

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cinryze 500 Einheiten Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: C1-Inhibitor (vom Menschen)

Jede Pulver-Durchstechflasche zur einmaligen Verwendung enthält 500 Einheiten C1-Inhibitor (vom Menschen)¹.

Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 500 Einheiten C1-Inhibitor (vom Menschen) pro 5 ml entsprechend einer Konzentration von 100 Einheiten/ml. Eine Einheit entspricht der durchschnittlichen Menge C1-Inhibitor, die in 1 ml normalem menschlichem Plasma vorhanden ist.

Der Gesamtproteingehalt der rekonstituierten Lösung beträgt 15 ± 5 mg/ml.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Cinryze-Durchstechflasche enthält etwa 11,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

¹ aus dem Plasma menschlicher Spender hergestellt

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes Pulver.

Das Lösungsmittel ist eine klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung und vor einem Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen mit hereditärem Angioödem (HAE).

Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken bei Erwachsenen und Jugendlichen mit schweren und wiederkehrenden Attacken eines hereditären Angioödems (HAE), bei denen orale prophylaktische Behandlungen nicht vertragen werden oder keinen ausreichenden Schutz bieten, oder bei Patienten, die sich mit wiederholten Akutbehandlungen nur unzureichend therapieren lassen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Cinryze-Therapie sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) erfahrenen Arztes begonnen werden.

Dosierung

Erwachsene

Behandlung von Angioödem-Attacken

- 1.000 Einheiten Cinryze beim ersten Anzeichen des Beginns einer akuten Attacke.
- Eine zweite Dosis von 1.000 Einheiten kann verabreicht werden, wenn der Patient nach 60 Minuten nicht ausreichend angesprochen hat.
- Bei Patienten mit schweren Attacken, insbesondere Kehlkopfattacken, oder bei verzögertem Behandlungsbeginn kann die zweite Dosis früher als nach 60 Minuten gegeben werden.

Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken

- Alle 3 oder 4 Tage 1.000 Einheiten Cinryze ist die empfohlene Anfangsdosis für die Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken; das Dosierungsintervall ist gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen anzupassen. Die fortbestehende Notwendigkeit einer regelmäßigen Prophylaxe mit Cinryze ist regelmäßig zu überprüfen.

Vor einem Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken

- 1.000 Einheiten Cinryze innerhalb von 24 Stunden vor einem medizinischen, zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriff.

Kinder und Jugendliche

Zur Behandlung, zur Routineprophylaxe und zur Vor einem Eingriff durchgeführten Prophylaxe ist die Dosis bei Jugendlichen dieselbe wie bei Erwachsenen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cinryze bei Kindern vor der Pubertät ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten

Es wurden keine speziellen Untersuchungen durchgeführt. Zur Behandlung, zur Routineprophylaxe und zur Vor einem Eingriff durchgeführten Prophylaxe ist die Dosis bei älteren Patienten ab 65 Jahren dieselbe wie bei Erwachsenen.

Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine speziellen Untersuchungen durchgeführt. Zur Behandlung, zur Routineprophylaxe und zur Vor einem Eingriff durchgeführten Prophylaxe ist die Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion dieselbe wie bei Erwachsenen.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Das rekonstituierte Arzneimittel ist durch intravenöse Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml pro Minute zu verabreichen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombotische Ereignisse

Bei Neugeborenen und Säuglingen wurde unter der Anwendung nicht zugelassener hoher Dosen eines anderen C1-Inhibitor-Präparates (bis zu 500 Einheiten/kg) zur Vorbeugung des Kapillarlecksyndroms im Rahmen von Bypass-Operationen am Herzen über thrombotische Ereignisse berichtet. Nach einer tierexperimentellen Studie liegt bei Dosen über 200 Einheiten/kg möglicherweise eine thrombogene Schwelle vor. Patienten mit bekannten Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (einschließlich Verweilkatheter) sollten engmaschig überwacht werden.

Übertragbare Erreger

Standardmaßnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt wurden, beinhalten Spenderauswahl, Testung einzelner Spenden und Plasmapools auf spezifische Infektionsmarker und Einführung effektiver Herstellungsschritte zur Inaktivierung/Eliminierung von Viren. Dennoch kann die Möglichkeit der Übertragung von infektiösen Erregern bei der Anwendung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bisher unbekannte oder neu auftretende Viren und andere Erreger zu.

Die ergriffenen Maßnahmen werden für umhüllte Viren wie HIV, HBV und HCV sowie für die nicht umhüllten Viren HAV und Parvovirus B19 als wirksam angesehen.

Bei Patienten, die regelmäßig/wiederholt ein aus menschlichem Plasma gewonnenes C1-Inhibitor-Präparat erhalten, sollte ein entsprechender Impfschutz (Hepatitis A und B) in Erwägung gezogen werden.

Es wird nachdrücklich empfohlen, bei jeder Verabreichung von Cinryze an einen Patienten den Namen und die Chargenbezeichnung des Arzneimittels zu dokumentieren, um die Rückverfolgbarkeit zwischen Patient und Arzneimittelcharge zu gewährleisten.

Überempfindlichkeit

Wie bei jedem Arzneimittel biologischen Ursprungs kann es zu Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Überempfindlichkeitsreaktionen können sich durch Symptome äußern, die denen bei Angioödem-Attacken ähnlich sind. Die Patienten sollten über die frühen Anzeichen von Überempfindlichkeitsreaktionen, darunter Nesselausschlag, generalisierte Urtikaria, Brustenge, pfeifende Atemgeräusche, Hypotonie und Anaphylaxie, informiert werden. Wenn diese Symptome nach der Anwendung auftreten, sollten Sie Ihren Arzt alarmieren. Bei anaphylaktischen Reaktionen oder Schock sollte eine medizinische Notfallbehandlung erfolgen.

Häusliche Behandlung und Selbstverabreichung

Zur Anwendung dieses Arzneimittels im Rahmen der häuslichen Behandlung oder Selbstverabreichung liegen begrenzte Daten vor. Mit einer häuslichen Behandlung möglicherweise verbundene Risiken hängen mit der Verabreichung selbst sowie mit der Handhabung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, insbesondere einer Überempfindlichkeit, zusammen. Die Entscheidung hinsichtlich einer häuslichen Behandlung ist in jedem Einzelfall vom behandelnden Arzt zu treffen; dieser sollte sicherstellen, dass eine entsprechende Unterweisung erfolgt und die richtige Anwendung regelmäßig überprüft wird.

Kinder und Jugendliche

Bei Neugeborenen und Säuglingen wurde unter der Anwendung nicht zugelassener hoher Dosen eines anderen C1-Inhibitor-Präparates (bis zu 500 Einheiten/kg) zur Vorbeugung des Kapillarlecksyndroms im Rahmen von Bypass-Operationen am Herzen über thrombotische Ereignisse berichtet.

Natrium

Jede Cinryze-Durchstechflasche enthält etwa 11,5 mg Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Daten zu einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften weisen auf keine unerwünschten Wirkungen von C1-Inhibitor auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten/Neugeborenen hin. Bislang liegen keine weiteren relevanten epidemiologischen Daten vor. Basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht Erwachsener von 70 kg wurden in Reproduktionsstudien bei Ratten, die mit dem bis zu 28-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis (1.000 Einheiten) behandelt wurden, keine maternalen oder embryofetalen Behandlungswirkungen beobachtet. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher sollte Cinryze Schwangeren nur gegeben werden, wenn dies eindeutig indiziert ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob C1-Inhibitor in die Muttermilch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Cinryze verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Cinryze zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Spezielle Studien zur Fertilität, frühembryonalen und postnatalen Entwicklung oder Studien zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Basierend auf den zurzeit verfügbaren klinischen Daten hat Cinryze einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Hautausschlag war die einzige Nebenwirkung, die nach der Cinryze-Infusion in klinischen Studien häufig beobachtet wurde; die Beschreibungen der Charakteristika der Hautausschläge waren unspezifisch, doch wurde in der Regel ein Befall der oberen Extremitäten, des Thoraxbereichs, des Abdomens oder der Injektionsstelle beschrieben. Keiner der Hautausschläge war schwerwiegend und keiner führte zum Absetzen des Arzneimittels.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Abschätzung der Nebenwirkungshäufigkeit erfolgte primär anhand der Aufsummierung Cinryze-bezogener unerwünschter Ereignisse über 8 abgeschlossene klinische Studien bei HAE-Patienten. Erfasst wurden dabei die Daten aus zwei placebokontrollierten Studien, drei offenen Studien und von drei Patienten, die im Sinne des „Compassionate Use“ behandelt wurden. Insgesamt wurden 385 Patienten mit über 14.500 Cinryze-Infusionen in diesen Studien exponiert.

Nebenwirkungen mit einem vermuteten Zusammenhang (d. h. wenn vom Prüfarzt ein möglicher, wahrscheinlicher oder eindeutiger Zusammenhang festgestellt wurde) bei der Behandlung mit Cinryze werden in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklasse

und absoluter Häufigkeit klassifiziert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind definiert als sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Berichten über eine Venenthrombose war der häufigste zugrunde liegende Risikofaktor das Vorhandensein eines Verweilkatheters.

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle traten gelegentlich auf. In klinischen Studien traten lokale Reaktionen (beschrieben als Schmerzen, Hämatom oder Hautausschlag an der Injektions-/ Katheterstelle, Venenbrennen oder Phlebitis) im Zusammenhang mit etwa 0,2% der Infusionen auf.

Kinder und Jugendliche

In 8 abgeschlossenen klinischen Studien waren insgesamt 46 Kinder und Jugendliche eingeschlossen und gegenüber Cinryze exponiert worden (2–5 Jahre: $n = 3$; 6–11 Jahre: $n = 17$; 12–17 Jahre: $n = 26$). Bei diesen Kindern waren Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber und Erythem an der Infusionsstelle die einzigen unter Cinryze beobachteten Nebenwirkungen. Keine dieser Nebenwirkungen war schwer und keine führte zum Absetzen des Arzneimittels. Insgesamt sind die Sicherheit und Verträglichkeit von Cinryze bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar.

Zur Sicherheit im Hinblick auf übertragbare Erreger siehe Abschnitt 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Tabelle 1. In klinischen Studien von den Prüfarzten berichtete Nebenwirkungen mit einem vermuteten Zusammenhang mit der Anwendung von Cinryze

Systemorganklasse	Häufigkeit:	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich:	Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich:	Schwindel, Kopfschmerzen
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich:	Venenthrombose, Phlebitis, Venenbrennen, Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich:	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich:	Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig:	Hautausschlag
	Gelegentlich:	Kontaktdermatitis, Erythem, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich:	Gelenkschwellung, Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich:	Hautausschlag/Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Beschwerden im Brustkorb, Fieber

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51–59
63225 Langen
Telefon: +49 6103 77 0
Telefax: +49 6103 77 1234,
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im
Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung des hereditären Angioödems, C1-Inhibitor, aus Plasma gewonnen, ATC-Code: B06AC01.

Wirkmechanismus

C1-Inhibitor gehört zur Protein-Superfamilie der Serin-Protease-Inhibitoren bzw. Serpine. Hauptfunktion der Serpine ist die Regulation der Aktivität der Serin-Proteasen. C1-Inhibitor ist ein im Plasma vorkommendes einkettiges Glykoprotein, das im reifen Zustand aus 478 Aminosäuren besteht und ein scheinbares Molekulargewicht von 105 kD besitzt.

C1-Inhibitor hemmt das Komplementsystem durch Anlagerung an C1r und C1s, zwei der aktiven Enzym-Untereinheiten der ersten Komponente des Komplementsystems (C1) des klassischen Weges der Komplementaktivierung, sowie durch Anlagerung an Mannose-bindende, Lektin-assoziierte Serin-Proteasen des Lektin-Weges. Primäres Substrat des aktivierten Enzyms C1 ist C4; ungehemmt führt C1 zu erniedrigten C4-Spiegeln. C1 ist der wichtigste Inhibitor der Kontaktaktivierung und reguliert das Kontaktsystem und den intrinsischen Gerinnungsweg dadurch, dass es an Kallikrein und den Faktor XIIa bindet und diese dadurch inaktiviert. Da diese Wege Teil von Enzymamplifikationskaskaden sind, kann deren spontane oder durch einen Auslöser induzierte Aktivierung ohne C1-Inhibitor zu einer ungebremsten Aktivierung und Schwellungen führen.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien führte die intravenöse Anwendung von Cinryze innerhalb von einer Stunde nach der Anwendung zu einem signifikanten Anstieg der systemischen Spiegel von C1-Inhibitor-Antigen und funk-

tionellem C1-Inhibitor. Die Verabreichung von C1-Inhibitor bewirkt einen Anstieg der Serumspiegel der C1-Inhibitor-Aktivität und stellt vorübergehend die natürliche Regulation des Kontakt-, Komplement- und Fibrinolyse-Systems wieder her und kontrolliert so die Schwellungen bzw. die Anfälligkeit für Schwellungen.

Niedrige C4-Serumspiegel korrelieren häufig mit HAE-Attacken. Die Behandlung mit Cinryze bewirkte nach 12 Stunden einen Anstieg der C4-Spiegel. Nach 12 Stunden bestand zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter ($p = 0,0017$) Unterschied bei den Änderungen der Mittelwerte gegenüber der Ausgangslage; dies belegt den Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Cinryze und einem Anstieg der C4-Aktivität (Cinryze +2,9 mg/dl versus Placebo +0,1 mg/dl).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zwei randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien (LEVP 2005-1/A und LEVP 2005-1/B) und Daten aus zwei offenen Studien (LEVP 2006-1 und LEVP 2006-4) belegten die Wirksamkeit von Cinryze in der Behandlung und Prophylaxe von Angioödem-Attacken bei Patienten mit C1-Inhibitor-Mangel.

Cinryze zur Behandlung von HAE-Attacken

Die Studie LEVP 2005-1/A war als randomisierter, placebokontrollierter Doppelblindvergleich mit parallel geführten Behandlungsgruppen angelegt; 71 Patienten mit akuten HAE-Attacken wurden randomisiert (36 auf Cinryze, 35 auf Placebo). In der Studie wurde belegt, dass die Behandlung mit Cinryze innerhalb von 4 Stunden nach Beginn einer HAE-Attacke die Zeit bis zum Beginn einer eindeutigen Rückbildung des definierenden Symptoms der HAE-Attacke im Vergleich zum Placebo um mehr als den Faktor 2 verkürzte (Median: 2 Stunden unter Cinryze vs. > 4 Stunden unter Placebo, $p = 0,048$). Im Vergleich zu Placebo verkürzte die Behandlung mit Cinryze auch die Zeit bis zur vollständigen Rückbildung der HAE-Attacke um mehr als den Faktor 2 (Median: 12,3 Stunden vs. 31,6 Stunden, $p = 0,001$). Der prozentuale Anteil der Patienten mit beginnender eindeutiger Rückbildung des definierenden Symptoms der HAE-Attacke innerhalb von 4 Stunden nach Applikation lag für Cinryze bei 60 % gegenüber 42 % für das Placebo ($p = 0,062$). Keiner von 15 wegen einer laryngealen HAE-Attacke offen mit Cinryze behandelten Patienten musste intubiert werden.

In der offenen Studie LEVP 2006-1 wurden 101 Patienten wegen insgesamt 609 akuten HAE-Attacken (Median: 3 Attacken pro Patient; Bereich: 1–57) behandelt. Innerhalb von 4 Stunden nach Cinryze-Gabe konnte bei 87 % der Attacken eine eindeutige Rückbildung des definierenden Symptoms erreicht werden. Bei 95 % der Attacken konnte innerhalb von 4 Stunden eine klinische Rückbildung beobachtet und/oder der Patient nach Hause entlassen werden. Bei den Patienten mit > 1 Attacke waren der Anteil der Attacken, die innerhalb von 4 Stunden nach Cinryze-Gabe ansprachen, und die Zeit bis zum Ansprechen, unabhängig von der Zahl der behan-

delten Attacken, vergleichbar. Keine von 84 separaten laryngealen HAE-Attacken war nach der Behandlung mit Cinryze intubationspflichtig.

Cinryze zur Routineprophylaxe gegen HAE-Attacken

Die Studie LEVP 2005-1/B war eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie im Crossover-Design; 22 Patienten waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (randomisiert und in beiden Crossover-Phasen behandelt). Die Studie belegte, dass die Prophylaxe mit Cinryze die Zahl der HAE-Attacken im Vergleich zu Placebo um mehr als den Faktor 2 reduzierte (im Mittel 6,3 Attacken unter Cinryze vs. 12,8 Attacken unter Placebo, $p < 0,0001$). Ferner waren die Angioödem-Attacken unter der Cinryze-Prophylaxe im Vergleich zu Placebo weniger schwer (mittlerer Schweregrad-Score 1,3 vs. 1,9 bzw. eine 32 %ige Reduktion, $p = 0,0008$) und von kürzerer Dauer (im Mittel 2,1 Tage vs. 3,4 Tage bzw. eine 38 %ige Reduktion, $p = 0,0004$). Die Gesamtzahl der Tage mit Schwellungen war unter der Cinryze-Prophylaxe gegenüber Placebo reduziert (Mittelwert: 10,1 Tage vs. 29,6 Tage bzw. eine 66 %ige Reduktion, $p < 0,0001$). Zudem waren unter der Cinryze-Therapie zur Behandlung von HAE-Attacken weniger unter offenen Bedingungen durchgeführte Cinryze-Infusionen erforderlich als unter Placebo (im Mittel 4,7 Infusionen vs. 15,4 Infusionen bzw. eine 70 %ige Reduktion, $p < 0,0001$).

In der offenen Studie LEVP 2006-4 erhielten 146 Patienten über einen Zeitraum von 8 Tagen bis zu etwa 32 Monaten (Median 8 Monate) Cinryze als HAE-Prophylaxe. Vor Aufnahme in die Studie war es bei den Studienteilnehmern im Median zu 3,0 HAE-Attacken pro Monat gekommen (Bereich: 0,08–28,0); unter der Cinryze-Prophylaxe lag diese Rate bei 0,21 (Bereich: 0–4,56), und bei 86 % der Patienten kam es zu durchschnittlich ≤ 1 Attacke pro Monat. Bei Patienten, welche die Cinryze-Prophylaxe mindestens 1 Jahr lang erhielten, blieb die Zahl der pro Monat pro Patient aufgetretenen Attacken (0,34 Attacken pro Monat) im Vergleich zu den vor der Studie erhobenen Raten durchweg gering.

Cinryze zur Vorbeugung eines Eingriffs durchgeführte Prophylaxe von HAE-Attacken

Cinryze wurde im Rahmen der klinischen Entwicklung unter offenen Bedingungen innerhalb von 24 Stunden vor insgesamt 91 medizinischen, zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriffen verabreicht (40 Eingriffe bei Kindern und 51 Eingriffe bei Erwachsenen). Bei 98 % der Eingriffe wurden innerhalb von 72 Stunden nach der Cinryze-Gabe keine HAE-Attacken berichtet.

Kinder und Jugendliche

Behandlung (LEVP 2006-1): Der Anteil der HAE-Attacken, bei denen innerhalb von 4 Stunden nach der Behandlung mit Cinryze eine eindeutige Rückbildung des definierenden Symptoms erreicht wurde, war bei den 22 in die Studie aufgenommenen Kindern (Altersbereich: 2–17) und den Erwachsenen mit 89 % bzw. 86 % vergleichbar.

Cinryze 500 Einheiten Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung



Tabelle 2. Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter für funktionellen C1-Inhibitor nach Cinryze-Gabe

Parameter	Einmalgabe (1.000 Einheiten*)	Doppelgabe (Dosis zu 1.000 Einheiten und 60 Minuten später eine zweite Dosis zu 1.000 Einheiten)
C _{Baseline} (U/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (U/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
Baseline-korrigierte C _{max} (U/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (h) [Median (Bereich)]	[1,2 (0,3–26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0–7,5)] (n = 13)
AUC _(0–t) (U·h/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
Baseline-korrigierte AUC _(0–t) (U·h/ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
CL (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Eliminationshalbwertszeit (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n = Anzahl der ausgewerteten Versuchspersonen.

*Eine Einheit (U) entspricht der durchschnittlichen Menge an C1-Inhibitor in 1 ml normalem menschlichem Plasma.

Prophylaxe (LEVP 2006-4): Vor Aufnahme in die Studie lag die Anzahl der bei den 23 Kindern (Altersbereich: 3–17 Jahre) pro Monat aufgetretenen HAE-Attacken im Median bei 3,0 (Bereich: 0,5–28,0). Während der Studie kam es bei den Kindern in den verschiedenen Altersuntergruppen unter der Cinryze-Prophylaxe im Median zu monatlich 0,4 HAE-Attacken (Bereich: 0–3,4), und bei 87 % der Kinder wurde durchschnittlich ≤ 1 Attacke pro Monat verzeichnet; diese Ergebnisse waren mit den bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar.

In beiden Studien, LEVP 2006-1 und LEVP 2006-4, bewirkte die Anwendung von Cinryze gegenüber den vor der Infusion gemessenen Werten Anstiege der Spiegel von C1-Inhibitor-Antigen und funktionellem C1-Inhibitor nach der Infusion, wobei bei Kindern und Erwachsenen ähnliche Trends beobachtet wurden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Cinryze eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von zwei von vier Studien bei Kindern und Jugendlichen mit C1-Inhibitor-Mangel gewährt. Siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Versuchspersonen mit nicht symptomatischem HAE wurde mit Cinryze eine randomisierte, offene Pharmakokinetikstudie mit parallel geführten Gruppen durchgeführt. Dabei erhielten die Versuchspersonen entweder eine intravenöse Einmalgabe von 1.000 Einheiten oder eine Dosis zu 1.000 Einheiten und 60 Minuten später eine zweite Dosis zu 1.000 Einheiten. Die für funktionellen C1-Inhibitor erhaltenen mittleren pharmakokinetischen Parameter, welche aus den hinsichtlich der Ausgangswerte (Baseline) korrigierten Konzentrationsdaten abgeleitet wurden, sind in Tabelle 2 dargestellt.

Nach intravenöser Einmalgabe von Cinryze bei HAE-Patienten verdoppelte sich die Serumkonzentration von funktionellem C1-Inhibitor innerhalb von 1 bis 2 Stunden. Die

maximale Serumkonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) schienen nach der Doppelgabe gegenüber der Einmalgabe anzusteigen, doch war dieser Anstieg nicht dosisproportional. Nach Verabreichung von Cinryze betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit von funktionellem C1-Inhibitor bei Einmalgabe 56 Stunden und bei Doppelgabe 62 Stunden.

Da es sich bei C1-Inhibitor um ein körpereigenes menschliches Plasmaprotein handelt, unterliegt es nicht der Metabolisierung durch Cytochrom-P450-Isoenzyme, der Ausscheidung oder den pharmakokinetischen Arzneimittel-Wechselwirkungen, welche bei vielen niedermolekularen Arzneistoffen vorhanden sind. Bei der Metabolisierung eines Glykoproteins ist von einem Abbau zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren auszugehen. Demnach ist nicht damit zu rechnen, dass die Pharmakokinetik und Ausscheidung von Cinryze bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion verändert sind.

Kinder und Jugendliche

Die funktionelle C1-Inhibitor-Aktivität wurde in den beiden offenen Studien bei Kindern gemessen (siehe Abschnitt 5.1). Die 1 Stunde nach Applikation bei Kindern zwischen 2 und < 18 Jahren gegenüber Baseline gemessenen mittleren Anstiege der funktionellen C1-Inhibitor-Aktivität lagen in der Studie LEVP 2006-1 (Behandlung) zwischen 20 % und 88 % und in der Studie LEVP 2006-4 (Prophylaxe) zwischen 22 % und 46 %; bei Erwachsenen lagen die entsprechenden Werte zwischen 21 % und 66 % bzw. zwischen 25 % und 32 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur allgemeinen Toxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Studien zur Genotoxizität wurden nicht durchgeführt, weil es unwahrscheinlich ist, dass der Wirkstoff mit der DNA oder anderem Chromosomenmaterial direkt in Wechselwirkung tritt. Studien zur Fertilität, frühembryonalen und postnatalen

Entwicklung oder Studien zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt, da bei chronischer Gabe an Tiere mit der Bildung neutralisierender Antikörper gegen das Protein vom Menschen zu rechnen wäre.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pulver:

Natriumchlorid
Sucrose
Natriumcitrat
L-Valin
L-Alanin
L-Threonin

Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Zur Verabreichung des Arzneimittels darf ausschließlich eine silikonfreie Spritze verwendet werden (in der Packung enthalten).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nach der Rekonstitution sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden. Allerdings wurde die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität bei Raumtemperatur (15 °C–25 °C) für 3 Stunden nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

500 Einheiten C1-Inhibitor in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem Gummistopfen (Typ I) und einem Aluminiumsiegel mit einer Kunststoff-Flip-off-Kappe.

5 ml Wasser für Injektionszwecke in einer Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem Gummistopfen (Typ I) und einem Aluminiumsiegel mit einer Kunststoff-Flip-off-Kappe.

Jede Packung enthält:

Zwei Pulver-Durchstechflaschen.

Zwei Lösungsmittel-Durchstechflaschen.

2 Filter-Transfersets, 10-ml-Einwegspritze, 1 Venenpunktionsbesteck und 1 Schutzmatte.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rekonstitution und Verabreichung von Cinryze

Die Rekonstitution, Verabreichung des Arzneimittels und Handhabung des Verabreichungssets und der Nadeln müssen mit Vorsicht erfolgen.

Verwenden Sie entweder das mit Cinryze mitgelieferte Filter-Transferset oder eine kommerziell erhältliche doppelendige Nadel.

Herstellung und Handhabung

Cinryze ist nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke zur intravenösen Anwendung vorgesehen.

Die Cinryze-Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

Rekonstitution

Jede Arzneimittel-Durchstechflasche ist mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren.

Zwei Durchstechflaschen rekonstituiertes Cinryze werden zu EINER Dosis vereinigt (1.000 Einheiten).

1. Arbeiten Sie auf der mitgelieferten Matte und waschen Sie sich vor der Durchführung der folgenden Schritte die Hände.
2. Bei der Rekonstitution ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.
3. Warten Sie, bis die Pulver-Durchstechflasche und die Lösungsmittel-Durchstechflasche Raumtemperatur (15 °C – 25 °C) erreicht haben.
4. Lösen Sie das Etikett von der Durchstechflasche, indem Sie den perforierten Streifen in die vom umgekehrten Dreieck angegebene Richtung nach unten abreißen.
5. Entfernen Sie die Kunststoffkappen von den Pulver- und Lösungsmittel-Durchstechflaschen.
6. Wischen Sie die Stopfen mit einem Desinfektionstupfer ab und lassen Sie diese vor der Anwendung trocknen.
7. Entfernen Sie die obere Schutzabdeckung von der Verpackung des Transfersets. Nehmen Sie das Transferset nicht aus der Packung.
8. Hinweis: Zur Verhinderung eines Unterdruckverlusts in der Pulver-Durchstechflasche muss das Transferset zunächst auf die Lösungsmittel-Durchstechflasche und erst danach auf die Pulver-Durchstechflasche aufgesetzt werden. Stellen Sie die Lösungsmittel-Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche und führen Sie das Transferset mit dem blauen Ende senkrecht in die Lösungsmittel-Durchstechflasche ein. Drücken Sie dabei so lange nach unten, bis der Dorn den Stopfen der Lösungsmittel-Durchstechflasche mittig durchstochen hat und das Transferset einrastet. Das Transferset muss vor dem Durchstechen des Stopfenverschlusses senkrecht aufgesetzt werden.
9. Entfernen Sie die Kunststoffverpackung vom Transferset und entsorgen Sie diese. Achten Sie darauf, dass Sie das freiliegende Ende des Transfersets nicht berühren.
10. Stellen Sie die Pulver-Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche. Drehen Sie das Transferset und die

Wasser für Injektionszwecke enthaltende Lösungsmittel-Durchstechflasche über Kopf und führen Sie das Transferset mit dem transparenten Ende in die Pulver-Durchstechflasche ein. Drücken Sie dabei so lange nach unten, bis der Dorn den Gummistopfen durchstochen hat und das Transferset einrastet. Das Transferset muss vor dem Durchstechen des Stopfenverschlusses der Pulver-Durchstechflasche senkrecht aufgesetzt werden. Das Lösungsmittel wird durch den Unterdruck in der Pulver-Durchstechflasche in diese eingesogen. Wenn in der Pulver-Durchstechflasche kein Unterdruck vorhanden ist, dürfen Sie das Arzneimittel nicht verwenden.

11. Schwenken Sie die Pulver-Durchstechflasche zusammen mit dem Transferset vorsichtig, bis sich das gesamte Pulver aufgelöst hat. Die Pulver-Durchstechflasche nicht schütteln. Kontrollieren Sie, ob sich das Pulver vollständig aufgelöst hat.
12. Drehen Sie die Lösungsmittel-Durchstechflasche im Gegenuhrzeigersinn ab. Entfernen Sie dabei nicht das transparente Ende des Transfersets von der Pulver-Durchstechflasche.

EINE Durchstechflasche rekonstituiertes Cinryze enthält 500 Einheiten C1-Inhibitor in 5 ml, entsprechend einer Konzentration von 100 Einheiten/ml.

Zur Herstellung einer Dosis (1.000 Einheiten/10 ml) müssen ZWEI Durchstechflaschen mit Cinryze-Pulver rekonstituiert werden. Wiederholen Sie daher die obigen Schritte 1 bis 12 mit einer weiteren Packung, die ein Transferset enthält, um die zweite von zwei Pulver-Durchstechflaschen zu rekonstituieren. Sie dürfen das Transferset nicht erneut verwenden.

Verabreichung

1. Bei der Verabreichung ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.
2. Nach der Rekonstitution sind die Cinryze-Lösungen farblos bis schwach blau gefärbt und klar. Sie dürfen das Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Lösungen trübe oder verfärbt sind.
3. Nehmen Sie eine sterile 10-ml-Einwegspritze und ziehen Sie den Spritzenkolben so weit zurück, dass etwa 5 ml Luft in die Spritze aufgezogen werden.
4. Setzen Sie die Spritze durch Drehen im Uhrzeigersinn oben auf das transparente Ende des Transfersets auf.
5. Drehen Sie die Durchstechflasche vorsichtig über Kopf und injizieren Sie Luft in die Lösung und ziehen Sie anschließend die rekonstituierte Cinryze-Lösung langsam in die Spritze auf.
6. Drehen Sie die Spritze von der Durchstechflasche im Gegenuhrzeigersinn ab, so dass sie vom transparenten Ende des Transfersets abgekoppelt wird.

7. Zur Bereitstellung einer vollständigen 10 ml-Dosis wiederholen Sie die Schritte 3 bis 6 mit einer zweiten Durchstechflasche mit rekonstituiertem Cinryze unter Verwendung derselben Spritze.
8. Prüfen Sie die rekonstituierte Cinryze-Lösung vor der Anwendung auf Schwebstoffe; wenn Schwebstoffe festgestellt werden, darf die Lösung nicht verwendet werden.
9. Setzen Sie ein Venenpunktionsbesteck auf die Spritze mit der Cinryze-Lösung auf und injizieren Sie dem Patienten die Lösung intravenös. Verabreichen Sie 1.000 Einheiten Cinryze (rekonstituiert in 10 ml Wasser für Injektionszwecke) durch intravenöse Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml pro Minute über 10 Minuten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Shire Services BVBA
Rue Montoyer 47
B-1000 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/11/688/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15. Juni 2011

10. STAND DER INFORMATION

11/2015

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland: Verschreibungspflichtig
Österreich: Rezept- und apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt