

Cinryze® 500 U, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

DRAC AG

Zusammensetzung

Wirkstoff: 500 Einheiten C1-Inhibitor (aus dem humanen Plasma hergestellt).

Hilfsstoffe

Pulver: Natrii chloridum, saccharosum, natrii citras, L-valinum, L-alaninum, L-threoninum.

Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung.

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

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

Hilfsstoffe

Cinryze enthält ca. 11,5 mg Natrium pro 5 ml Lösung.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Angioödem infolge C1-Inhibitor-Mangel: Behandlung und präoperative Prävention von Attacken. Langzeit Prophylaxe alle 3 oder 4 Tage bei Patienten mit häufigen und/oder schweren Attacken, bei denen eine Therapie mit Androgenen oder Tranexamsäure keinen ausreichenden Erfolg brachte oder mit unzumutbaren Nebenwirkungen verbunden ist.

Die Entscheidung, welche Patienten für eine häusliche Behandlung bzw. für die Selbstverabreichung von Cinryze in Frage kommen, liegt in der Verantwortung des verordnenden Arztes (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen, Häusliche Behandlung und Selbstverabreichung»).

Dosierung/Anwendung

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

Dosierung

Cinryze wird intravenös mit einer Injektionsrate von 1 ml pro Minute verabreicht.

Erwachsene

Akutes Angioödem

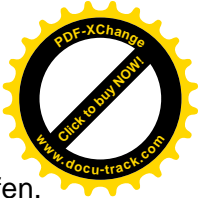
- 1'000 Einheiten Cinryze beim ersten Anzeichen des Beginns einer akuten Attacke.
- Eine zweite Dosis von 1'000 Einheiten sollte verabreicht werden, wenn die Patientin bzw. der Patient nach 60 Minuten nicht ausreichend angesprochen hat.
- Bei Patienten mit schweren Attacken, insbesondere Kehlkopfattacken oder bei verzögertem Behandlungsbeginn, kann die zweite Dosis früher als nach 60 Minuten gegeben werden.

Präoperative Angioödem-Prävention

- 1'000 Einheiten Cinryze mindestens 1 bis wenige Stunden vor dem Eingriff. In klinischen Studien wurde die prophylaktische Wirkung jeweils nur bei Gabe 24 h vor dem Eingriff untersucht und gezeigt. Aus pharmakokinetisch-dynamischen Überlegungen wäre 1 Stunde vor Eingriff optimal.
- Bei grösseren Eingriffen sollte Rücksprache mit einem schweizerischen HAE-Kompetenzzentrum genommen werden.

Langzeit-Prophylaxe (nach Rücksprache mit einem schweizerischen HAE-Kompetenzzentrum):

- Alle 3 oder 4 Tage 1'000 Einheiten Cinryze ist die empfohlene Anfangsdosis für die Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken; das Dosierungsintervall ist



gegebenenfalls an das individuelle Ansprechen anzupassen. Die fortbestehende Notwendigkeit einer regelmässigen Prophylaxe mit Cinryze ist regelmässig zu überprüfen.

- Bei Patienten mit sehr häufigen und sehr schweren Attacken und nur teilweisem Ansprechen kann eine Verkürzung der Intervalle in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegt nur beschränkte Erfahrung für Personen unter 18 Jahren vor.

Aufgrund dieser beschränkten Erfahrung wird vorläufig bei Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren die gleiche Dosierung bei allen Indikationen wie bei Erwachsenen empfohlen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Cinryze bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht nachgewiesen.

Ältere Patienten, Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion

Es wurden keine speziellen Untersuchungen durchgeführt. Aus theoretischen Überlegungen wird bei diesen Patienten die gleiche Dosierung empfohlen, wie bei Erwachsenen.

Art der Anwendung

Zwei Durchstechflaschen mit rekonstituiertem Cinryze werden zu einer Einzeldosis kombiniert. Jede Durchstechflasche wird mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, so dass die resultierende Konzentration 100 Einheiten/ml beträgt. Eine Einzeldosis beträgt 10 ml. Es wird empfohlen, das Arzneimittel durch intravenöse Injektion mit einer Rate von 1 ml pro Minute zu infundieren. Rekonstituierte Cinryze-Lösung muss bei Raumtemperatur aufbewahrt und innert 3 Stunden angewendet werden.

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Thrombotische Ereignisse

Im Zusammenhang mit C1-Inhibitor-Präparaten wurde bei deren Anwendung in hohen Dosen in einer nicht zugelassenen Indikation über thrombotische Ereignisse berichtet. Daten aus einer tierexperimentellen Studie belegen Bedenken hinsichtlich des Thromboserisikos bei intravenöser Verabreichung von C1-Inhibitor-Präparaten. Patienten mit bekannten Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse sollten engmaschig überwacht werden.

Übertragbare Erreger

Standardmassnahmen zur Verhütung von Infektionen durch die Verabreichung 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 Verabreichung von Arzneimitteln, die aus menschlichem Blut oder Plasma hergestellt worden sind, nicht völlig ausgeschlossen werden. Dies trifft auch für bisher unbekannt oder neu auftretende Viren und andere Erreger zu.

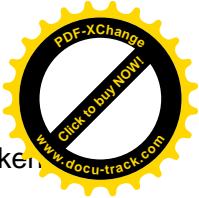
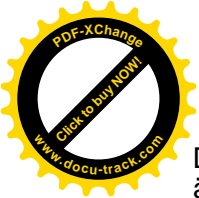
Bei Patienten, die regelmässig/wiederholt ein aus menschlichem Plasma gewonnenes C1-Inhibitor-Präparat erhalten, ist ein entsprechender Impfschutz (Hepatitis A und B) in Erwägung zu ziehen.

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

Da Cinryze aus menschlichem Blut hergestellt wird, kann es ein Risiko übertragbarer Infektionserreger bergen wie z.B. Viren, und theoretisch den Creutzfeldt-Jakob (CJD) Erreger. ALLE Infektionen, die nach Erachten eines Arztes möglicherweise durch Cinryze übertragen worden sind, sollten vom Arzt oder von anderen Gesundheitsdienstleistern gemeldet werden. Der Arzt sollte die Risiken und die Vorteile dieses Präparates mit dem Patienten vor dessen Verschreibung oder Verabreichung an ihn besprechen.

Überempfindlichkeit

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen können vorkommen. Die Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen können sein: Auftreten von Urtikaria, thorakale Enge, Asthmaanfall, Hypotonie und/oder Anaphylaxie, die sich während oder nach der Injektion von Cinryze entwickelt.



Da Überempfindlichkeitsreaktionen sich durch Symptome äussern, die denen der HAE Attacken ähnlich sind, sollten die Behandlungsmassnahmen sorgfältig erwogen werden.

Im Falle einer Überempfindlichkeit sollte die Cinryze Infusion abgebrochen und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Epinephrin sollte sofort verfügbar sein für die Behandlung einer akuten schweren Überempfindlichkeitsreaktion.

Häusliche Behandlung und Selbstverabreichung

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

Kinder und Jugendliche

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

Natrium

Cinryze enthält ca. 11,5 mg Natrium pro 5 ml Lösung. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

Interaktionen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Daten zu einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften weisen auf keine unerwünschten Wirkungen von C1-Inhibitor auf den Schwangerschaftsverlauf 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, welche mit dem bis zu 28-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis (1'000 Einheiten) behandelt wurden, keine maternalen oder embryofetalen Behandlungswirkungen beobachtet. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Bei der Verordnung ist bei Schwangeren Vorsicht geboten.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob C1-Inhibitor in die Muttermilch übergeht. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übergehen, ist bei der Anwendung von Cinryze bei Stillenden Vorsicht geboten.

Fertilität

Spezielle Studien zur Fertilität, frühembryonalen und postnatalen Entwicklung wurden nicht durchgeführt (siehe Rubrik «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Der Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurde nicht untersucht.

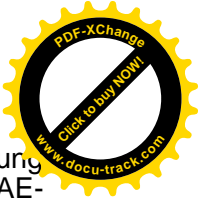
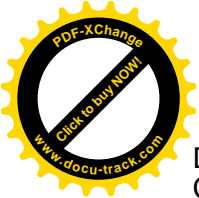
Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Sehr schwere Ereignisse wie Präeklampsie, Schlaganfall und Fremdkörper-Embolie standen sehr wahrscheinlich nicht in kausalem Zusammenhang mit Cinryze.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen



Die Abschätzung der Nebenwirkungshäufigkeit erfolgte primär anhand der Aufsummierung Cinryze-bezogener unerwünschter Ereignisse über 8 abgeschlossene klinische Studien bei HAE-Patienten. Erfasst wurden dabei die Daten aus zwei plazebokontrollierten Studien, drei offenen Studien, von drei Patienten, die im Sinne des «Compassionate Use» behandelt wurden und Daten nach Markteinführung. Insgesamt wurden 385 Patienten mit über 14'500 Cinryze-Infusionen in diesen Studien exponiert.

Nebenwirkungen mit einem vermuteten Zusammenhang 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 unbekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1. In klinischen Studien und Daten nach Markteinführung mit der Anwendung von Cinryze beobachtete Nebenwirkungen

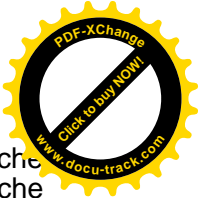
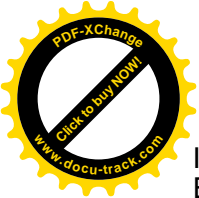
Systemorganklasse	Häufigkeit:	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Störungen des Immunsystems	Unbekannt:	Hypersensitivitätsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich:	Hyperglykämie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich:	Schwindel, Kopfschmerzen
Gefässerkrankungen	Gelegentlich:	Venenthrombose,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

In einer offenen klinischen Studie (n = 146) wurde die Verwendung von Cinryze zur Prävention von HAE Attacken weiter untersucht. Es sind 5 Fälle mit gravierenden thrombotischen Ereignissen (einschliesslich Herzinfarkt, tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie und 2 Fälle mit Schlaganfall) aufgetreten. Die Patienten hatten zugrundeliegende Risikofaktoren für thrombotische Ereignisse. Somit sollten Patienten mit bekannten Risikofaktoren aufmerksam in Bezug auf thrombotische Ereignisse überwacht werden.

Kinder und Jugendliche

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

Daten nach Markteinführung



Im Rahmen der Überwachung der Sicherheit nach der Markteinführung wurden thrombotische Ereignisse, inklusive Katheter bedingte und tiefe Venenthrombosen, transitorische ischämische Attacken und Schlaganfall, gemeldet. Patienten mit bekannten Risikofaktoren sollten in Bezug auf thrombotische Ereignisse aufmerksam überwacht werden.

Zur Sicherheit hinsichtlich übertragbarer Erreger siehe Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet.

Die höchste Dosis, die einer einzelnen Person zur Behandlung einer einzigen HAE-Attacke verabreicht wurde, betrug 4'000 Einheiten (1'000 Einheiten x 4 Infusionen) über einen Zeitraum von 4 Stunden. Die grösste Menge Cinryze, die einer einzelnen Person zur Prophylaxe und Behandlung von HAE-Attacken verabreicht wurde, betrug 10'000 Einheiten (1'000 Einheiten x 10 Infusionen) über einen Zeitraum von 7 Tagen. Bei diesen Personen kam es zu keinen Nebenwirkungen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: B06AC01

Pharmakodynamische Eigenschaften

Wirkungsmechanismus

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien führte die intravenöse Verabreichung von Cinryze innert einer Stunde nach Gabe zu einem signifikanten Anstieg der systemischen Spiegel von C1-Inhibitor-Antigen und funktionellem C1-Inhibitor. Die Verabreichung von C1-Inhibitor bewirkt einen Anstieg der Serumspiegel der C1-Inhibitor-Aktivität und stellt vorübergehend die natürliche Regulation des Kontakt-, Komplement- und Fibrinolyse-Systems wieder her und kontrolliert so die Schwellungen bzw. die Anfälligkeit für Schwellungen.

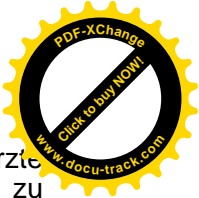
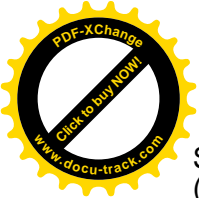
Niedrige C4-Serumspiegel korrelieren häufig mit HAE-Attacken. Die Behandlung mit Cinryze bewirkte 12 Stunden p.a. einen Anstieg der C4-Spiegel. 12 Stunden p.a. bestand zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter ($p = 0,0017$) Unterschied bei den Änderungen der Mittelwerte gegenüber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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

Cinryze zur Behandlung von HAE-Attacken

Die Studie LEVP 2005-1/A war als randomisierter, plazebokontrollierter Doppelblindvergleich mit parallel geführten Behandlungsgruppen angelegt; 71 Patienten mit akuten HAE-Attacken wurden randomisiert (36 auf Cinryze, 35 auf Plazebo). Im Placebo-Arm war der Anteil an Patienten mit schweren Angioödem-Attacken etwas grösser als im Cinryze-Arm (5/36 versus 10/35). In der Studie wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Cinryze innert 4 Stunden nach Beginn einer HAE-Attacke die Zeit bis zum Beginn einer eindeutigen Rückbildung des definierenden



Symptoms der HAE-Attacke im Vergleich zu Plazebo um mehr als den Faktor 2 verkürzte (Median: 2 Stunden unter Cinryze vs. >4 Stunden unter Plazebo, $p = 0,048$). Im Vergleich zu Plazebo 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 innert 4 Stunden p.a. lag unter Cinryze bei 60% gegenüber 42% unter Plazebo ($p = 0,062$). Keiner der 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. Innert 4 Stunden nach Cinryze-Gabe konnte bei 87% der Attacken eine eindeutige Rückbildung des definierenden Symptoms erreicht werden. Bei 95% der Attacken konnte innert 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 innert 4 Stunden nach Cinryze-Gabe ansprachen, und die Zeit bis zum Ansprechen unabhängig von der Zahl der behandelten Attacken vergleichbar. Keine der 84 separaten laryngealen HAE-Attacken war nach der Behandlung mit Cinryze intubationspflichtig.

Cinryze zur Prophylaxe von HAE-Attacken

Die Studie LEVP 2005-1/B war eine randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblindstudie im Crossover-Design; 22 Patienten waren hinsichtlich der Wirksamkeit auswertbar (randomisiert und in beiden Crossover-Phasen behandelt). Patienten erhielten 1'000 Einheiten Cinryze alle 3 oder 4 Tage. Die Studie belegte, dass die Prophylaxe mit Cinryze die Zahl der HAE-Attacken im Vergleich zu Plazebo um mehr als den Faktor 2 reduzierte (im Mittel 6,3 Attacken unter Cinryze vs. 12,7 Attacken unter Plazebo, $p < 0,0001$). Ferner waren die Angioödem-Attacken unter der Cinryze-Prophylaxe im Vergleich zu Plazebo 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 Plazebo 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 offen durchgeführte Cinryze-Infusionen erforderlich als unter Plazebo (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 Patienten 1'000 Einheiten Cinryze alle 3 bis 7 Tage. 146 Patienten erhielten über einen Zeitraum von 8 Tagen bis zu etwa 32 Monaten (Median 8 Monate) Cinryze als HAE-Prophylaxe. Vor Aufnahme in die Studie war es bei den Studienteilnehmern im Median zu 3,0 HAE-Attacken pro Monat gekommen (Bereich: 0,08-28,0); unter der Cinryze-Prophylaxe lag diese Rate bei 0,21 (Bereich: 0-4,56), und bei 86% der Patienten kam es zu durchschnittlich ≤ 1 Attacke pro Monat. Bei Patienten, welche die Cinryze-Prophylaxe mindestens 1 Jahr lang erhielten, blieb die Zahl der pro Monat pro Patient aufgetretenen Attacken mit 0,34 Attacken pro Monat gegenüber den vor der Studie erhobenen Raten durchweg gering.

Cinryze zur vor einem Eingriff durchgeführten Prophylaxe von HAE-Attacken

Cinryze wurde im Rahmen der klinischen Entwicklung in 2 offenen Studien (LEV 2005-1/A und LEVP 2006-1) innerhalb von 24 Stunden vor insgesamt 91 medizinischen, zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriffen verabreicht (40 Eingriffe bei Kindern und 51 Eingriffe bei Erwachsenen). Bei 98% der Eingriffe wurden innerhalb von 72 Stunden nach der Cinryze Gabe keine HAE-Attacken berichtet.

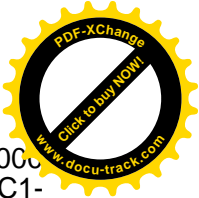
Kinder und Jugendliche

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

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

Pharmakokinetik

Bei Versuchspersonen mit nicht symptomatischem HAE wurde mit Cinryze eine randomisierte, offene Pharmakokinetikstudie mit parallel geführten Gruppen durchgeführt. Dabei erhielten die



Patienten entweder eine intravenöse Einmalgabe von 1'000 Einheiten oder eine Dosis zu 1'000 Einheiten und 60 Minuten später eine zweite Dosis zu 1'000 Einheiten. Die für funktionellen C1-Inhibitor erhaltenen mittleren pharmakokinetischen Parameter, welche aus den hinsichtlich der Ausgangswerte (Baseline) korrigierten Konzentrationsdaten abgeleitet wurden, sind in Tabelle 2 dargestellt.

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

Parameter	Einmalgabe (1'000 Einheiten*)	Doppelgabe (Dosis zu 1'000 Einheiten und 60 Minuten später eine zweite Dosis zu 1'000 Einheiten)
C _{Baseline} (U/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (U/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C _{max} Baseline-korrigiert (U/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (h) [Median (Bereich)]	[1,2 (0,3-26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0-7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (U*h/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
AUC _(0-t) Baseline-korrigiert U*h/ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
CL (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Eliminationshalbwertszeit (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n = Anzahl der ausgewerteten Versuchspersonen.

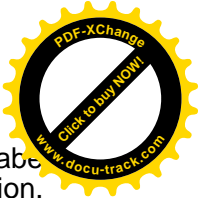
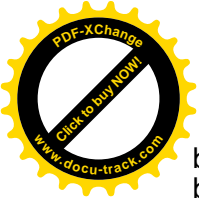
* Eine Einheit (U) entspricht der durchschnittlichen Menge an C1-Inhibitor in 1 ml normalem menschlichem Plasma.

Nach intravenöser Einmalgabe von Cinryze bei HAE-Patienten verdoppelte sich die Serumkonzentration von funktionellem C1-Inhibitor innerhalb von 1 bis 2 Stunden. Die maximale Serumkonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Serumkonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) schienen nach der Doppeldosis gegenüber der Einmalgabe anzusteigen, doch war dieser Anstieg nicht dosisproportional. Nach Verabreichung von Cinryze betrug die mittlere Eliminationshalbwertszeit von funktionellem C1-Inhibitor bei Einmalgabe 56 Stunden und bei der Doppeldosis 62 Stunden.

Da es sich bei C1-Inhibitor um ein körpereigenes menschliches Plasmaprotein handelt, unterliegt es nicht wie viele kleinmolekulare Arzneistoffe der Metabolisierung durch Cytochrom-P450-Isoenzyme, Ausscheidung oder pharmakokinetischen Arzneimittel-Wechselwirkungen. 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.

Präklinische Daten

Die akute Toxizität von C1-Inhibitor nach intravenöser Verabreichung von Cinryze wurde in einer akuten Toxizitätsstudie untersucht, die mit einer 7-tägigen Studie mit wiederholter Verabreichung/Dosis(bereichs)findungsstudie kombiniert bei Sprague-Dawley-Ratten mit Dosisstufen durchgeführt wurde, welche basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht Erwachsener von 70 kg dem 1-, 7- bzw. 28-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis (1'000 Einheiten) entsprachen. Darüber hinaus wurde mit denselben Dosisstufen bei Ratten eine 14-tägige Studie mit wiederholter Gabe durchgeführt. In der Studie mit einmaliger Verabreichung wurden keine Toxizitätszeichen beobachtet. In der Studie mit wiederholter Gabe wurden bei den



beiden niedrigeren Dosisstufen keine Toxizitätszeichen beobachtet. Die wiederholte Gabe bewirkte bei der Ratte zwischen Tag 1 und 14 eine robuste neutralisierende Antikörperreaktion. Da Cinryze aus menschlichem Plasma gewonnen wird, ist bei Ratten mit einer Immunantwort zu rechnen.

In einer *in-vivo*-Untersuchung eines Vorgänger-C1 Inhibitor Präparates hat sich bei Kaninchen mittels eines exploratorischen non-GLP Stasismodells nach Wessler gezeigt, dass bei C1-Inhibitor-Dosen über 200 Einheiten/kg eine thrombogene Schwelle überschritten wird. In einer toxikologischen Studie mit Cinryze bei Ratten wurden jedoch bei einer verabreichten Dosis bis zu 400 E/kg täglich während einer Zeitdauer von 14 Tagen, keine Anzeichen von Thrombogenität festgestellt.

Basierend auf einem durchschnittlichen Körpergewicht Erwachsener von 70 kg fanden sich in Reproduktionsstudien bei Sprague-Dawley-Ratten, welche mit dem bis zu 28-fachen der beim Menschen empfohlenen Dosis (1'000 Einheiten) behandelt wurden, keine Anhaltspunkte für eine auf Cinryze zurückzuführende Schädigung des Feten; allerdings ist nicht bekannt, ob infolge der Gabe eines heterologen Proteins ein antikörpervermittelter neutralisierender Effekt vorlag. Spezielle Studien zur Fertilität, frühembryonalen und postnatalen Entwicklung oder Studien zum kanzerogenen Potential wurden nicht durchgeführt, weil sie aufgrund der Bildung von Antikörpern nach Gabe heterologer humaner Proteine in konventionellen Tiermodellen nicht sinnvoll durchgeführt werden können.

Studien zur Genotoxizität wurden nicht durchgeführt, weil es unwahrscheinlich ist, dass das Arzneimittel mit der DNA oder anderem Chromosomenmaterial direkt in Wechselwirkung tritt.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, ausser mit den unter Abschnitt Hinweise für den Gebrauch und die Handhabung aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Cinryze soll nur mit den mitgelieferten Spritzen und Rekonstitutionssystem vorbereitet und verabreicht werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel soll nach dem auf der Packung nach «EXP» angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden.

Rekonstituierte Lösung

Nach der Rekonstitution sollte das Arzneimittel sofort angewendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern und transportieren. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe oben.

Hinweise für den Gebrauch und die Handhabung

Rekonstitution und Verabreichung von Cinryze

Die Rekonstitution, Verabreichung des Arzneimittels und Handhabung 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 Verabreichung vorgesehen.
- Die Cinryze-Durchstechflasche ist nur zur einmaligen Verwendung bestimmt.

Rekonstitution

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

Zwei Durchstechflaschen rekonstituiertes Cinryze werden zu EINER Dosis vereinigt (1'000 Einheiten).

1. Arbeiten Sie auf der mitgelieferten Unterlage und waschen Sie sich vor der Durchführung der folgenden Schritte die Hände.
2. Bei der Rekonstitution ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.



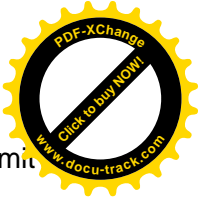
3. Die Pulver-Durchstechflasche und die Lösungsmittel-Durchstechflasche müssen Raumtemperatur (15-25 °C) haben.
4. Lösen Sie das Etikett von der Durchstechflasche mit dem Pulver, indem Sie den perforierten Streifen in die vom umgekehrten Dreieck angegebene Richtung nach unten abreißen.
5. Nehmen Sie die Kunststoffkappen von den Pulver- und Lösungsmittel-Durchstechflaschen ab.
6. Wischen Sie die Stopfen mit einem Desinfektionstupfer ab und lassen Sie sie 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 in die Lösungsmittel-Durchstechflasche ein. Drücken Sie dann 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 dann 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 Durchstechflasche kein Unterdruck vorhanden ist, dürfen Sie das Arzneimittel nicht verwenden.
11. Schwenken Sie die Pulver-Durchstechflasche vorsichtig, bis sich das gesamte Pulver aufgelöst hat. 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 mit rekonstituiertem Cinryze enthält 500 Einheiten C1-Inhibitor in 5 ml, entsprechend einer Konzentration von 100 Einheiten/ml.

Zur Herstellung einer Dosis (1'000 Einheiten/10 ml), müssen ZWEI Durchstechflaschen mit Cinryze-Pulver rekonstituiert werden. Wiederholen Sie daher die obigen Schritte 1 bis 12 mit einer weiteren Packung, die ein Transferset enthält, um die zweite von zwei Pulver-Durchstechflaschen zu rekonstituieren. Sie dürfen das Transferset nicht erneut verwenden.

Verabreichung

1. Bei der Verabreichung ist unter aseptischen Bedingungen zu arbeiten.
2. Nach der Rekonstitution sind die Cinryze-Lösungen farblos bis schwach blau gefärbt und klar. Sie dürfen das Arzneimittel nicht verwenden, wenn die Lösungen trübe oder verfärbt sind.
3. Nehmen Sie eine sterile 10-ml-Einwegspritze und ziehen Sie den Spritzenkolben so weit zurück, dass etwa 5 ml Luft in die Spritze aufgezogen werden.
4. Setzen Sie die Spritze durch Drehen im Uhrzeigersinn oben auf das transparente Ende des Transfersets auf.
5. Drehen Sie die Durchstechflasche behutsam über Kopf und injizieren Sie Luft in die Lösung. 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. Überprüfen Sie die rekonstituierte Cynrize-Lösung vor der Verabreichung auf freie Partikel. Sie dürfen die Lösung nicht verwenden, wenn Partikel vorhanden sind.
9. Setzen Sie eine Nadel auf die Spritze mit der Cinryze-Lösung auf und injizieren Sie das Arzneimittel dem Patienten intravenös. Verabreichen Sie 1'000 Einheiten Cinryze (rekonstituiert in 10 ml Wasser für Injektionszwecke) durch intravenöse Injektion mit einer Geschwindigkeit von 1 ml pro Minute über 10 Minuten.

Arzneimittel sollen fachgerecht entsorgt werden.

Zulassungsnummer

61636 (Swissmedic).

Packungen

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

1 Packung enthält:

- Zwei Durchstechflaschen mit Pulver. [B]
- Zwei Durchstechflaschen mit Lösungsmittel. [B]
- 2 Filter-Transfersets, 1 Einwegspritze zu 10 ml, 1 Venenpunktionsset, 1 Schutzmatte.

Zulassungsinhaberin

DRAC AG, Murten.

Stand der Information

Mai 2016.