

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ 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 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Pulver-Durchstechflasche zur einmaligen Verwendung enthält 500 Internationale Einheiten (I.E.) C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen, hergestellt aus dem Plasma menschlicher Spender.

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

Der Gesamtproteingehalt der rekonstituierten Lösung beträgt  $15 \pm 5$  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.

## **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 medizinisch indizierten Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (2 Jahre und älter) mit hereditärem Angioödem (HAE).

Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) 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 I.E. Cinryze beim ersten Anzeichen des Beginns einer Angioödemattacke.
- Eine zweite Dosis von 1 000 I.E. kann verabreicht werden, wenn der Patient nach 60 Minuten nicht ausreichend angesprochen hat.
- Bei Patienten mit 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 I.E. 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 medizinisch indizierten Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken

- 1 000 I.E. Cinryze innerhalb von 24 Stunden vor einem medizinischen, zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriff.

### *Kinder und Jugendliche*

#### Jugendliche

Zur Behandlung, zur Routineprophylaxe und zur vor einem medizinisch indizierten Eingriff durchgeführten Prophylaxe ist die Dosis bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren dieselbe wie bei Erwachsenen.

#### Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cinryze bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Daten, die eine Dosierungsempfehlung bei Kindern unter 6 Jahren unterstützen würden, liegen nur in sehr begrenztem Umfang vor. Zurzeit vorliegende Daten werden in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

<b>Behandlung von Angioödem-Attacken</b>	<b>Vor einem medizinisch indizierten Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken</b>	<b>Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken</b>
<p><u>2 bis 11 Jahre, &gt; 25 kg:</u> 1 000 I.E. Cinryze beim ersten Anzeichen des Beginns einer akuten Attacke.</p> <p>Eine zweite Dosis von 1 000 I.E. kann verabreicht werden, wenn der Patient nach 60 Minuten nicht ausreichend angesprochen hat.</p> <p><u>2 bis 11 Jahre, 10-25 kg:</u> 500 I.E. Cinryze beim ersten Anzeichen des Beginns einer akuten Attacke.</p> <p>Eine zweite Dosis von 500 I.E. kann verabreicht werden, wenn der Patient nach 60 Minuten nicht ausreichend angesprochen hat.</p>	<p><u>2 bis 11 Jahre, &gt; 25 kg:</u> 1 000 I.E. Cinryze innerhalb von 24 Stunden vor einem medizinischen, zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriff.</p> <p><u>2 bis 11 Jahre, 10-25 kg:</u> 500 I.E. Cinryze innerhalb von 24 Stunden vor einem medizinischen, zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriff.</p>	<p><u>6 bis 11 Jahre:</u> Alle 3 oder 4 Tage 500 I.E. Cinryze ist die empfohlene Anfangsdosis für die Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken. Dosierungsintervall und Dosis sind gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen anzupassen. Die fortbestehende Notwendigkeit einer regelmäßigen Prophylaxe mit Cinryze ist regelmäßig zu überprüfen.</p>

## *Ältere Patienten*

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

## Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

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

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

## **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**

### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

### Thrombotische Ereignisse

Bei Neugeborenen und Säuglingen wurde unter der Anwendung nicht zugelassener hoher Dosen eines anderen C1-Esterase-Inhibitor-Präparates (bis zu 500 Einheiten<sup>(\*)</sup>/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<sup>(\*)</sup>/kg möglicherweise eine thrombogene Schwelle vor. Patienten mit bekannten Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse (einschließlich Verweilkatheter) sollten engmaschig überwacht werden.

*(\*) [Die historisch verwendeten Werte für die Wirksamkeit bezogen sich auf einen hausinternen Vergleichsstandard, wobei 1 Einheit (E) der durchschnittlichen Menge C1-Esterase-Inhibitor entspricht, die in 1 ml normalem menschlichem Plasma enthalten ist.] Nun wurde ein internationaler Vergleichsstandard (I.E.) herangezogen, der eine I.E. auch als die Menge C1-Esterase-Inhibitor festlegt, die in 1 ml normalem menschlichem Plasma enthalten ist.*

### 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-Esterase-Inhibitor-Präparat erhalten, sollte ein entsprechender Impfschutz (Hepatitis A und B) in Erwägung gezogen werden.

### 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 von Nebenwirkungen, 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-Esterase-Inhibitor-Präparates (bis zu 500 Einheiten<sup>(\*)</sup>/kg) zur Vorbeugung des Kapillarlecksyndroms im Rahmen von Bypass-Operationen am Herzen über thrombotische Ereignisse berichtet.

### Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 11,5 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 0,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## **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-Esterase-Inhibitor vom Menschen 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 I.E.) 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-Esterase-Inhibitor vom Menschen 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/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

Sehr häufig beobachtete Nebenwirkungen, die nach Infusion von Cinryze in klinischen Studien beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen und Übelkeit.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungshäufigkeiten basieren auf 2 pivotalen Placebo-kontrollierten Studien und 2 offenen Studien bei 251 individuellen Patienten. Zur Zuordnung der Häufigkeitskategorien werden nur Häufigkeiten herangezogen, die auf der Melderate aus klinischen Studien beruhen.

Nebenwirkungen 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 ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), sehr selten ( $< 1/10\,000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 1. In klinischen Studien und in Berichten nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Immunsystems	Häufig	Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Venenthrombose, Phlebitis, brennendes Gefühl in den Venen, Hitzewallung

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>Nebenwirkung</b>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit
	Häufig	Erbrechen
	Gelegentlich	Diarrhö, Abdominalschmerz
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, Erythem, Pruritus
	Gelegentlich	Kontaktdermatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Gelenkschwellung, Arthralgie, Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ausschlag/Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Fieber
	Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden

#### 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 Ausschlag an der Injektions-/ Katheterstelle, brennendes Gefühl in den Venen oder Phlebitis) im Zusammenhang mit etwa 0,2 % der Infusionen auf.

#### Kinder und Jugendliche

In die klinischen Studien waren insgesamt 61 Kinder und Jugendliche eingeschlossen und gegenüber mehr als 2.500 Infusionen von Cinryze exponiert worden (2 – 5 Jahre: n = 3; 6 – 11 Jahre: n = 32; 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, Jugendlichen 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 Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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-Esterase-Inhibitor gehört zur Protein-Superfamilie der Serin-Protease-Inhibitoren bzw. Serpine. Hauptfunktion der Serpine ist die Regulation der Aktivität der Serin-Proteasen. C1-Esterase-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-Esterase-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-Esterase-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 funktionellem C1-Esterase-Inhibitor. Die Verabreichung von C1-Esterase-Inhibitor bewirkt einen Anstieg der Serumspiegel der C1-Esterase-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

Daten aus zwei randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudien (LEVP 2005-1/A und LEVP 2005-1/B), Daten aus zwei offenen Studien (LEVP 2006-1 und LEVP 2006-4) und 2 klinischen Studien mit Kindern und Jugendlichen (0624-203 und 0624-301) belegten die Wirksamkeit von Cinryze in der Behandlung und Prophylaxe von Angioödem-Attacken bei Patienten mit HAE.

#### *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 behandelten 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  $\leq 1$  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 vor einem medizinisch indizierten Eingriff durchgeführten 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 (Altersgruppe 6-11 Jahre)

##### *Cinryze zur Behandlung von HAE-Attacken*

Studie LEVP 2006-1: Es wurden 22 pädiatrische Studienteilnehmer wegen 121 akuter HAE-Attacken behandelt. 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.

Studie 0624-203: Neun Studienteilnehmer (Altersbereich: 6-11) wurden aufgenommen und erhielten eine Einzeldosis Cinryze: 3 Studienteilnehmer (10-25 kg) erhielten 500 Einheiten(\*), 3 Studienteilnehmer (> 25 kg) 1 000 Einheiten(\*) und 3 Studienteilnehmer (> 25 kg) 1.500 Einheiten(\*). Bei allen 9 (100 %) Studienteilnehmern wurde innerhalb von 4 Stunden nach Einleitung der Behandlung mit Cinryze eine eindeutig einsetzende Linderung des definierenden Symptoms erreicht. Die Zeitspanne betrug im Median 0,5 Stunden (Bereich: 0,25-2,5 Stunden): 1,25, 0,25 bzw. 0,5 Stunden in den Studienarmen mit 500 Einheiten(\*), 1 000 Einheiten(\*) bzw. 1 500 Einheiten(\*) Cinryze. Die Zeitspanne bis zur vollständigen Rückbildung der HAE-Attacke bei den 9 Studienteilnehmern betrug im Median 13,6 Stunden (Bereich: 1,6-102,3 Stunden).

#### *Cinryze zur Prophylaxe gegen HAE-Attacken*

Studie 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 (1 000 Einheiten(\*) alle 3 bis 7 Tage, mit Ausnahme eines 3-jährigen Kindes, das alle 3-7 Tage 500 Einheiten(\*) erhielt) im Median zu monatlich 0,4 HAE-Attacken (Bereich: 0 – 3,4), und bei 87 % der Kinder wurde durchschnittlich  $\leq 1$  Attacke pro Monat verzeichnet; diese Ergebnisse waren mit den bei Erwachsenen beobachteten vergleichbar.

Studie 0624-301: Sechs pädiatrische Studienteilnehmer (Alter 6 bis 11 Jahre) wurden aufgenommen und randomisiert einer über 12 Wochen laufenden zweimal wöchentlichen Dosierung in 2 Behandlungssequenzen (500/1 000 Einheiten(\*) oder 1 000/500 Einheiten(\*) Cinryze) zugeordnet. Beide Dosierungen führten zu einer vergleichbaren Reduktion der Häufigkeit der Attacken; zudem zeigte sich ein klinischer Nutzen hinsichtlich des Schweregrades und der Dauer sowie der akuten Behandlungsbedürftigkeit der Attacken.

#### Kinder und Jugendliche (Altersgruppe < 6 Jahre)

Bei den 3 Studienteilnehmern unter 6 Jahren war die Anwendung von Cinryze (500 Einheiten(\*) oder 1 000 Einheiten\*) mit erhöhten C1-Esterase-Inhibitor-Spiegeln und einer gesteigerten klinischen Wirksamkeit bei der Akutbehandlung und der Prophylaxe von Attacken verbunden. Insgesamt wurde die Anwendung von Cinryze gut vertragen.

In allen Studien bewirkte die Anwendung von Cinryze gegenüber den vor der Infusion gemessenen Werten Anstiege der Spiegel von C1-Esterase-Inhibitor-Antigen und funktionellem C1-Esterase-Inhibitor nach der Infusion bei Kindern und Erwachsenen.

## **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-Esterase-Inhibitor vom Menschen erhaltenen mittleren pharmakokinetischen Parameter, welche aus den hinsichtlich der Ausgangswerte (Baseline) korrigierten Konzentrationsdaten abgeleitet wurden, sind in Tabelle 2 dargestellt.

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

<b>Parameter</b>	<b>Einmalgabe (1 000 Einheiten*)</b>	<b>Doppelgabe (Dosis zu 1 000 Einheiten und 60 Minuten später eine zweite Dosis zu 1 000 Einheiten)</b>
C <sub>Baseline</sub> (U/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C <sub>max</sub> (U/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
Baseline-korrigierte C <sub>max</sub> (U/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t <sub>max</sub> (h) [Median (Bereich)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC <sub>(0-t)</sub> (U*h/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
Baseline-korrigierte AUC <sub>(0-t)</sub> (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.

\* Die historisch verwendeten Werte für die Wirksamkeit sind in hausinternen Einheiten (E) ausgedrückt.

Nach intravenöser Einmalgabe von Cinryze bei HAE-Patienten verdoppelte sich die Serumkonzentration von funktionellem C1-Esterase-Inhibitor innerhalb von 1 bis 2 Stunden. Die maximale Serumkonzentration (C<sub>max</sub>) 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-Esterase-Inhibitor bei Einmalgabe 56 Stunden und bei Doppelgabe 62 Stunden.

Da es sich bei C1-Esterase-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-Esterase-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-Esterase-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 %. In zwei zusätzlichen Studien wurden die Plasmaspiegel bei Kindern (6-11 Jahre) beurteilt.

In der Studie 0624-203 wurden die Plasmaspiegel des C1-Esterase-Inhibitor-Antigens und die funktionelle Aktivität bei 9 Patienten bestimmt, die zuvor, abhängig vom Körpergewicht, eine intravenöse Einzeldosis von 500 Einheiten<sup>(\*)</sup>, 1 000 Einheiten<sup>(\*)</sup> bzw. 1 500 Einheiten<sup>(\*)</sup> Cinryze erhalten hatten (siehe Abschnitt 5.1). Gegenüber der baseline wurde 1 Stunde und 24 Stunden nach der Dosierung ein Anstieg der C1-Esterase-Inhibitor-Antigen-Spiegel und der funktionellen Aktivität gezeigt.

In der Studie 0624-301 wurden die Plasmaspiegel des C1-Esterase-Inhibitor-Antigens und die funktionelle Aktivität bei 6 Patienten vor der Dosierung und 1 Stunde nach der intravenösen

Anwendung von Cinryze in zwei Dosierungsstufen (500 Einheiten<sup>(\*)</sup> und 1 000 Einheiten<sup>(\*)</sup>) gemessen. Die Dosierungen erfolgten über einen Zeitraum von 12 Wochen alle 3 oder 4 Tage. Beide Dosierungen von Cinryze führten zu relevanten Plasmaspiegeln des C1-Esterase-Inhibitor-Antigens und der funktionellen Aktivität.

### **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  
Saccharose  
Natriumcitrat  
L-Valin  
L-Alanin  
L-Threonin

#### Lösungsmittel:

Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

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

### **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 I.E. C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen 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, 2 10-ml-Einwegspritzen, 2 Venenpunktionsbestecke und 2 Schutzmatten.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Jedes Kit enthält Material für eine Dosis von 1 000 I.E. oder zwei Dosen von je 500 I.E.

### 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

Zur Vorbereitung einer Dosis von 500 I.E. werden benötigt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel, 1 Filter-Transferset, 1 Einwegspritze (10 ml), 1 Venenpunktionsbesteck und 1 Schutzmatte.

Zur Vorbereitung einer Dosis von 1 000 I.E. werden benötigt: 2 Durchstechflaschen mit Pulver, 2 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel, 2 Filter-Transfersets, 1 Einwegspritze (10 ml), 1 Venenpunktionsbesteck und 1 Schutzmatte.

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

Eine Durchstechflasche rekonstituiertes Cinryze entspricht einer Dosis von 500 I.E.

Zwei Durchstechflaschen rekonstituiertes Cinryze entsprechen einer Dosis von 1 000 I.E. Deshalb werden für eine Dosis von 1 000 I.E. zwei Durchstechflaschen benötigt.

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 violetten Streifen in Pfeilrichtung nach unten abziehen.

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 durchstoßen 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 durchstoßen 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 I.E. C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen in 5 ml, entsprechend einer Konzentration von 100 I.E./ml. Bei Patienten, die eine *Dosis von 500 I.E.* erhalten sollen, erfolgt jetzt die Verabreichung.

Zur Herstellung einer Dosis (1 000 I.E./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. Nach der Rekonstitution der beiden Durchstechflaschen erfolgt jetzt die Verabreichung einer *Dosis von 1 000 I.E.*

#### Verabreichung bei einer Dosis von 500 I.E.

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. Prüfen Sie die rekonstituierte Cinryze-Lösung vor der Anwendung auf Schwebstoffe; wenn Schwebstoffe festgestellt werden, darf die Lösung nicht verwendet werden.
8. Setzen Sie ein Venenpunktionsbesteck auf die Spritze mit der Cinryze-Lösung auf und injizieren Sie dem Patienten die Lösung intravenös. Verabreichen Sie 500 I.E. Cinryze

(rekonstituiert in 5 ml Wasser für Injektionszwecke) durch intravenöse Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml pro Minute über 5 Minuten.

#### Verabreichung bei einer Dosis von 1 000 I.E.

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 I.E. 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**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich  
medinfoEMEA@takeda.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/11/688/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juni 2011  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Mai 2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN  
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE  
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**



**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **Amtliche Chargenfreigabe**

Gemäß Artikel 114 der Richtlinie 2001/83/EG, wird die amtliche Chargenfreigabe von einem amtlichen Arzneimittelkontrolllabor oder einem zu diesem Zweck benannten Labor vorgenommen.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

## **D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **• Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

### **• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Vor der Markteinführung des Arzneimittels in jedem Mitgliedstaat ist das Informationsmaterial vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen mit der zuständigen nationalen Behörde inhaltlich und formal abzustimmen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen soll sicherstellen, dass allen Ärzten, bei denen mit der Verordnung von Cinryze zu rechnen ist, ein Paket mit Informationsmaterialien zur Verfügung steht.

Das Paket mit Informationsmaterialien soll Folgendes enthalten:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage von Cinryze

Informationsmaterial für Ärzte

Informationsmaterialien für Laien

Das Informationsmaterial für Ärzte soll Angaben zu folgenden Hauptpunkten enthalten:

Zur Anwendung dieses Arzneimittels im Rahmen der häuslichen Behandlung oder Selbstverabreichung liegen begrenzte Daten vor.

Die Festlegung, welche Patienten für die häusliche Behandlung bzw. Selbstverabreichung von Cinryze geeignet sind, liegt in der Verantwortung des verordnenden Arztes.

Es liegt in der Verantwortung des verordnenden Arztes, für die entsprechende Unterweisung desjenigen Laien zu sorgen, der die häusliche Behandlung durchführt, zum Beispiel der Patient bei der Selbstverabreichung oder ein Angehöriger. Zur Sicherstellung einer fortlaufend optimalen Durchführung ist die Anwendung durch den Patienten/dessen Pflegeperson regelmäßig zu überprüfen.

Die durchzuführende Unterweisung soll folgende Punkte abdecken

Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dosen und Indikationen zur Behandlung

Herstellung einer Cinryze-Dosis (500 I.E.) durch Rekonstitution einer Durchstechflasche

Herstellung einer Cinryze-Dosis (1 000 I.E.) durch Rekonstitution von zwei Durchstechflaschen

Hinweise zur Rekonstitution jeder Durchstechflasche

Intravenöse Injektionstechnik

Hinweise zur Anwendung und Geschwindigkeit der Verabreichung einer Cinryze-Dosis (500 I.E.)

Hinweise zur Anwendung und Geschwindigkeit der Verabreichung einer Cinryze-Dosis (1 000 I.E.)

Anweisung, sich notfallmäßig von einem Arzt behandeln zu lassen, wenn kein venöser Zugang erreicht werden kann oder die Behandlung unwirksam ist  
Unterweisung, wie bei möglichen Nebenwirkungen vorzugehen ist

Aufklärung über die Notwendigkeit, ein Tagebuch zu führen, in dem jede zuhause erhaltene Behandlung zu dokumentieren ist und das zu jedem Arzttermin mitzubringen ist. Dabei sind folgende Angaben zu erfassen:

Datum und Uhrzeit der Behandlung  
Chargenbezeichnung und erhaltene Dosis  
Indikation zur Behandlung (akute Attacke oder Prophylaxe)  
Ansprechen auf die Behandlung  
Jegliche unerwünschte Wirkungen

Es liegt in der Verantwortung des verordnenden Arztes, zu überprüfen, dass der Laie alle erforderlichen Fertigkeiten erworben hat und dass Cinryze zuhause sicher und wirksam angewendet werden kann.

Vorhandensein eines Postmarketing-Registers, in welchem die Ärzte ihre Patienten nach Möglichkeit erfassen sollen

Das Informationsmaterial für Laien soll Angaben zu folgenden Hauptpunkten enthalten:

Zur Anwendung dieses Arzneimittels im Rahmen der häuslichen Behandlung oder Selbstverabreichung liegen begrenzte Daten vor.

Bei manchen Patienten kann der verordnende Arzt entscheiden, dass Cinryze zuhause von einem Laien, zum Beispiel einem Angehörigen, oder durch Selbstverabreichung angewendet werden kann.

Bevor Cinryze zuhause sicher und wirksam angewendet werden kann, müssen vom Laien die erforderlichen Fertigkeiten erworben werden.

Von ihrem verordnenden Arzt ist eine Unterweisung unter Berücksichtigung folgender Punkte durchzuführen:

Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung  
Dosen und Indikationen zur Behandlung  
Herstellung einer Cinryze-Dosis (500 I.E.) durch Rekonstitution einer Durchstechflasche  
Herstellung einer Cinryze-Dosis (1 000 I.E.) durch Rekonstitution von zwei Durchstechflaschen  
Hinweise zur Rekonstitution jeder Durchstechflasche  
Intravenöse Injektionstechnik  
Hinweise zur Anwendung und Geschwindigkeit der Verabreichung einer Cinryze-Dosis (500 I.E.)  
Hinweise zur Anwendung und Geschwindigkeit der Verabreichung einer Cinryze-Dosis (1 000 I.E.)  
Anweisung, sich notfallmäßig von einem Arzt behandeln zu lassen, wenn kein venöser Zugang erreicht werden kann oder die Behandlung unwirksam ist  
Unterweisung, wie bei möglichen Nebenwirkungen vorzugehen ist  
Aufklärung über die Notwendigkeit, ein Tagebuch zu führen, in dem jede zuhause erhaltene Behandlung zu dokumentieren ist und das zu jedem Arzttermin mitzubringen ist. Dabei sind folgende Angaben zu erfassen:  
Datum und Uhrzeit der Behandlung  
Chargenbezeichnung und erhaltene Dosis  
Indikation zur Behandlung (akute Attacke oder Prophylaxe)  
Ansprechen auf die Behandlung  
Jegliche unerwünschte Wirkungen  
Merkblatt mit ausführlichen Angaben zu den Hauptpunkten der Unterweisung, welches zuhause zum Nachschauen aufzubewahren ist.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

<b>Beschreibung</b>	<b>Fällig am</b>
Mit dem Ziel der Erhebung weiterer Daten zur Sicherheit und Anwendung von Cinryze in der EU ist ein Postmarketing-Register anzulegen. Zu den weiteren zu erhebenden Daten gehören Angaben zu Arzneimittel-Exposition, unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Häufigkeit der Attacken, Daten zur Langzeitsicherheit, Anwendung bei Schwangeren mit Angaben zum Schwangerschaftsverlauf sowie Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Besonders zu achten ist hierbei auf die Erfassung von Fällen schwerer und laryngealer Attacken sowie von Fällen, in denen mit der Behandlung mehr als 4 Stunden nach Einsetzen der Attacke begonnen wurde; zu berichten sind Angaben zur angewendeten Dosis, zum Zeitpunkt der Anwendung und zum Ergebnis hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit. Die in diesem Register erfassten Daten sind zeitgleich mit den Einreichungen der PSURs an den CHMP zu berichten.	PSUR Zyklus

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung  
C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen

#### 2. WIRKSTOFF

Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 500 I.E. C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen pro 5 ml, entsprechend einer Konzentration von 100 I.E./ml. Zwei Durchstechflaschen rekonstituiertes Cinryze werden zu einer Einzeldosis vereinigt.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Pulver-Durchstechflasche: Natriumchlorid, Saccharose, Natriumcitrat, L-Valin, L-Alanin, L-Threonin  
Lösungsmittel-Durchstechflasche: Wasser für Injektionszwecke

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

2 Pulver-Durchstechflaschen  
2 Lösungsmittel-Durchstechflaschen  
2 Filter-Transfersets  
2 10-ml-Einwegspritzen  
2 Venenpunktionsbestecke  
2 Schutzmatten

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/11/688/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG****15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Cinryze

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.



<b>18</b>	<b>INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
-----------	---

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****ETIKETT DER CINRYZE-DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Cinryze 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung  
C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen  
i.v.-Anwendung

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

500 I.E.

**6. WEITERE ANGABEN**

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN****ETIKETT DER LÖSUNGSMITTEL-DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Cinryze  
Wasser für Injektionszwecke

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG****3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

5 ml

**6. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

### **Cinryze 500 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Cinryze und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cinryze beachten?
3. Wie ist Cinryze anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Cinryze aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Cinryze und wofür wird es angewendet?**

Cinryze enthält als aktiven Wirkstoff das Protein „C1-Esterase-Inhibitor“ vom Menschen.

Bei C1-Esterase-Inhibitor handelt es sich um ein natürliches Protein, das normalerweise im Blut vorhanden ist. Wenn die Menge an C1-Esterase-Inhibitor in Ihrem Blut erniedrigt ist oder wenn Ihr C1-Esterase-Inhibitor nur eingeschränkt funktionsfähig ist, kann es bei Ihnen zu Schwellungsattacken (als Angioödem bezeichnet) kommen. Zu den Symptomen können Bauchschmerzen sowie Schwellungen

- der Hände und Füße
- des Gesichts, der Augenlider, der Lippen oder der Zunge
- des Kehlkopfs (Larynx), wodurch das Atmen erschwert werden kann
- der Genitalien gehören

Bei Erwachsenen und Kindern kann Cinryze die Menge an C1-Esterase-Inhibitor im Blut anheben und entweder Schwellungsattacken (vor einer medizinischen oder zahnmedizinischen Operation) verhindern oder Schwellungsattacken unterbrechen, wenn sie bereits begonnen haben.

Bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern (6 Jahre und älter) kann Cinryze die Menge an C1-Esterase-Inhibitor im Blut anheben und Schwellungsattacken im Rahmen der Routinebehandlung verhindern.

## **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Cinryze beachten?**

### **Cinryze darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Sie müssen Ihren Arzt unbedingt informieren, wenn Sie vermuten, dass Sie bereits einmal auf einen der Bestandteile von Cinryze allergisch reagiert haben.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

- Bevor Sie mit der Behandlung mit Cinryze beginnen, müssen Sie Ihren Arzt unbedingt informieren, wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung (thrombotische Ereignisse) haben oder hatten. In diesem Fall werden Sie sorgfältig überwacht.
- Wenn bei Ihnen nach der Anwendung von Cinryze Hautausschläge, ein Engegefühl im Brustkorb, pfeifende Atemgeräusche oder Herzrasen auftreten, müssen Sie dies Ihrem Arzt **sofort** mitteilen. Siehe Abschnitt 4.
- Wenn Arzneimittel aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt werden, werden bestimmte Maßnahmen ergriffen, um die Übertragung von Infektionen auf die Patienten zu verhindern. Dazu gehört eine sorgfältige Auswahl der Blut- und Plasmaspender. So soll gewährleistet werden, dass Personen, bei denen das Risiko besteht, dass sie Infektionen in sich tragen, von der Spende ausgeschlossen werden. Außerdem werden alle Einzelspenden sowie das von vielen Spendern gesammelte Plasma (Plasmapools) auf Hinweise auf Viren/Infektionen untersucht. Ferner ergreifen die Hersteller dieser Produkte bei der Verarbeitung von Blut oder Plasma Maßnahmen, mit denen sich Viren entfernen oder unschädlich machen lassen. Trotz dieser Maßnahmen kann die Möglichkeit der Übertragung von infektiösen Erregern bei der Verabreichung 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 das humane Immundefizienzvirus (HIV) und die für die Hepatitis B und Hepatitis C verantwortlichen Viren sowie für die nicht umhüllten Viren Hepatitis-A-Virus und Parvovirus B19 als wirksam angesehen.
- Ihr Arzt empfiehlt Ihnen unter Umständen, eine Impfung gegen Hepatitis A und B in Erwägung zu ziehen, wenn Sie regelmäßig oder wiederholt C1-Esterase-Inhibitor-Präparate erhalten, die aus menschlichem Plasma gewonnen wurden.
- Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels von Ihrer Pflegefachkraft oder Ihrem Arzt eindeutig dokumentiert werden.

### **Kinder**

Cinryze ist bei Kindern unter 6 Jahren nicht zur routinemäßigen Vorbeugung gegen Angioödem-Attacken bestimmt.

### **Anwendung von Cinryze zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen / angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen / anzuwenden.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung von Cinryze Ihren Arzt um Rat. Zur Sicherheit einer Anwendung von Cinryze während der Schwangerschaft und Stillzeit liegen begrenzte Daten vor. Ihr Arzt bespricht mit Ihnen die Risiken und den Nutzen einer Anwendung dieses Arzneimittels.

## **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Cinryze hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **Cinryze enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 11,5 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 0,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

## **3. Wie ist Cinryze anzuwenden?**

Ihre Therapie wird unter der Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit hereditärem Angioödem (HAE) erfahrenen Arztes begonnen und fortgeführt.

Ein Arzt oder eine Pflegefachkraft kann die Vorbereitung und das Spritzen von Cinryze für Sie übernehmen. Wenn Ihr Arzt entscheidet, dass Sie sich die Injektion selbst spritzen können, wird Ihr Arzt oder eine Pflegefachkraft Sie oder ein Familienmitglied in der Vorbereitung der Spritze und in der Injektion von Cinryze unterweisen. Ihr Arzt wird die Vorbereitungs- und Anwendungsmethode regelmäßig mit Ihnen oder einem Mitglied Ihrer Familie oder einer Betreuungsperson überprüfen.

Die empfohlene Dosis von Cinryze für Erwachsene, Jugendliche, Kinder, ältere Menschen und Patienten mit Nieren- oder Leberproblemen ist wie folgt:

### **Anwendung bei Erwachsenen und Jugendlichen (12 Jahre und älter)**

#### **Behandlung von Schwellungsattacken**

- Beim ersten Anzeichen einer Schwellungsattacke sollte eine Dosis von 1 000 I.E. (zwei Durchstechflaschen) Cinryze gespritzt werden.
- Eine zweite Spritze mit 1 000 I.E. kann gegeben werden, wenn sich Ihre Symptome nach 60 Minuten nicht bessern.
- Bei einer schweren Attacke, insbesondere bei einer Schwellung des Kehlkopfs, oder bei verzögertem Behandlungsbeginn kann die zweite Dosis mit 1 000 I.E. in Abhängigkeit von Ihrem klinischen Ansprechen früher als 60 Minuten nach der ersten gegeben werden.
- Cinryze ist intravenös (d. h. in eine Vene) zu spritzen.

#### **Routinemäßige Vorbeugung von Schwellungsattacken**

- Zur Routineprophylaxe gegen Schwellungsattacken sollte alle 3 oder 4 Tage eine Dosis von 1 000 I.E. (zwei Durchstechflaschen) Cinryze gespritzt werden.
- Das Dosierungsintervall kann von Ihrem Arzt in Abhängigkeit von Ihrem Ansprechen auf Cinryze angepasst werden.
- Cinryze ist intravenös (d. h. in eine Vene) zu spritzen.

## Vorbeugung von Schwellungsattacken vor einer Operation

- Bis zu 24 Stunden vor einem medizinischen, zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriff sollte eine Dosis von 1 000 I.E. (zwei Durchstechflaschen) Cinryze gespritzt werden.
- Cinryze ist intravenös (d. h. in eine Vene) zu spritzen.

## Anwendung bei Kindern

Behandlung von Angioödem-Attacken	Vor einem medizinisch indizierten Eingriff durchgeführte Vorbeugung von Angioödem-Attacken	Routinemäßige Vorbeugung gegen Angioödem-Attacken
<p><u>2 bis 11 Jahre, &gt; 25 kg:</u> Beim ersten Anzeichen einer Schwellungsattacke sollte eine Dosis von 1 000 I.E. (zwei Durchstechflaschen) Cinryze injiziert werden.</p> <p>Falls Ihre Symptome sich nach 60 Minuten nicht verbessert haben, kann eine zweite Injektion von 1 000 I.E. gegeben werden.</p> <p><u>2 bis 11 Jahre, 10-25 kg:</u> Beim ersten Anzeichen einer Schwellungsattacke sollte eine Dosis von 500 I.E. (eine Durchstechflasche) Cinryze injiziert werden.</p> <p>Falls Ihre Symptome sich nach 60 Minuten nicht verbessert haben, kann eine zweite Injektion von 500 I.E. gegeben werden.</p>	<p><u>2 bis 11 Jahre, &gt; 25 kg:</u> Innerhalb von 24 Stunden vor einem medizinischen, zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriff sollte eine Dosis von 1 000 I.E. (zwei Durchstechflaschen) Cinryze injiziert werden.</p> <p><u>2 bis 11 Jahre, 10-25 kg:</u> Innerhalb von 24 Stunden vor einem medizinischen, zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriff sollte eine Dosis von 500 I.E. (eine Durchstechflasche) Cinryze injiziert werden.</p>	<p><u>6 bis 11 Jahre:</u> Zur routinemäßigen Vorbeugung gegen Angioödem-Attacken sollte eine Dosis von 500 I.E. (eine Durchstechflasche) Cinryze alle 3 oder 4 Tage injiziert werden.</p> <p>Je nach Ihrem Ansprechen auf Cinryze kann das Dosierungsintervall gegebenenfalls von Ihrem Arzt angepasst werden.</p>

## Rekonstitution und Hinweise zur Anwendung

Cinryze wird in der Regel von Ihrem Arzt oder einer Pflegefachkraft in eine Vene (intravenös) gespritzt. Sie bzw. Ihre Pflegeperson können Cinryze unter Umständen auch selbst spritzen, jedoch nur nach entsprechender Unterweisung. Falls Sie sich Cinryze selbst spritzen, wenden Sie das Arzneimittel immer genau nach Anweisung Ihres Arztes an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Wenn Ihr Arzt Sie für eine solche häusliche Behandlung für geeignet hält, wird er Sie ausführlich unterweisen. Sie müssen dann ein Tagebuch führen, in dem jede zuhause erhaltene Behandlung zu dokumentieren ist und das Sie zu jedem Arzttermin mitbringen müssen. Ihre Spritztechnik bzw. die Ihrer Pflegeperson wird regelmäßig überprüft, um eine fortlaufend richtige Durchführung sicherzustellen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

## 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.



Dazu können auch allergieartige Reaktionen gehören.

Informieren Sie **sofort** Ihren Arzt, wenn es bei Ihnen nach der Anwendung dieses Arzneimittels zu einer der folgenden Nebenwirkungen kommt. Diese Nebenwirkungen sind zwar selten, können aber schwer sein.

Plötzliches Auftreten von pfeifenden Atemgeräuschen, Atembeschwerden, Anschwellen der Augenlider, des Gesichts oder der Lippen, Hautausschlag oder Juckreiz (insbesondere, wenn der gesamte Körper betroffen ist).

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen): Kopfschmerzen, Übelkeit.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen): Überempfindlichkeit, Schwindelgefühl, Erbrechen, Hautausschlag, Juckreiz oder Rötung, Hautausschlag oder Schmerzen an der Einstichstelle, Fieber.

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen): erhöhter Blutzucker, Blutgerinnsel, Venenschmerzen, Hitzewallung, Husten, Bauchschmerzen, Durchfall, Hautabschuppung, Gelenkschwellung und -schmerzen, Muskelschmerzen und Beschwerden im Brustkorb.

Bei Kindern und Jugendlichen wird mit ähnlichen Nebenwirkungen gerechnet wie bei Erwachsenen.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Cinryze aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ und auf den Durchstechflaschen nach „verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 25 °C lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die rekonstituierte Cinryze-Lösung sollte sofort verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Cinryze enthält**

Der Wirkstoff ist aus dem Plasma menschlicher Spender gewonnener C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen. Jede Pulver-Durchstechflasche enthält 500 I.E. C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche 500 I.E. C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen pro 5 ml, was einer Konzentration von 100 I.E./ml entspricht. Zwei Durchstechflaschen

rekonstituiertes Cinryze enthalten 1 000 I.E. C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen pro 10 ml, was einer Konzentration von 100 I.E./ml entspricht.

Der Gesamtproteingehalt der rekonstituierten Lösung beträgt  $15 \pm 5$  mg/ml.

Eine Internationale Einheit (I.E.) entspricht der Menge C1-Esterase-Inhibitor, die in 1 ml normalem menschlichem Plasma vorhanden ist.

Die sonstigen Bestandteile sind Natriumchlorid, Saccharose, Natriumcitrat, L-Valin, L-Alanin, L-Threonin (siehe Abschnitt 2).

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

### **Wie Cinryze aussieht und Inhalt der Packung**

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

Cinryze ist ein weißes Pulver in einer Durchstechflasche.

Nach dem Auflösen im Wasser für Injektionszwecke ist die Lösung klar und farblos bis schwach blau gefärbt.

Jede Packung enthält:

2 Durchstechflaschen mit Cinryze 500 I.E. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2 Durchstechflaschen mit Wasser für Injektionszwecke (jeweils 5 ml)

2 Filter-Transfersets

2 10-ml-Einwegspritzen

2 Venenpunktionsbestecke

2 Schutzmatten

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

### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

#### **Pharmazeutischer Unternehmer:**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

#### **Hersteller:**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestraße 67  
1221 Wien  
Österreich

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMA@takeda.com

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

### 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.

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

### Herstellung und Handhabung

Cinryze ist nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke zur intravenösen (d. h. in eine Vene injizierten) Anwendung vorgesehen.

Die Cinryze-Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

### Rekonstitution

Für eine Dosis von 500 I.E. werden benötigt: 1 Durchstechflasche mit Pulver, 1 Durchstechflasche mit Lösungsmittel, 1 Filter-Transferset, 1 Einwegspritze (10 ml), 1 Venenpunktionsbesteck und 1 Schutzmatte. Die verbleibende Durchstechflasche und das Verabreichungsmaterial für die nächste Dosis aufbewahren.

Für eine Dosis von 1 000 I.E. werden benötigt: 2 Durchstechflaschen mit Pulver, 2 Durchstechflaschen mit Lösungsmittel, 2 Filter-Transfersets, 1 Einwegspritze (10 ml), 1 Venenpunktionsbesteck und 1 Schutzmatte.

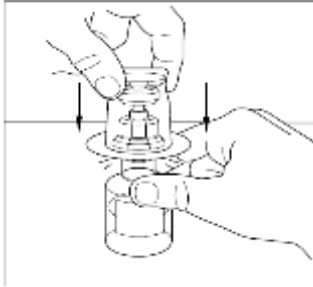
Jede Arzneimittel-Durchstechflasche ist mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke zu rekonstituieren. Eine Durchstechflasche mit rekonstituiertem Cinryze entspricht einer Dosis von 500 I.E. Deshalb darf für eine Dosis von 500 I.E. nur eine Durchstechflasche rekonstituiert werden.

Zwei Durchstechflaschen rekonstituiertes Cinryze entsprechen einer Dosis von 1 000 I.E. Deshalb werden für eine Dosis von 1 000 I.E. zwei Durchstechflaschen benötigt.

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 violetten Streifen in Pfeilrichtung nach unten abziehen.
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.



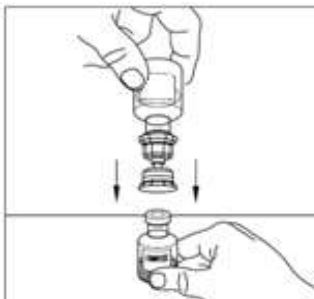
8. Hinweis: Zur Verhinderung eines Unterdruckverlusts in der Pulver-Durchstechflasche muss das Transferset zunächst auf die Lösungsmittel-Durchstechflasche und erst danach auf die Pulver-Durchstechflasche aufgesetzt werden. Stellen Sie die Lösungsmittel-Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche 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 durchstoßen 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 durchstoßen 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.

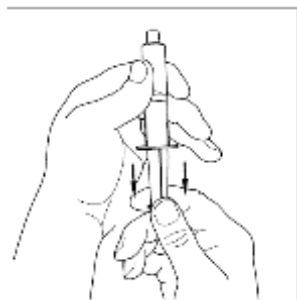


Eine Durchstechflasche rekonstituiertes Cinryze enthält 500 I.E. C1-Esterase-Inhibitor vom Menschen in 5 ml, entsprechend einer Konzentration von 100 I.E./ml. Bei Patienten, die eine Dosis von 500 I.E. erhalten sollen, erfolgt jetzt die Verabreichung.

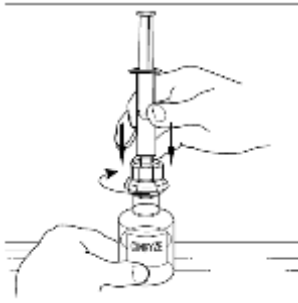
Zur Herstellung einer Dosis (1 000 I.E./10 ml) müssen zwei Durchstechflaschen mit Cinryze-Pulver rekonstituiert werden. Wiederholen Sie daher die obigen Schritte 1 bis 12 mit einer weiteren Packung, die ein Transferset enthält, um die zweite von zwei Pulver-Durchstechflaschen zu rekonstituieren. Sie dürfen das Transferset nicht erneut verwenden. Nach der Rekonstitution der beiden Durchstechflaschen erfolgt jetzt die Verabreichung einer Dosis von 1 000 I.E.

*Verabreichung bei einer Dosis von 500 I.E.*

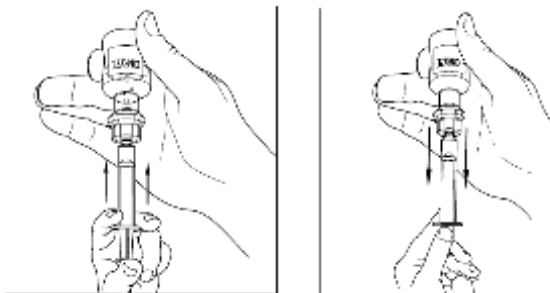
1. Bei der Verabreichung ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.
2. Nach der Rekonstitution sind die Cinryze-Lösungen farblos bis schwach blau gefärbt und klar. Sie dürfen das Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Lösungen trübe oder verfärbt sind.
3. Nehmen Sie eine sterile 10-ml-Einwegspritze und ziehen Sie den Spritzenkolben so weit zurück, dass etwa 5 ml Luft in die Spritze aufgezogen werden.



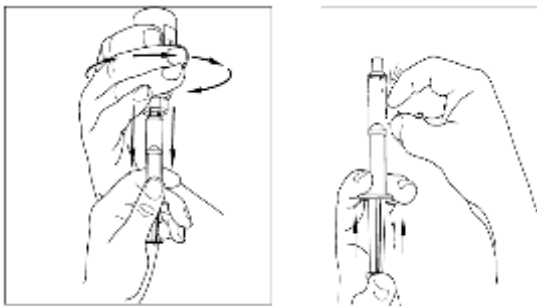
4. Setzen Sie die Spritze durch Drehen im Uhrzeigersinn oben auf das transparente Ende des Transfersets auf.



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.



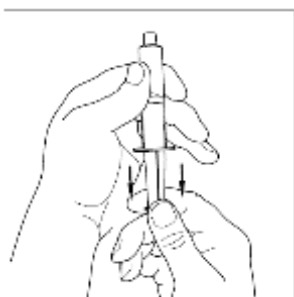
6. Drehen Sie die Spritze von der Durchstechflasche im Gegenuhrzeigersinn ab, so dass sie vom transparenten Ende des Transfersets abgekoppelt wird.



7. Prüfen Sie die rekonstituierte Cinryze-Lösung vor der Anwendung auf Schwebstoffe; wenn Schwebstoffe festgestellt werden, darf die Lösung nicht verwendet werden.
8. Setzen Sie ein Venenpunktionsbesteck auf die Spritze mit der Cinryze-Lösung auf und injizieren Sie dem Patienten die Lösung intravenös (d. h. in eine Vene). Verabreichen Sie 500 I.E. Cinryze (rekonstituiert in 5 ml Wasser für Injektionszwecke) durch intravenöse (d. h. in eine Vene gegebene) Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml pro Minute über 5 Minuten.

*Verabreichung bei einer Dosis von 1 000 I.E.*

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.

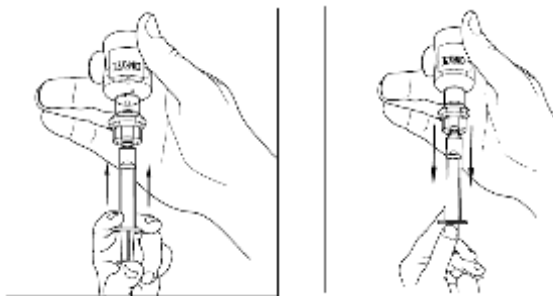




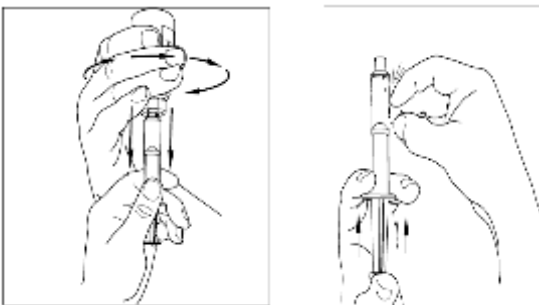
4. Setzen Sie die Spritze durch Drehen im Uhrzeigersinn oben auf das transparente Ende des Transfersets auf.



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 (d. h. in eine Vene). Verabreichen Sie 1 000 I.E. Cinryze (rekonstituiert in 10 ml Wasser für Injektionszwecke) durch intravenöse (d. h. in eine Vene gegebene) Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml pro Minute über 10 Minuten.

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