

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Cinryze 500 IE, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert engangshætteglas med pulver indeholder 500 internationale enheder (IE) Human C1-esteraseinhibitor fremstillet af plasma fra humane donorer.

Efter rekonstitution indeholder et hætteglas 500 IE Human C1-esteraseinhibitor pr. 5 ml, svarende til en koncentration på 100 IE/ml. En IE svarer til mængden af C1-esteraseinhibitor til stede i 1 ml normalt humant plasma.

Det totale proteinindhold af den rekonstituerede opløsning er 15 ± 5 mg/ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hvert hætteglas med Cinryze indeholder ca. 11,5 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

Hvidt pulver.

Solvensen er en gennemsigtig, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling og forebyggelse af angioødem-anfald inden en procedure hos voksne, unge og børn (fra 2 år og opefter) med arveligt angioødem (HAE).

Rutinemæssig forebyggelse af angioødem-anfald hos voksne, unge og børn (fra 6 år og opefter) med alvorlige og tilbagevendende anfald af arveligt angioødem (HAE), som er intolerante over for eller utilstrækkeligt beskyttede af orale forebyggende behandlinger, og hos patienter, hvor gentagen akut behandling er en utilstrækkelig behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandling med Cinryze skal indledes under overvågning af en læge med erfaring i behandling af patienter med arveligt angioødem (HAE).

Dosering

Voksne

Behandling af angioødem-anfald

- 1000 IE Cinryze ved det første tegn på fremkomst af et angioødem-anfald.
- En anden dosis på 1000 IE kan indgives, hvis patienten ikke har udvist tilstrækkeligt respons efter 60 minutter.
- Til patienter med laryngeale anfald, eller hvis behandlingsstart forsinkes, kan den anden dosis gives tidligere end efter 60 minutter.

Rutinemæssig forebyggelse af angioødem-anfald

- Den anbefalede startdosis til rutinemæssig forebyggelse af angioødem-anfald er 1000 IE Cinryze hver 3. eller 4. dag. Der kan være behov for at justere doseringsintervallet i henhold til individuelt respons. Det fortsatte behov for regelmæssig profylakse med Cinryze skal vurderes regelmæssigt.

Forebyggelse af angioødem-anfald før en procedure

- 1000 IE Cinryze inden for 24 timer før en medicinsk, dental eller kirurgisk procedure.

Pædiatrisk population

Unge

Til behandling, rutinemæssig forebyggelse og forebyggelse før en procedure hos unge i alderen 12 til 17 år er dosis den samme som for voksne.

Børn

Cinryzes sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er ikke klarlagt. Data til understøttelse af doseringsanbefalinger hos børn under 6 år er meget begrænsede. De foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Behandling af angioødem-anfald	Forebyggelse af angioødem-anfald før en procedure	Rutinemæssig forebyggelse af angioødem-anfald
<u>2 til 11 år, > 25 kg:</u> 1000 IE Cinryze ved første tegn på fremkomst af akut anfald. Yderligere en dosis på 1.000 IE kan gives, hvis patienten ikke har responderet tilstrækkeligt efter 60 minutter.	<u>2 til 11 år, > 25 kg:</u> 1000 IE Cinryze inden for 24 timer før en medicinsk, dental eller kirurgisk procedure.	<u>6 til 11 år:</u> 500 IE Cinryze hver 3. eller 4. dag er den anbefalede startdosis til rutinemæssig forebyggelse af angioødem-anfald. Der kan være behov for at justere doseringsintervallet og dosis i henhold til individuelt respons. Det fortsatte behov for regelmæssig profylakse med Cinryze skal vurderes regelmæssigt.
<u>2 til 11 år, 10-25 kg:</u> 500 IE Cinryze ved første tegn på fremkomst af akut anfald. Yderligere en dosis på 500 IE kan gives, hvis patienten ikke har responderet tilstrækkeligt efter 60 minutter.	<u>2 til 11 år, 10-25 kg:</u> 500 IE Cinryze inden for 24 timer før en medicinsk, dental eller kirurgisk procedure.	

Ældre patienter

Der er ikke udført særlige studier. Til behandling, rutinemæssig forebyggelse og forebyggelse før en procedure hos ældre patienter i alderen 65 år og derover er dosis den samme som for voksne.

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

Der er ikke udført særlige studier. Til behandling, rutinemæssig forebyggelse og forebyggelse før en procedure hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion er dosis den samme som for voksne.

Administration

Kun til intravenøs anvendelse.

Det rekonstituerede præparat skal indgives ved intravenøs injektion med en hastighed på 1 ml pr. minut.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Trombotiske hændelser

Der er blevet rapporteret om trombotiske tilfælde hos neonatale og spædbørn, der gennemgår en hjertebypass-procedure, mens de får et andet C1-esteraseinhibitor-præparat off-label i høje doser (op til 500 enheder^(*)/kg) til forebyggelse af kapillær lækage-syndrom. Baseret på et dyreforsøg er der en potentiel trombogen tærskelværdi ved doser over 200 enheder^(*)/kg. Patienter med kendte risikofaktorer for trombose tilfælde (herunder centralt vene kateter) skal overvåges nøje.

() [Historisk tildelte værdier for styrken var relative i forhold til en intern referencestandard, hvor 1 enhed (E) var lig med den gennemsnitlige mængde C1-esteraseinhibitor, der fandtes i 1 ml normalt humant plasma.] Der er nu blevet implementeret en international referencestandard (IE), hvor IE også defineres som den mængde C1-esteraseinhibitor, der findes i 1 ml normalt humant plasma.*

Smitteoverførsel

Standardprocedurer til at undgå infektioner som følge af brugen af lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma inkluderer udvælgelse af donorer, screening af de enkelte donationer og plasmaportioner for specifikke infektionsmarkører samt inklusion af effektive fremstillingstrin til inaktivering/fjernelse af vira. På trods heraf kan det ikke fuldstændigt udelukkes, at der kan overføres smitstoffer, når lægemidler fremstillet ud fra humant blod eller plasma administreres. Dette gælder også for hidtil ukendte eller nyopståede vira og andre patogener.

De forholdsregler, der tages, anses for effektive til indkapslede vira, såsom HIV, HBV og HCV og for de ikke-indkapslede vira HAV og parvovirus B19.

Hensigtsmæssig vaccination (hepatitis A og B) skal overvejes for patienter, som regelmæssigt eller gentagne gange får human plasmaderiveret C1-esteraseinhibitor-præparat.

Overfølsomhed

Som for alle biologiske præparater, kan der forekomme overfølsomhedsreaktioner.

Overfølsomhedsreaktioner kan give symptomer, som ligner angioødem-anfald. Patienterne bør informeres om tidlige tegn på overfølsomhedsreaktioner, herunder nældefeber, generaliseret urticaria, trykken for brystet, pibende vejrtrækning, hypotension og anafylaksi. Hvis disse symptomer opstår

efter indgivelse, skal de informere lægen. I tilfælde af anafylaktiske reaktioner eller shock skal akut medicinsk behandling initieres

Hjemmebehandling og selvindgivelse

Der er begrænsede data til rådighed angående brugen af dette lægemiddel til hjemmebehandling eller selvindgivelse. Potentielle risici forbundet med hjemmebehandling er relateret til selve indgivelsen, såvel som behandlingen af bivirkninger, især overfølsomhed. Beslutningen om at anvende hjemmebehandling for den enkelte patient skal foretages af den behandlende læge, som skal sikre, at den passende oplæring gives, og anvendelsen gennemgås med mellemrum.

Pædiatrisk population

Der er blevet rapporteret om trombotiske hændelser hos neonatale og spædbørn, der gennemgår en hjertebypass-procedure, mens de får off-label høje doser af et andet C1-esteraseinhibitor-præparat (op til 500 enheder^(*)/kg) til forebyggelse af Capillary leak-syndrom.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder 11,5 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,5 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data fra et begrænset antal eksponerede graviditeter indikerer ingen bivirkninger fra Human C1-esteraseinhibitoren på graviditet eller fosterets/den nyfødtes sundhedstilstand. Der forefindes ikke nogen andre relevante epidemiologiske data på nuværende tidspunkt. Der blev ikke observeret nogen maternelle eller embryoføtale virkninger af behandlingen i reproduktionsstudier med rotter ved dosisniveauer op til 28 gange den anbefalede humane dosis (1000 IE), baseret på en gennemsnitlig kropsvægt for en voksen på 70 kg. Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Cinryze må derfor kun gives til gravide kvinder, hvis der er klart indiceret.

Amning

Det er ukendt, om Human C1-esteraseinhibitor udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslutes, om amning eller behandling med Cinryze skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført specifikke studier af fertilitet, tidlig embryonal og postnatal udvikling eller karcinogenicitetsstudier (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Baseret på de aktuelt tilgængelige kliniske data, påvirker Cinryze i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

Meget almindelige bivirkninger observeret efter en infusion med Cinryze i kliniske studier var hovedpine og kvalme.

Tabuleret liste over bivirkninger

Hyppighederne af bivirkninger blev estimeret ud fra to pivotale placebo-kontrollerede studier og to ublindede studier med 251 unikke forsøgspersoner. Kun hyppigheder baseret på rapporteringshyppigheder fra kliniske studier er anvendt til at bestemme hyppighedskategorien.

Bivirkninger ved Cinryze-behandlingen er klassificeret via MedDRA systemorganklasse og absolut hyppighed i tabel 1. Inden for hver enkelt frekvensgruppe skal bivirkningerne opstilles efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger skal anføres først. Hyppighederne defineres som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældnen ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1. Bivirkninger rapporteret i kliniske studier og efter markedsføring

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Immunsystemet	Almindelig	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Ikke almindelig	Hyperglycæmi
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
Vaskulære sygdomme	Ikke almindelig	Venøs trombose, flebitis, brændende venøs fornemmelse, hedetur
Luftveje, thorax og mediastinum	Ikke almindelig	Hoste
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme
	Almindelig	Opkastning
	Ikke almindelig	Diarré, abdominalsmerter
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt, erytem, pruritus
	Ikke almindelig	Kontaktdermatitis
Knogler, led, muskler og bindevæv	Ikke almindelig	Hævelse af led, artralgi, myalgi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Udslæt/erytem på injektionsstedet, smerter på infusionsstedet, pyreksi
	Ikke almindelig	Ubehag i brystet

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blandt tilfældene af venøs trombose var den mest almindelige underliggende risikofaktor tilstedeværelsen af et centralt venekateter

Lokale reaktioner på injektionsstedet var ikke almindelige. I kliniske studier forekom lokale reaktioner (beskrevet som smerter, blå mærker eller udslæt på injektions-/kateterstedet, venøs brændende fornemmelse eller flebitis) i forbindelse med ca. 0,2 % af infusionerne.

Pædiatrisk population

I de kliniske studier indgik 61 unikke børn og unge, som blev indrulleret og eksponeret for over 2.500 infusioner af Cinryze (2-5 år, n=3; 6-11 år, n=32; 12-17 år, n=26). Blandt disse børn var de eneste bivirkninger med Cinryze hovedpine, kvalme, pyreksi og erytem på infusionsstedet. Ingen af disse bivirkninger var alvorlige, og ingen førte til seponering af lægemidlet.

Samlet var Cinryzes sikkerhed og tolerabilitet sammenlignelig hos børn, unge og voksne. Se pkt. 4.4 med hensyn til sikkerhed angående smitteoverførsel.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til arvelig angioødem, C1-esteraseinhibitor, plasmaderiveret, ATC-kode: B06AC01.

Virkningsmekanisme

En C1-esteraseinhibitor tilhører den overordnede familie af serin-proteasehæmmer-proteiner, eller serpiner. Serpiners hovedfunktion er at regulere aktiviteten af serinproteaser. En C1-esteraseinhibitor er et enkeltkædet glykoprotein, som findes i plasma, der i den modne form består af 478 aminosyrer med en tilsyneladende molekylvægt på 105 kD.

En C1-esteraseinhibitor hæmmer komplementsystemet ved at binde C1r og C1s, to af de aktive enzymunderenheder af den første komponent af komplementsystemet (C1) i den klassiske aktiveringsvej, samt til mannose-bindende lectin-associerede serinproteaser i lectin-aktiveringsvejen. Det primære substrat for det aktiverede C1-enzym er C4. C1, der ikke er hæmmet, resulterer i nedsatte C4-niveauer. C1 er den vigtigste inhibitor af kontaktaktivering og regulerer kontaktsystemet og den intrinsiske koagulationsvej ved at binde og inaktivere kallikrein og faktor XIIa. Da disse aktiveringsveje er dele af enzymets amplifikationskaskader, kan spontan eller trigger-induceret aktivering af disse aktiveringsveje føre til uhindret aktivering og hævelse uden C1-esteraseinhibitoren.

Farmakodynamisk virkning

I kliniske studier førte intravenøs administration af Cinryze til en signifikant forhøjelse i systemiske niveauer af antigen og funktionel C1-esteraseinhibitor inden for 1 time efter administration. Administration af C1-esteraseinhibitor forøger serumniveauer af C1-esteraseinhibitor og genetablerer midlertidigt den naturlige regulering af kontakt-, komplement- og de fibrinolytiske systemer, hvilket derved kontrollerer hævelsen eller tilbøjeligheden til at hæve.

Lave C4-niveauer i serum korrelerer ofte med HAE-anfald. Behandling med Cinryze resulterer i en forhøjelse af C4-niveauer efter 12 timer. Der var en statistisk signifikant ($p=0,0017$) forskel i ændringer fra gennemsnitsværdier fra baseline mellem behandlingsgrupperne efter 12 timer, hvilket påviser forbindelsen mellem Cinryze-behandlingen og en forøgelse af C4-aktiviteten (Cinryze + 2,9 mg/dl versus placebo + 0,1 mg/dl).

Klinisk virkning og sikkerhed

Data fra to randomiserede, dobbeltblinde, placebo-kontrollerede studier (LEVP 2005-1/A og LEVP 2005-1/B), data fra to ublindede studier (LEVP 2006-1 og LEVP 2006-4) og 2 pædiatriske kliniske studier (0624-203 og 0624-301) viste virkningen af Cinryze til behandling og forebyggelse af angioødem-anfald hos forsøgspersoner med HAE.

Cinryze til behandling af HAE-anfald

Undersøgelse LEVP 2005-1/A anvendte et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret, parallel-gruppe design, 71 forsøgspersoner med akutte HAE-anfald blev randomiseret (36 Cinryze, 35 placebo). Undersøgelsen viste, at behandling med Cinryze inden for 4 timer efter påbegyndelse af et HAE-anfald resulterede i en mere end to-fold reduktion af tiden til begyndelsen af utvetydig lindring af de definerende symptomer på HAE-anfaldet, sammenlignet med placebo (median tid 2 timer for Cinryze versus >4 timer for placebo, $p=0,048$). Behandling med Cinryze resulterede også i en mere end to-fold reduktion af tiden indtil HAE-anfaldet var fuldstændigt overstået, sammenlignet med placebo (median tid 12,3 timer versus 31,6 timer, $p=0,001$). Procentdelen af forsøgspersoner med begyndende utvetydig lindring af de definerende symptomer inden for 4 timer efter dosering var 60 % for Cinryze og 42 % for placebo ($p=0,062$). Ingen af de 15 personer behandlet i den ublindede undersøgelse med Cinryze for laryngeale HAE anfald krævede intubering

I den ublindede undersøgelse LEVP 2006-1 blev 101 forsøgspersoner behandlet for i alt 609 akutte HAE-anfald (median 3 anfald pr. forsøgsperson, interval: 1-57). Ved 87 % af anfaldene så utvetydig lindring af de definerede symptomer inden for 4 timer efter Cinryzedoseringen. Ved 95 % af anfaldene blev der observeret klinisk lindring, og/eller forsøgspersonerne blive udskrevet til hjemmet inden for 4 timer. Hos forsøgspersoner med >1 anfald, var andelen af anfald, der responderede inden for 4 timer efter Cinryze-dosering og tiden til respons sammenlignelig, uanset antallet af behandlede anfald. Blandt 84 separate laryngeale HAE-anfald krævede ingen intubering efter behandling med Cinryze.

Cinryze til rutinemæssig forebyggelse af HAE-anfald

Undersøgelse LEVP 2005-1/B anvendte et randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret overkrydsningsdesign. 22 forsøgspersoner kunne evalueres for virkning (randomiseret og behandlet i begge overkrydsningsperioder). Undersøgelsen viste, at Cinryze-profylakse resulterede i en mere end to-fold reduktion i antallet af HAE-anfald sammenlignet med placebo (gennemsnit 6,3 anfald for Cinryze versus 12,8 anfald for placebo, $p<0,0001$). Angioødem-anfald var også mindre alvorlige under Cinryze-profylakse sammenlignet med placebo (gennemsnitlig scoring for alvorlighedsgrad 1,3 versus 1,9 eller en 32 % reduktion, $p=0,0008$) og af kortere varighed (gennemsnit 2,1 dage versus 3,4 dage eller en 38 % reduktion, $p=0,0004$). Det totale antal dage med hævelse i løbet af Cinryze-profylakse var reduceret sammenlignet med placebo (gennemsnit 10,1 dage versus 29,6 dage eller en 66 % reduktion, $p<0,0001$). Ydermere var der behov for færre ublindede Cinryze-infusioner til behandling af HAE-anfald under behandling med Cinryze sammenlignet med placebo (gennemsnit 4,7 infusioner versus 15,4 infusioner, eller 70 % reduktion, $p<0,0001$).

I den ublindede undersøgelse LEVP 2006-4 fik 146 forsøgspersoner Cinryze som HAE-profylakse i perioder varende fra 8 dage til ca. 32 måneder (median 8 måneder). Inden forsøgspersonerne indgik i undersøgelsen, rapporterede de en median månedlig anfaldshyppighed på 3,0 (interval: 0,08-28,0), i løbet af Cinryze-profylakse var denne hyppighed 0,21 (interval: 0-4,56), og 86 % af forsøgspersonerne oplevede et gennemsnit på ≤ 1 anfald pr. måned. Den månedlige anfaldshyppighed pr. forsøgsperson, der fik Cinryze-profylakse i mindst 1 år, vedblev med at være lav (0,34 anfald pr. måned) i forhold til hyppigheder før undersøgelsen.

Cinryze til forebyggelse af HAE-anfald før en procedure

Åben Cinryze blev indgivet inden for 24 timer af i alt 91 medicinske, dentale eller kirurgiske procedurer i hele det kliniske program (40 procedurer hos børn og 51 procedurer hos voksne). For 98 % af procedurerne blev der ikke rapporteret nogen HAE-anfald inden for 72 timer efter Cinryze-dosis.

Pædiatrisk population (børn i alderen 6-11 år)

Cinryze til behandling af HAE-anfald

Studie LEVP 2006-1: 22 børn og unge blev behandlet for 121 akutte HAE-anfald. Andelen af HAE-anfald, hvor klar lindring af de definerende symptomer blev opnået inden for 4 timer efter Cinryze-behandling, var sammenlignelig blandt de 22 børn, der indgik i undersøgelsen (alder 2-17) og blandt voksne, hvor der blev opnået lindring ved hhv. 89 % og 86 % af anfaldene.

Studie 0624-203: 9 forsøgspersoner (alder 6-11 år) blev inkluderet og fik en enkelt dosis Cinryze: 3 forsøgspersoner (10-25 kg) fik 500 enheder(*), 3 forsøgspersoner (> 25 kg) fik 1000 enheder(*), og 3 forsøgspersoner (> 25 kg) fik 1500 enheder(*). Alle 9 (100 %) forsøgspersoner opnåede klar begyndende lindring af det definerende symptom inden for 4 timer efter påbegyndt Cinryze-behandling; mediantiden var 0,5 timer (interval: 0,25-2,5 timer): hhv. 1,25, 0,25 og 0,5 timer for grupperne, der fik med 500 enheder(*), 1000 enheder(*) og 1500 enheder(*) Cinryze. Mediantiden til komplet bedring af HAE-anfaldet for de 9 forsøgspersoner var 13,6 timer (interval: 1,6-102,3 timer).

Cinryze til forebyggelse af HAE-anfald

Studie LEVP 2006-4: Der blev hos 23 børn (alder 3 til 17 år) rapporteret en median månedlig HAE-anfaldshyppighed på 3,0 (0,5-28,0) før indtræden i studiet. Mens børnene i de forskellige aldersgrupper fik Cinryze-profylakse (1000 enheder(*) hver 3. til 7. dag med undtagelse af et barn på 3 år, der fik 500 enheder(*) hver 3. til 7. dag), oplevede de en median månedlig HAE-anfaldshyppighed på 0,4 (0-3,4), og 87 % af børnene rapporterede gennemsnitligt ≤ 1 anfald pr. måned. Disse resultater var sammenlignelige med de observerede resultater for voksne.

Studie 0624-301: 6 børn (6-11 år) blev inkluderet og randomiseret til dosering to gange ugentlig i 12 uger i 2 behandlingssekvenser (500/1000 enheder(*) eller 1000/500 enheder(*) Cinryze). De 2 doser medførte samme reduktion af anfaldsfrekvens og viste en klinisk fordel for så vidt angår sværhedsgrad, varighed og behov for akut anfaldsbehandling.

Pædiatrisk population (børn i alderen <6 år)

Administration af Cinryze (500 enheder(*) eller 1000 enheder(*) hos de tre børn under 6 år var forbundet med stigning i C1-esteraseinhibitor (C1-INH)-niveauet og klinisk virkning ved akut behandling og forebyggelse af anfald. Overordnet set var administration af Cinryze veltolereret.

I alle studier og hos både børn og voksne resulterede indgivelse af Cinryze i et forhøjet niveau af antigen og funktionel C1-esteraseinhibitor efter infusion sammenlignet med før infusion.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

En randomiseret, parallel-gruppe, åben farmakokinetisk undersøgelse af Cinryze blev udført hos forsøgspersoner med ikke-symptomatisk HAE. Forsøgspersonerne fik enten en enkelt intravenøs dosis på 1000 enheder(*) eller en dosis på 1000 enheder(*) efterfulgt af en anden dosis på 1000 enheder(*) 60 minutter senere. De gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for funktionel Human C1-esteraseinhibitor afledt fra baseline-korrigerede koncentrationsdata fremgår af tabel 2.

Tabel 2. Gennemsnitlige farmakokinetiske parametre for funktionel C1-esteraseinhibitor efter indgivelse af Cinryze

Parametre	Enkeltdosis (1000 enheder*)	Dobbelt dosis (dosis på 1000 enheder efterfulgt af en anden dosis på 1000 enheder 60 minutter senere)
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)
Baseline-korrigeret C _{max} (E/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (t) [median (interval)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (E*t/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
Baseline-korrigeret AUC _(0-t) (E*t/ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
Clearance (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Elimineringshalveringstid (t)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n= antal evaluerede forsøgspersoner.

* Historisk tildelte værdier for styrken er udtrykt i interne enheder (E).

Efter intravenøs administration af en enkeltdosis Cinryze til forsøgspersoner med HAE, fordobledes serum-koncentrationen af funktionel C1-esteraseinhibitor i løbet af 1 til 2 timer. Den maksimale serum-koncentration (C_{max}) og arealet under serum-koncentration/tidskurven (AUC) forekom forhøjet fra den enkelte til den dobbelte dosis, selvom denne forhøjelse ikke var dosis-proportional. Den gennemsnitlige elimineringshalveringstid for funktionel C1-esteraseinhibitor efter indgivelse af Cinryze var 56 timer for en enkelt dosis og 62 timer for den dobbelte dosis.

Da C1-esteraseinhibitor er et endogent humant plasmaprotein, metaboliseres det ikke af cytokrom P450 iso-enzym, udskillelse eller giver de farmakokinetiske lægemiddel-lægemiddelinteraktioner, som mange lavmolekylære stoffer udviser. Det forventede resultat af en glykoprotein-metabolisme er via nedbrydning til små peptider og enkelte aminosyrer. Som sådan forventes farmakokinetikken og udskillelsen af Cinryze ikke at ændres af nedsat nyre- eller leverfunktion.

Pædiatrisk population

Funktionel C1-esteraseinhibitor-aktivitet hos børn blev målt i to ublindede studier (se pkt. 5.1). Gennemsnitlige forhøjelser fra baseline i funktionel C1-esteraseinhibitor-aktivitet målt 1 time efter dosis hos børn i alderen 2 til <18 år varierede fra 20 % til 88 % i undersøgelse LEVP 2006-1 (behandling) og fra 22 % til 46 % i undersøgelse LEVP 2006-4 (forebyggelse) sammenlignet med hhv. 21 % til 66 % og 25 % til 32 % hos voksne. To yderligere studier undersøgte plasmaniveauet hos børn (6-11 år).

I studie 624-203 blev plasmaniveauet af C1-esteraseinhibitor-antigen og den funktionelle aktivitet målt hos 9 forsøgspersoner efter en enkelt intravenøs dosis på 500 enheder(*), 1000 enheder(*) eller 1500 enheder(*) Cinryze baseret på legemsvægt (se pkt. 5.1). Stigning i C1-esteraseinhibitorsantigenniveau og funktionel aktivitet over *baseline*-niveau blev påvist 1 time og 24 timer efter dosering.

I studie 0624-301 blev plasmaniveauet af C1-esteraseinhibitors-antigenniveau og den funktionelle aktivitet målt hos 6 forsøgspersoner før indgift og 1 time efter intravenøs indgift af to dosisniveauer af Cinryze (500 enheder(*) og 1000 enheder(*) hver 3. eller 4. dag i 12 uger. Begge doser medførte relevant plasmaniveau af C1-esteraseinhibitor-antigen og funktionel aktivitet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af generel toksicitet og reproduktionstoksicitet. Der blev ikke udført genotoksiske studier, da det er usandsynligt, at det aktive stof vil indvirke direkte på DNA eller andet kromosommateriale. Der blev ikke udført studier af fertilitet, tidlig embryonal og postnatal udvikling eller karcinogenitetsstudier, da det forventes, at kronisk dosering af dyr vil føre til, at neutraliserende antistoffer til humant protein udvikles.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Pulver:

Natriumchlorid
Saccharose
Natriumcitrat
L-valin
L-alanin
L-treonin

Solvens:

Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Anvend kun en silikonefri injektionssprøjte (leveres i pakningen) til administration af præparatet.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

2 år.

Efter rekonstitution skal dette præparat straks bruges. Der er imidlertid blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i 3 timer ved stuetemperatur (15 °C - 25 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

500 IE Human C1-esteraseinhibitor i et farveløst hætteglas (type I), lukket med en gummiprop (type I) og en aluminiumsforsøgling med et plastic flip-off låg.

5 ml vand til injektionsvæsker i et farveløst hætteglas (type I), lukket med en gummiprop (type I) og en aluminiumsforsøgling med et plastic flip-off låg.

Hver pakning indeholder:
To hætteglas med pulver.
To hætteglas med solvens.

2 overførselsanordninger med filter, 2 injektionssprøjter til engangsbrug på 10 ml, 2 venepunktursæt og 2 beskyttelsesunderlag.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Hvert sæt indeholder udstyr til enten én dosis på 1000 IE eller to doser på 500 IE.

Rekonstitution og indgivelse af Cinryze

Rekonstitution, indgivelse af præparatet og håndtering af administrationssættet og kanyler skal udføres med forsigtighed.

Anvend enten filteroverførselsanordningen, der følger med Cinryze, eller en kommercielt tilgængelig kanyle med to ender.

Forberedelse og håndtering

Cinryze er beregnet til intravenøs administration efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker. Cinryze-hætteglasset er kun til engangsbrug.

Rekonstitution

Der skal bruges 1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med solvens, 1 overførselsanordning med filter, 1 10 ml-injektionssprøjte til engangsbrug, 1 venepunktursæt og 1 beskyttelsesunderlag til klargøring af en dosis på 500 IE.

Der skal bruges 2 hætteglas med pulver, 2 hætteglas med solvens, 2 overførselsanordninger med filter, 1 10 ml-injektionssprøjte til engangsbrug, 1 venepunktursæt og 1 beskyttelsesunderlag til klargøring af en dosis på 1000 IE.

Hvert hætteglas med pulver skal rekonstitueres med 5 ml vand til injektionsvæsker.

Et hætteglas med rekonstitueret Cinryze indeholder en dosis på 500 IE Cinryze.

To hætteglas med rekonstitueret Cinryze indeholder en dosis på 1000 IE. Der skal derfor bruges to hætteglas til en dosis på 1000 IE.

1. Udfør arbejdet på det medfølgende underlag, og vask hænder før de følgende procedurer udføres.
2. Anvend aseptisk teknik under rekonstitutionsproceduren.
3. Sørg for, at hætteglassene med pulver og solvens er ved stuetemperatur (15 °C - 25 °C).
4. Afriv etiketten fra hætteglasset med pulver ved at hive ned i den lille strimmel, hvor det er indikeret med pilen.
5. Fjern plasticlågene fra hætteglassene med pulver og solvens.
6. Rens propperne med en desinficerende vådserviet, og lad dem tørre før brug.
7. Fjern beskyttelseslaget øverst på pakningen med overførselsanordningen. Anordningen må ikke fjernes fra pakningen.
8. Bemærk: Overførselsanordningen skal sættes på hætteglasset med solvens før den sættes på hætteglasset med pulver, så vakuum i hætteglasset med pulver bibeholdes. Placer hætteglasset med solvens på en flad overflade, indsæt den blå ende af overførselsanordningen i hætteglasset med solvens, og tryk ned indtil spidsen gennemborer proppens midte på hætteglasset med solvens, og anordningen klikker på plads. Overførselsanordningen skal være lodret før proppen gennembøres.
9. Fjern plasticpakningen fra overførselsanordningen og bortskaf den. Vær forsigtig med ikke at røre ved den eksponerede ende af overførselsanordningen.
10. Placer hætteglasset med pulver på en flad overflade. Inverter overførselsanordningen og hætteglasset med solvens, der indeholder vand til injektionsvæsker, indsæt den gennemsigtige

ende af overførselsanordningen i hætteglasset med pulver, og tryk ned indtil spidsen gennemborer gummiproppen, og overførselsanordningen klikker på plads. Overførselsanordningen skal være lodret før proppen på hætteglasset med pulver gennembøres. Vakuum i hætteglasset med pulver vil trække solvensen ind. Hvis der ikke er vakuum i hætteglasset, må produktet ikke anvendes.

11. Hætteglasset med solvens hvirvles forsigtigt rundt, indtil alt pulveret er opløst. Hætteglasset med pulver må ikke omrystes. Sørg for, at alt pulveret er helt opløst.
12. Fjern hætteglasset med solvens ved at dreje det mod uret. Den gennemsigtige ende af overførselsanordningen må ikke fjernes fra hætteglasset med pulver.

Et hætteglas med rekonstitueret Cinryze indeholder 500 IE med Human C1-esteraseinhibitor i 5 ml, hvilket resulterer i en koncentration på 100 IE/ml. Forsæt til administrationsproceduren, hvis patienten skal have *en dosis på 500 IE*.

To hætteglas med Cinryze pulver skal rekonstitueres for at fremstille en dosis (1.000 IE/10 ml). De ovenstående instruktioner 1 til 12 gentages derfor ved brug af yderligere en pakning, der indeholder en overførselsanordning, for at rekonstituere det andet hætteglas med solvens. Overførselsanordningen må ikke genbruges. Når de to hætteglas er rekonstitueret, skal du fortsætte til administrationsproceduren for *en dosis på 1000 IE*.

Administrationsprocedure for en dosis på 500 IE

1. Anvend aseptisk teknik under administrationsproceduren.
2. Efter rekonstitution er Cinryze-injektionsvæsken farveløs til let blålig og gennemsigtig. Præparatet må ikke anvendes, hvis injektionsvæsken er uklar eller misfarvet.
3. Brug en steril engangssprøjte på 10 ml, træk stemplet tilbage, så der kommer ca. 5 ml luft ind i injektionssprøjten.
4. Sæt injektionssprøjten på toppen af den gennemsigtige ende på overførselsanordningen ved at dreje den med uret.
5. Vend forsigtigt hætteglasset på hovedet, injicér luft i injektionsvæsken og træk den rekonstituerede Cinryze-injektionsvæske ind i injektionssprøjten.
6. Fjern injektionssprøjten fra hætteglasset ved at dreje den mod uret og frigør den fra den gennemsigtige ende af overførselsanordningen.
7. Inspicér den rekonstituerede Cinryze-injektionsvæske for partikler før administration. Injektionsvæsken må ikke anvendes, hvis der observeres partikler.
8. Sæt venepunktursættet på injektionssprøjten med Cinryze-injektionsvæske og giv patienten injektionsvæsken intravenøst. Indgiv 500 IE (rekonstitueret i 5 ml vand til injektionsvæsker) Cinryze ved intravenøs injektion med en hastighed på 1 ml pr. minut i løbet af 5 minutter.

Administrationsprocedure for en dosis på 1000 IE

1. Anvend en aseptisk teknik under administrationsproceduren.
2. Efter rekonstitution er Cinryze-injektionsvæsken farveløs til let blålig og gennemsigtig. Præparatet må ikke anvendes, hvis injektionsvæsken er uklar eller misfarvet.
3. Brug en steril engangssprøjte på 10 ml, træk stemplet tilbage og lad ca. 5 ml luft trænge ind i injektionssprøjten.
4. Sæt injektionssprøjten på toppen af den gennemsigtige ende på overførselsanordningen ved at dreje den med uret.
5. Vend forsigtigt hætteglasset på hovedet, injicér luft i opløsningen, og træk den rekonstituerede Cinryze-injektionsvæske ind i injektionssprøjten.
6. Fjern injektionssprøjten fra hætteglasset ved at dreje den mod uret og frigøre den fra den gennemsigtige ende af overførselsanordningen.
7. Gentag trin 3 til 6 med den samme injektionssprøjte og det andet hætteglas med rekonstitueret Cinryze for at fremstille en hel 10 ml dosis.
8. Inspicér den rekonstituerede Cinryze-injektionsvæske for partikler før administration. Injektionsvæsken må ikke anvendes, hvis der observeres partikler.

9. Sæt venepunktursættet på injektionssprøjten med Cinryze-injektionsvæske og injicer intravenøst i patienten. Indgiv 1000 IE (rekonstitueret i 10 ml vand til injektionsvæsker) Cinryze ved intravenøs injektion med en hastighed på 1 ml pr. minut i løbet af 10 minutter.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig
medinfoEMA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/11/688/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 15. juni 2011

Dato for seneste fornyelse: 26. maj 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(ER) OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

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

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

- **Officiel batchfrigivelse**

I henhold til artikel 114 i direktiv 2001/83/EC foretages den officielle batchfrigivelse af et statsligt laboratorium eller et laboratorium udpeget hertil.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Før præparatet markedsføres i det enkelte medlemsland, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed om indholdet og formatet af uddannelsesmateriale med den relevante nationale myndighed.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alt sundhedspersonale, som forventes at ordinere Cinryze, forsynes med en uddannelsespakke.

Uddannelsespakken skal indeholde det følgende:

Produktresuméet og indlægssedlen for Cinryze

Uddannelsesmateriale for sundhedspersonale

Uddannelsesmateriale for personer, der ikke er sundhedspersonale

Uddannelsesmateriale for sundhedspersonale skal indeholde information om de følgende nøgleelementer:

Der er begrænsede data om anvendelsen af dette lægemiddel i hjemmet eller selvindgivelse.

Det er den ordinerende læges ansvar at bestemme hvilke patienter er egnede til indgivelse i hjemmet eller selvindgivelse af Cinryze

Det er den ordinerende læges ansvar at sørge for hensigtsmæssig træning af personer, der ikke er sundhedspersoner, som vil give behandlingen i hjemmet, såsom patienten, der selv skal injicere præparatet, eller et familiemedlem. Regelmæssig gennemgang af patientens/plejerens indgivelse skal udføres for at sikre, at optimal praksis opretholdes.

Træningen skal omhandle følgende elementer:

Opbevaringsforhold

Dosis og indikationer for behandling

Tilberedning af en dosis Cinryze (500 IE) ved rekonstitution af et hætteglas

Tilberedning af en dosis Cinryze (1000 IE) ved rekonstitution af to hætteglas

Rekonstitutionsmetode for hvert hætteglas

Teknik for intravenøs injektion

Administration og doseringshastighed for en dosis Cinryze (500 IE)

Administration og doseringshastighed for en dosis Cinryze (1000 IE)

Anvisning om at søge akutbehandling fra sundhedspersonale i tilfælde af, at veneadgang ikke kan opnås eller ved manglende virkning

Anvisning om håndtering af mulige bivirkninger

Information om behovet for at føre dagbog, for at dokumentere hver indgivet behandling i hjemmet, og om at bringe dagbogen til hvert besøg. Den indsamlede information bør omfatte:

Dato og tidspunkt for behandling
Batchnummer og indgivet dosis
Indikation for behandling (akut anfald eller profylakse)
Respons på behandling
Alle bivirkninger

Det er den ordinerende læges ansvar at verificere, at personer, der ikke er sundhedspersonale, har opnået alle nødvendige færdigheder, og at Cinryze kan indgives sikkert og effektivt i hjemmet.

Eksistensen af et register med data efter markedsføring, hvor sundhedspersonale opfordres til at registrere patienter

Uddannelsesmateriale for personer, der ikke er sundhedspersonale, skal indeholde information om de følgende nøgleelementer:

Der er begrænsede data om anvendelsen af dette lægemiddel i hjemmet eller selvindgivelse.

Den ordinerende læge kan for nogle patienter bestemme, at Cinryze kan indgives i hjemmet af personer, der ikke er sundhedspersonale, såsom et familiemedlem eller ved selvindgivelse.

Personer, der ikke er sundhedspersonale, skal opnå de nødvendige færdigheder, før Cinryze kan indgives sikkert og effektivt i hjemmet.

Deres ordinerende læge vil forsyne dem med træning i de følgende elementer:

Opbevaringsforhold
Dosis og indikationer for behandling
Tilberedning af en dosis Cinryze (500 IE) ved rekonstitution af et hætteglas
Tilberedning af en dosis Cinryze (1000 IE) ved rekonstitution af to hætteglas
Rekonstitutionsmetode for hvert hætteglas
Teknik for intravenøs injektion
Administration og doseringshastighed for en dosis Cinryze (500 IE)
–Administration og doseringshastighed for en dosis Cinryze (1000 IE)
Anvisning om at søge akutbehandling fra sundhedspersonale i tilfælde af, at veneadgang ikke kan opnås eller ved manglende virkning
Anvisning om håndtering af mulige bivirkninger
Information om behovet for at føre dagbog, for at dokumentere hver indgivet behandling i hjemmet, og om at bringe dagbogen til hvert besøg. Den indsamlede information bør omfatte:
Dato og tidspunkt for behandling
Batchnummer og indgivet dosis
Indikation for behandling (akut anfald eller profylakse)
Respons på behandling
Alle bivirkninger
En brochure med detaljeret information om nøgleelementerne af træningen, som skal opbevares i hjemmet for yderligere reference.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Der skal oprettes et register for data efter markedsføring med det formål at opnå yderligere information om sikkerheden og brugen af Cinryze i EU. Yderligere information, der skal indsamles, omfatter data om lægemiddeleksponering, bivirkninger, anfaldshyppighed, langtids-sikkerhedsdata, brug til gravide patienter herunder udfaldet af graviditeten, samt brug i den pædiatriske population. Særlig opmærksomhed skal rettes mod overvågning af tilfælde med alvorlige anfald og laryngeale anfald samt tilfælde, hvor behandling startede senere end 4 timer efter anfaldets start. Oplysninger om den administrerede dosis, doseringstidspunkt, sikkerhed og effekt skal rapporteres. Data, som indsamles i dette register, skal rapporteres til CHMP på samme tidspunkt, hvor der indsendes PSUR.	PSUR-cyklus

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cinryze 500 IE, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning
Human C1-esteraseinhibitor

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

Efter rekonstitution indeholder et hætteglas 500 IE Human C1-esteraseinhibitor pr. 5 ml, svarende til en koncentration på 100 IE/ml. To hætteglas med rekonstitueret Cinryze kombineres til en enkelt dosis.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hætteglas med pulver: Natriumchlorid, saccharose, natriumcitrat, L-valin, L-alanin, L-treonin

Hætteglas med solvens: Vand til injektionsvæsker

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning.

2 hætteglas med pulver
2 hætteglas med solvens
2 overførselsanordninger med filter
2 10 ml-injektionssprøjter til engangsbrug
2 venepunktursæt
2 beskyttelsesunderlag

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Intravenøs anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/11/688/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cinryze

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS MED CINRYZE****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ**

Cinryze 500 IE, pulver til injektionsvæske, opløsning
Human C1-esteraseinhibitor
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

500 IE

6. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET PÅ HÆTTEGLAS MED SOLVENS****1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Solvens til Cinryze
Vand til injektionsvæsker

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

5 ml

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Cinryze 500 IE, pulver og solvens til injektionsvæske, opløsning Human C1-esteraseinhibitor

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Cinryze til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cinryze
3. Sådan skal du tage Cinryze
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Cinryze indeholder det humane protein, der kaldes "C1-esteraseinhibitor" som aktivt stof.

C1-esteraseinhibitor er et naturligt forekommende protein, som normalt er til stede i blodet. Hvis du har et lavt indhold af C1-esteraseinhibitor i blodet, eller C1-esteraseinhibitoren ikke virker korrekt, kan det medføre anfald med hævelse (kaldet angioødem). Symptomerne kan omfatte mavesmerter og hævelse af:

- hænder og fødder
- ansigt, øjenlåg, læber eller tunge
- strubehovedet (larynx), som kan gøre det svært at trække vejret
- kønsdele

Hos voksne og børn kan Cinryze øge indholdet af C1-esteraseinhibitor i blodet og enten forhindre, at disse anfald med hævelser forekommer (før der udføres medicinske procedurer eller undersøgelser eller procedurer hos en tandlæge), eller stoppe anfald med hævelse, efter de er begyndt.

Cinryze kan øge indholdet af C1-esteraseinhibitor i blodet hos voksne, unge og børn (fra 6 år og opefter) og rutinemæssigt forhindre, at anfald af hævelser opstår.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Cinryze

Tag ikke Cinryze

- hvis du er allergisk over for Human C1-esteraseinhibitor eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du mener du tidligere har haft en overfølsomhedsreaktion over for nogle af indholdsstofferne i Cinryze.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Før du påbegynder behandling med Cinryze er det vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du har eller har haft problemer med blodpropper (trombotiske hændelser). Du vil blive nøje overvåget hvis det er tilfældet.
- Hvis du begynder at få udslæt, trykken for brystet, pibende vejtrækning eller hurtig puls efter du tager Cinryze, skal du **straks** fortælle det til lægen. Se punkt 4.
- Når medicin fremstilles fra humant blod eller plasma, tages der visse forholdsregler for at forhindre, at infektioner overføres til patienterne. Dette omfatter nøje udvælgelse af blod- og plasmadonorer så det sikres, at personer med risiko for at være smittebærere udelukkes, og hver donation og plasmaportion kontrolleres for tegn på virus/infektioner. Fremstillernes af disse produkter indbygger også trin under behandlingen af blod eller plasma, der kan inaktivere eller fjerne vira. På trods af disse forholdsregler kan det ikke helt udelukkes, at der kan overføres smitstoffer, når lægemidler fremstilles ud fra humant blod eller plasma. Dette gælder også for alle hidtil ukendte vira eller andre infektionstyper.
- De anvendte forholdsregler anses for at være effektive til indkapslede vira såsom humant immundefektvirus (HIV), hepatitis B- og hepatitis C-vira og til ikke-indkapslede hepatitis A- og parvovirus B19-vira.
- Din læge kan anbefale, at du overvejer at få vaccinationer mod hepatitis A og B, hvis du regelmæssigt eller gentagne gange får Human C1-esteraseinhibitor-præparater, som er udvundet fra humant plasma.
- For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal navn- og batchnummer for det indgivne præparat tydeligt registreres af din sygeplejerske eller læge.

Børn

Cinryze er ikke godkendt til rutinemæssig forebyggelse af angioødem-anfald hos børn under 6 år.

Brug af anden medicin sammen med Cinryze

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager Cinryze. Der er begrænset information om sikkerheden ved at bruge Cinryze under graviditet og amning. Din læge vil diskutere risici og fordele ved at tage denne medicin med dig.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Cinryze påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Cinryze indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 11,5 mg natrium (hovedbestanddelen i køkken-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,5 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan skal du tage Cinryze

Din behandling vil blive påbegyndt og håndteret under opsyn af en læge med erfaring i at behandle patienter med arveligt angioødem (HAE).

En læge eller sygeplejerske kan klargøre og injicere Cinryze for dig. Hvis lægen beslutter, at du kan få præparatet hjemme, vil lægen eller sygeplejersken træne dig eller et familiemedlem i at klargøre og injicere Cinryze. Lægen vil regelmæssigt gennemgå proceduren for klargøring og indgivelse med dig, et familiemedlem eller en omsorgsperson.

Den anbefalede dosis af Cinryze til voksne, unge, børn, ældre og patienter, der lider af nyre- eller leverproblemer, er følgende:

Brug til voksne og unge (12 år og derover)

Behandling af anfald med hævelse

- En dosis på 1000 IE (to hætteglas) Cinryze skal injiceres ved det første tegn på et anfald med hævelse.
- En anden dosis på 1000 IE kan indgives, hvis dine symptomer ikke lindres efter 60 minutter.
- Hvis du oplever et alvorligt anfald, især hvis der er en hævelse af strubehovedet (larynx), eller hvis behandlingsstarten udskydes, kan den anden dosis på 1000 IE gives tidligere end 60 minutter efter den første dosis, afhængig af dit kliniske respons.
- Cinryze skal injiceres intravenøst (i venen).

Rutinemæssig forebyggelse af anfald med hævelse

- En dosis på 1000 IE (to hætteglas) Cinryze skal injiceres hver 3. eller 4. dag for rutinemæssig forebyggelse af anfald med hævelse.
- Doseringsintervallet kan justeres af lægen, afhængig af dit respons til Cinryze.
- Cinryze skal injiceres intravenøst (i venen).

Forebyggelse af anfald med hævelse før kirurgi

- En dosis på 1000 IE (to hætteglas) Cinryze skal injiceres op til 24 timer før en medicinsk procedure eller en undersøgelse, en kirurgisk procedure eller en procedure hos en tandlæge.
- Cinryze skal injiceres intravenøst (i en vene).

Brug til børn

Behandling af angioødem-anfald	Forebyggelse af angioødem-anfald før en procedure	Rutinemæssig forebyggelse af angioødem-anfald
<p><u>2 til 11 år, > 25 kg:</u> En dosis på 1000 IE (to hætteglas) Cinryze skal injiceres ved det første tegn på et anfald med hævelse.</p> <p>Yderligere en dosis på 1000 IE kan indgives, hvis dine symptomer ikke lindres efter 60 minutter.</p> <p><u>2 til 11 år, 10-25 kg:</u> En dosis på 500 IE (ét hætteglas) Cinryze skal injiceres ved det første tegn på et anfald med hævelse.</p> <p>Yderligere en dosis på 500 IE kan indgives, hvis dine symptomer ikke lindres efter 60 minutter.</p>	<p><u>2 til 11 år, > 25 kg:</u> En dosis på 1000 IE (to hætteglas) Cinryze skal injiceres op til 24 timer før en medicinsk procedure eller en undersøgelse, en kirurgisk procedure eller en procedure hos en tandlæge.</p> <p><u>2 til 11 år, 10-25 kg:</u> En dosis på 500 IE (ét hætteglas) Cinryze skal injiceres op til 24 timer før en medicinsk, dental eller kirurgisk procedure.</p>	<p><u>6 til 11 år:</u> En dosis på 500 IE (ét hætteglas) Cinryze skal injiceres hver 3. eller 4. dag for rutinemæssig forebyggelse af anfald med hævelse.</p> <p>Din læge kan justere doseringsintervallet afhængigt af, hvordan du reagerer på Cinryze.</p>

Klargøring og indgivelse

Cinryze injiceres normalt i en vene (intravenøst) af din læge eller sygeplejerske. Du eller din plejer kan også indgive Cinryze som en injektion, men kun efter at have modtaget tilstrækkelig træning. Hvis du selv injicerer Cinryze, skal du altid bruge det nøjagtigt efter lægen anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen. Hvis din læge beslutter, at du kan være kandidat til hjemmebehandling, vil han/hun give dig udførlige instruktioner. Det vil være påkrævet, at du fører dagbog for at dokumentere hver behandling, du får i hjemmet, og at bringe dagbogen med dig til hvert lægebesøg. Regelmæssig gennemgang af din / din plejers injektionsteknik vil udføres for at sikre fortsat hensigtsmæssig behandling.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Dette kan blandt andre være allergilignende reaktioner.

Fortæl det **straks** til lægen, hvis du oplever nogle af de følgende symptomer, efter du tager denne medicin. Selvom de er sjældne, kan symptomerne være alvorlige.

Pludselig pibende vejrtrækning, vejrtrækningsbesvær, hævelse af øjenlåg, ansigt eller læber, udslæt eller kløe (især hvis hele kroppen er påvirket).

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer): hovedpine, kvalme.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): overfølsomhed, svimmelhed, opkastning, udslæt, kløe eller rødmen, udslæt eller smerter på injektionsstedet, feber.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): Højt blodsukker, blodprop, smertefulde vener, hedetur, hoste, mavesmerter, diarré, skællende hud, hævelse af led og smerter, muskelsmerter og utilpashed i brystet.

Det forventes, at bivirkningerne hos børn og unge svarer til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejerske. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglassene efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Efter rekonstitution skal Cinryze-opløsningen straks anvendes.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Cinryze indeholder:

Aktivt stof: Human C1-esteraseinhibitor fremstillet fra plasma fra humane donorer. Hvert hætteglas med pulver indeholder 500 IE Human C1-esteraseinhibitor. Efter rekonstitution indeholder et hætteglas 500 IE Human C1-esteraseinhibitor pr. 5 ml svarende til en koncentration på 100 IE/ml. To hætteglas med rekonstitueret Cinryze indeholder 1000 IE Human C1-esteraseinhibitor pr. 10 ml svarende til en koncentration på 100 IE/ml.

Det totale proteinindhold af den rekonstituerede injektionsvæske er 15 ± 5 mg/ml.

En international enhed (IE) svarer til mængden af C1-esteraseinhibitor, der er til stede i 1 ml normalt humant plasma.

Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid, saccharose, natriumcitrat, L-valin, L-alanin, L-treonin. (Se pkt. 2).

Solvens: Vand til injektionsvæsker

Udseende og pakningsstørrelser

Pulver til injektionsvæske, opløsning.

Cinryze er et hvidt pulver i et hætteglas.

Efter det er blevet opløst i vand til injektionsvæsker er opløsningen gennemsigtig og farveløs eller let blålig.

Hver pakning indeholder:

- 2 hætteglas med Cinryze 500 IE pulver til injektionsvæske, opløsning
- 2 hætteglas med vand til injektionsvæsker (5 ml i hver)
- 2 overførselsanordninger med filter
- 2 injektionssprøjter til engangsbrug på 10 ml
- 2 venepunktursæt
- 2 beskyttelsesunderlag

Anvend kun en silikonefri injektionssprøjte (leveres i pakningen) til administration af præparatet.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

Fremstiller

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wien
Østrig

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Takeda 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

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 3333 000 181
medinfoEMEA@takeda.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Cinryze på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Rekonstitution og administration af Cinryze

Rekonstitution, administration af præparatet og håndtering af administrationssæt og kanyler skal udføres med forsigtighed.

Anvend enten overførselsordningen med filter, der følger med Cinryze, eller en kommercielt tilgængelig kanyler med to ender.

Anvend kun en silikonefri injektionssprøjte (leveres i pakningen) til administration af præparatet.

Klargøring og håndtering

Cinryze er beregnet til intravenøs administration (i venen) efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker.

Cinryze-hætteglasset er kun til engangsbrug.

Rekonstitution

Til klargøring af en dosis på 500 IE: Du skal bruge 1 hætteglas med pulver, 1 hætteglas med solvens, 1 overførselsanordning med filter, 1 10 ml-injektionssprøjte til engangsbrug, 1 venepunktursæt og 1 beskyttelsesunderlag. Gem det ubrugte hætteglas og administrationsudstyr til den næste dosis.

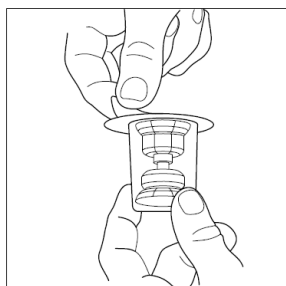
Til klargøring af en dosis på 1000 IE: Du skal bruge 2 hætteglas med pulver, 2 hætteglas med solvens, 2 overførselsanordninger med filter, 1 10 ml-injektionssprøjte til engangsbrug, 1 venepunktursæt og 1 beskyttelsesunderlag.

Hvert hætteglas med præparat skal rekonstitueres med 5 ml vand til injektionsvæsker.

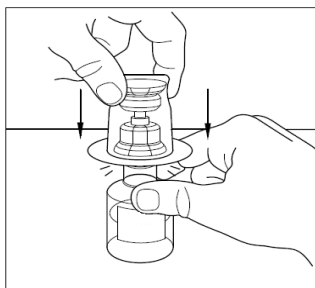
Et hætteglas med rekonstitueret Cinryze indeholder en dosis på 500 IE Cinryze. Du skal derfor kun rekonstituere ét hætteglas med Cinryze til en dosis på 500 IE.

To hætteglas med rekonstitueret Cinryze indeholder en dosis på 1000 IE Cinryze. Du skal derfor bruge to hætteglas til at tilberede en dosis på 1000 IE.

1. Udfør arbejdet på det medfølgende underlag, og vask hænder før de følgende procedurer udføres.
2. Anvend aseptisk teknik under rekonstitutionsproceduren.
3. Sørg for, at hætteglassene med pulver og solvens er ved stuetemperatur (15 °C - 25 °C).
4. Afriv etiketten fra hætteglasset med pulver ved at hive ned i den lilla strimmel hvor det er indikeret med pilen.
5. Fjern plasticlågene fra hætteglassene med pulver og solvens.
6. Rens propperne med en desinficerende vådserviet, og lad dem tørre før brug.
7. Fjern beskyttelseslaget øverst på pakningen med overførselsanordningen. Anordningen må ikke fjernes fra pakningen.



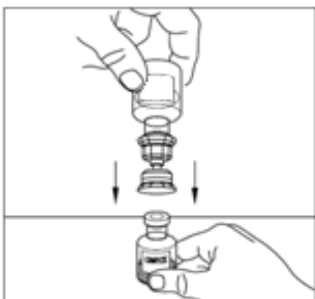
8. Bemærk: Overførselsanordningen skal sættes på hætteglasset med solvens før den sættes på hætteglasset med pulver, så vakuum i hætteglasset med pulver bibeholdes. Placer hætteglasset med solvens på en flad overflade, indsæt den blå ende af overførselsanordningen i hætteglasset med solvens, og tryk ned indtil spidsen gennemborer proppens midte på hætteglasset med solvens, og anordningen klikker på plads. Overførselsanordningen skal være lodret før proppen gennembøres.



9. Fjern plasticpakningen fra overførselsanordningen og bortskaf den. Vær forsigtig med ikke at røre ved den eksponerede ende af overførselsanordningen.



10. Placer hætteglasset med pulver på en flad overflade. Inverter overførselsanordningen og hætteglasset med solvens, der indeholder vand til injektionsvæsker, indsæt den gennemsigtige ende af overførselsanordningen i hætteglasset med pulver, og tryk ned indtil spidsen gennemborer gummiproppen, og overførselsanordningen klikker på plads. Overførselsanordningen skal være lodret før proppen på hætteglasset med pulver gennembøres. Vakuum i hætteglasset med pulver vil trække solvensen ind. Hvis der ikke er vakuum i hætteglasset, må produktet ikke anvendes.



11. Hætteglasset med solvens hvirvles forsigtigt rundt, indtil alt pulveret er opløst. Hætteglasset med pulver må ikke omrystes. Sørg for, at alt pulveret er helt opløst.



12. Fjern hætteglasset med solvens ved at dreje det mod uret. Den gennemsigtige ende af overførselsanordningen må ikke fjernes fra hætteglasset med pulver.



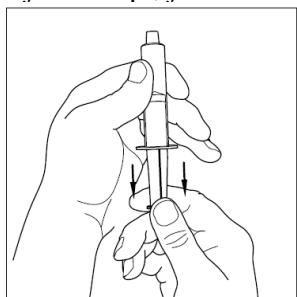
Et hætteglas med rekonstitueret Cinryze indeholder 500 IE med human C1-esteraseinhibitor i 5 ml, hvilket resulterer i en koncentration på 100 IE/ml. Fortsæt til administrationsproceduren, hvis patienten skal have en dosis på 500 IE.

To hætteglas med Cinryze pulver skal rekonstitueres for at fremstille en dosis (1000 IE/10 ml). De ovenstående instruktioner 1 til 12 gentages derfor ved brug af en yderligere pakning, der indeholder en overførselsanordning, for at rekonstituere det andet af to hætteglas med solvens.

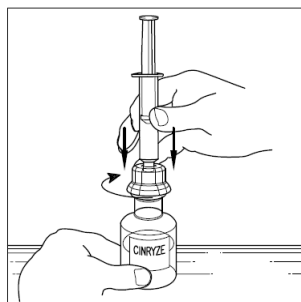
Overførselsanordningen må ikke genbruges. Når de to hætteglas er rekonstitueret, skal du fortsætte til administrationsproceduren for en dosis på 1000 IE.

Administrationsprocedure for en dosis på 500 IE

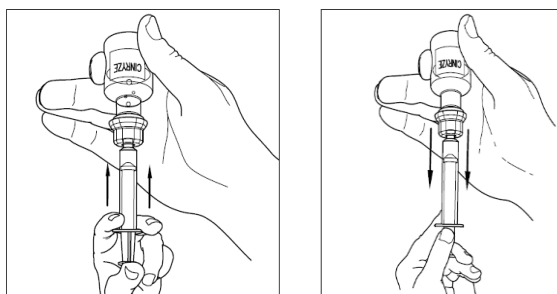
1. Anvend en aseptisk teknik under administrationsproceduren.
2. Efter rekonstitution er Cinryze-injektionsvæsken farveløs til let blålig og gennemsigtig. Præparatet må ikke anvendes, hvis injektionsvæsken er uklar eller misfarvet.
3. Brug en steril engangssprøjte på 10 ml, træk stemplet tilbage, og lad ca. 5 ml luft trænge ind i injektionssprøjten.



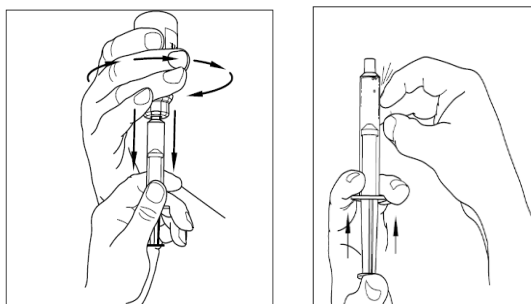
4. Sæt injektionssprøjten på toppen af den gennemsigtige ende på overførselsanordningen ved at dreje den med uret.



5. Vend forsigtigt hætteglasset på hovedet, injicér luft i opløsningen, og træk den rekonstituerede Cinryze-injektionsvæske ind i injektionssprøjten.



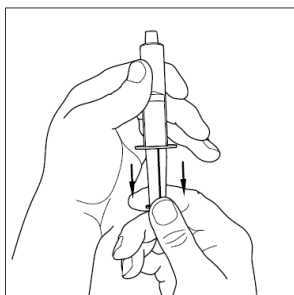
6. Fjern injektionssprøjten fra hætteglasset ved at dreje den mod uret og frigøre den fra den gennemsigtige ende af overførselsanordningen.



7. Inspicér den rekonstituerede Cinryze-injektionsvæske for partikler før administration. Injektionsvæsken må ikke anvendes, hvis der observeres partikler.
8. Sæt venepunktursættet på injektionssprøjten med Cinryze-injektionsvæske, og injicér intravenøst i patienten (i en blodåre). Indgiv 500 IE (rekonstitueret i 5 ml vand til injektionsvæsker) Cinryze ved intravenøs injektion med en hastighed på 1 ml pr. minut i løbet af 5 minutter.

Administrationsprocedure for en dosis på 1000 IE

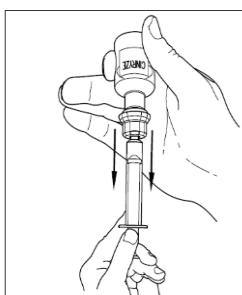
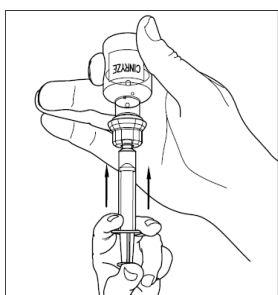
1. Anvend en aseptisk teknik under administrationsproceduren.
2. Efter rekonstitution er opløsningerne med Cinryze farveløse til let blålige og gennemsigtige. Præparatet må ikke anvendes, hvis opløsningerne er uklare eller misfarvede.
3. Brug en steril injektionssprøjte til engangsbrug på 10 ml, træk stemplet tilbage og lad ca. 5 ml luft trænge ind i injektionssprøjten.



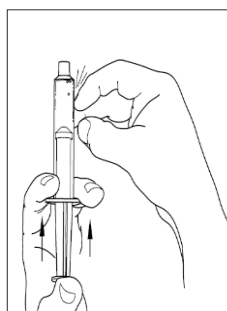
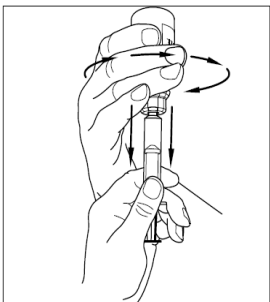
4. Sæt injektionssprøjten på toppen af den gennemsigtige ende på overførselsanordningen ved at dreje den med uret.



5. Inverter hætteglasset forsigtigt, injicer luft i opløsningen, og træk den rekonstituerede Cinryze-opløsningen ind i injektionssprøjten.



6. Fjern injektionssprøjten fra hætteglasset ved at dreje den mod uret og frigøre den fra den gennemsigtige ende af overførselsanordningen.



7. Gentag trin 3 til 6 med den samme injektionssprøjte og et andet hætteglas med rekonstitueret Cinryze for at fremstille en hel 10 ml dosis.
8. Inspicer den rekonstituerede Cinryze-opløsning for partikler før administration. Må ikke anvendes, hvis der observeres partikler.
9. Sæt venepunktursættet på injektionssprøjten med Cinryze-opløsningen, og injicer intravenøst (i venen) i patienten. Indgiv 1000 IE (rekonstitueret i 10 ml vand til injektionsvæsker) Cinryze ved intravenøs injektion (i venen) med en hastighed på 1 ml pr. minut i løbet af 10 minutter.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.