



▼ 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 ± 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.

Siehe unten stehende Tabelle

**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.

| Behandlung von Angioödem-Attacken   | Vor einem medizinisch indizierten Eingriff durchgeführte Prophylaxe von Angioödem-Attacken  | Routineprophylaxe gegen Angioödem-Attacken   |
|---|---|--|
| <p><b>2 bis 11 Jahre, &gt; 25 kg:</b><br/>                     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><b>2 bis 11 Jahre, 10–25 kg:</b><br/>                     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><b>2 bis 11 Jahre, &gt; 25 kg:</b><br/>                     1 000 I.E. Cinryze innerhalb von 24 Stunden vor einem medizinischen, zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriff.</p> <p><b>2 bis 11 Jahre, 10–25 kg:</b><br/>                     500 I.E. Cinryze innerhalb von 24 Stunden vor einem medizinischen, zahnärztlichen oder chirurgischen Eingriff.</p> | <p><b>6 bis 11 Jahre:</b><br/>                     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> |

### 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 unbekannt 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 auf Seite 3 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).

#### 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

**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             |
| 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 Knochenerkrankungen     | Gelegentlich | Gelenkschwellung, Arthralgie, Myalgie   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig       | Ausschlag/Erythem an der Injektionsstelle, Schmerzen an der Infusionsstelle, Fieber |
|  | Gelegentlich | Brustkorbeschwerden   |

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 dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, 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 Fibrinolysesystems 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, placebo-kontrollierten 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<sup>(\*)</sup>, 3 Studienteilnehmer (> 25 kg) 1 000 Einheiten<sup>(\*)</sup> und 3 Studienteilnehmer (> 25 kg) 1 500 Einheiten<sup>(\*)</sup>. 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<sup>(\*)</sup>, 1 000 Einheiten<sup>(\*)</sup> bzw. 1 500 Einheiten<sup>(\*)</sup> 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<sup>(\*)</sup> alle 3 bis 7 Tage, mit Ausnahme eines 3-jährigen Kindes, das alle 3–7 Tage 500 Einheiten<sup>(\*)</sup> 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<sup>(\*)</sup> oder 1 000/500 Einheiten<sup>(\*)</sup> 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<sup>(\*)</sup> oder 1 000 Einheiten<sup>(\*)</sup>) 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<sup>(\*)</sup> oder eine Dosis zu 1 000 Einheiten<sup>(\*)</sup> und 60 Minuten später eine zweite Dosis zu 1 000 Einheiten<sup>(\*)</sup>. 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.

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

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

| Parameter  | Einmalgabe<br>(1 000 Einheiten <sup>(*)</sup> ) | Doppelgabe<br>(Dosis zu 1 000 Einheiten<br>und 60 Minuten später<br>eine zweite Dosis<br>zu 1 000 Einheiten) |
|--|---|--|
| $C_{Baseline}$ (U/ml)                              | 0,31 ± 0,20 (n = 12)                            | 0,33 ± 0,20 (n = 12)   |
| $C_{max}$ (U/ml)                                   | 0,68 ± 0,08 (n = 12)                            | 0,85 ± 0,12 (n = 13)   |
| Baseline-korrigierte $C_{max}$ (U/ml)              | 0,37 ± 0,15 (n = 12)                            | 0,51 ± 0,19 (n = 12)   |
| $t_{max}$ (h) [Median (Bereich)]                   | [1,2 (0,3–26,0)] (n = 12)                       | [2,2 (1,0–7,5)] (n = 13)   |
| AUC <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.



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 kancerogenen 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 durchstochen hat und das Transferset einrastet. Das Transferset muss vor dem Durchstechen des Stopfenverschlusses senkrecht aufgesetzt werden.
9. Entfernen Sie die Kunststoffverpackung vom Transferset und entsorgen Sie diese. Achten Sie darauf, dass Sie das freiliegende Ende des Transfersets nicht berühren.
10. Stellen Sie die Pulver-Durchstechflasche auf eine ebene Arbeitsfläche. Drehen Sie das Transferset und die

Wasser für Injektionszwecke enthaltende Lösungsmittel-Durchstechflasche über Kopf und führen Sie das Transferset mit dem transparenten Ende in die Pulver-Durchstechflasche ein. Drücken Sie dabei so lange nach unten, bis der Dorn den Gummistopfen 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

Mai 2024

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

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

## KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH  
Byk-Gulden-Str. 2  
78467 Konstanz  
Telefon: 0800 8253325  
Telefax: 0800 8253329  
E-Mail: [medinfoEMEA@takeda.com](mailto:medinfoEMEA@takeda.com)

Rote Liste Service GmbH

[www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de)

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt

