprocedure voor een dosis van 1.000 IE

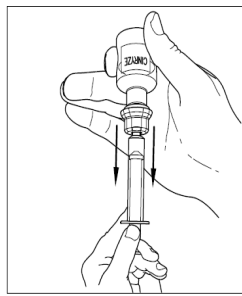
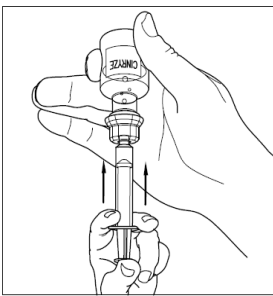
- Tijdens de toedieningsprocedure dient aseptische techniek te worden gebruikt.
- Na reconstitutie zijn de Cinryze-oplossingen kleurloos tot iets lichtblauw en transparant. Het product niet gebruiken wanneer de oplossingen troebel of verkleurd zijn.
- Gebruik een steriele, wegwerpspuit van 10 ml, trek de plunjer naar achteren en laar ongeveer 5 ml lucht in de spuit.



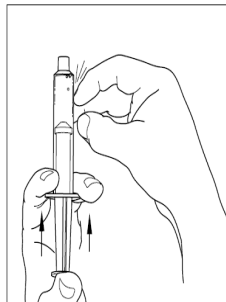
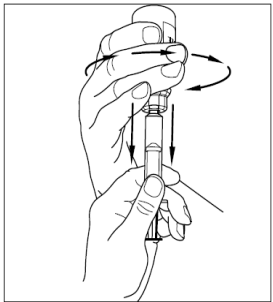
4. Bevestig de spuit op de bovenkant van het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel door hem naar rechts te draaien.



5. Keer de injectieflacon voorzichtig om en injecteer lucht in de oplossing en zuig dan voorzichtig de gereconstitueerde Cinryze-oplossing in de spuit.



6. Maak de spuit los van de injectieflacon door hem naar links te draaien en los te maken van het transparante uiteinde van het transferhulpmiddel.



7. Herhaal stap 3 tot 6 met dezelfde spuit met een tweede injectieflacon gereconstitueerde Cinryze om één volledige dosis van 10 ml te maken.
8. Inspecteer de gereconstitueerde Cinryze-oplossing voorafgaand aan toediening op partikels; niet gebruiken wanneer partikels worden opgemerkt.
9. Bevestig de venapunctieset aan de spuit met Cinryze-oplossing en injecteer intraveneus (in een ader) in de patiënt. Dien 1.000 IE (gereconstitueerd in 10 ml water voor injecties) Cinryze toe door middel van intraveneuze injectie (in een ader) met een snelheid van 1 ml per minuut gedurende 10 minuten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.