

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cinryze 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

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

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

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon Cinryze bevat ongeveer 11,5 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Wit poeder.

Het oplosmiddel is een transparante, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Dosering

Volwassenen

Behandeling van angio-oedeemaanvallen

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

Routinepreventie van angio-oedeemaanvallen

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

Pre-procedure preventie van angio-oedeemaanvallen

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

Pediatrische patiënten

Adolescenten

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

Kinderen

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

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

Oudere patiënten

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

Patiënten met nier- of leverinsufficiëntie

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

Wijze van toediening

Alleen voor intraveneus gebruik.

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

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

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

Trombotische incidenten

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

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

Overdraagbare agentia

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

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

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

Overgevoeligheid

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

Thuisbehandeling of zelftoediening

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

Pediatrische patiënten

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

Natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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

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

Tabel 1. Bijwerkingen gerapporteerd in klinische onderzoeken en in postmarketingmeldingen

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

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

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

C1-esteraseremmer is een lid van de serineproteaseremmer-, of serpine-, superproteïnenfamilie. De belangrijkste functie van serpinen is het reguleren van de werking van serineproteasen.

C1-esteraseremmer is een glycoproteïne met enkele keten die wordt gevonden in plasma die, in zijn volgroeide staat, bestaat uit 478 aminozuren met een schijnbaar moleculair gewicht van 105 kD.

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

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Cinryze voor de behandeling van HAE-aanvallen

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

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

Cinryze voor de routinepreventie van HAE-aanvallen

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

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

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

Cinryze voor de pre-procedure preventie van HAE-aanvallen

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

Pediatrische patiënten (leeftijdsgroep 6 t/m 11 jaar)

Cinryze voor de behandeling van HAE-aanvallen

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

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

Cinryze voor de preventie van HAE-aanvallen

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

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

Pediatische patiënten (leeftijdsgroep < 6 jaar)

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

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

Parameters	Enkele dosis (1.000 eenheden[*])	Dubbele dosis (dosis van 1.000 eenheden gevolgd door een tweede dosis van 1.000 eenheden 60 minuten later)
C _{baseline} (E/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (E/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
Baselinegecorrigeerde C _{max} (E/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (uur) [mediaan (bereik)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (E*uur/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
Baselinegecorrigeerde AUC _(0-t) (E*uur/ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
KL (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Eliminatiehalfwaardetijd (uur)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n= aantal geëvalueerde proefpersonen.

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Poeder:

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

Oplosmiddel:

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

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

Elke verpakking bevat:

Twee injectieflacons met poeder.

Twee injectieflacons met oplosmiddel.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Reconstitutie en toediening van Cinryze

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

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

Preparatie en hantering

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

Reconstitutie

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

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

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

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

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

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

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

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

Toedieningsprocedure voor een dosis van 500 IE

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

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

Toedieningsprocedure voor een dosis van 1.000 IE

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

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

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

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

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

EU/1/11/688/001

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 juni 2011

Datum van laatste verlenging: 26 mei 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2022

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