

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

HAE är en sällsynt ärftlig sjukdom som kännetecknas av återkommande episoder av vätskeansamling utanför blodkärlen, som blockerar det normala flödet av blod eller lymfvätska och orsakar snabb svullnad av vävnader i händer, fötter, extremiteter, ansikte, tarmar eller luftvägar. Dessa symtom utvecklas som en följd av brist på eller felaktig funktion hos vissa proteiner som hjälper till att bibehålla det normala vätskeflödet genom mycket små blodkärl (kapillärer). Sjukdomens svårighetsgrad varierar mycket mellan drabbade individer. Den vanligaste sjukdomsformen är HAE typ I, som beror på onormalt låga nivåer av vissa komplexa proteiner i blodet (C1-esterashämmare), som kallas för komplement. HAE typ II, en ovanligare sjukdomsform, uppstår som en följd av produktion av onormala komplementproteiner.

VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsnyttan

C1-hämmare (C1 INH) är en normal beståndsdel i humant blod. HAE kallas också C1 INH-brist. Administrering av Cinryze ökar plasmanivåerna av C1 INH-aktivitet och återställer tillfälligt den naturliga regleringen av komplementproteinerna. Detta leder till att svullnad kontrolleras och förhindras.

Kliniska studier har visat att behandling med Cinryze inom 4 timmar efter debut av en HAE-attack resulterade i en mer än 2-faldig minskning av de symtom som associeras med en HAE-attack jämfört med placebo. Användning av Cinryze (jämfört med placebo) för prevention av HAE-attacker, i doser om 1 000 enheter var 3:e till var 4:e dag, minskade signifikant frekvensen av angioödemattacker hos de patienter som studerades.

VI.2.3 Okända faktorer avseende behandlingsnyttan

Säkerhetspopulationen som undersöktes i studierna före och efter godkännandet av Cinryze bestod primärt av kaukasiska (vita) patienter. Icke-kaukasiska patienter var inte särskilt väl representerade i säkerhetspopulationen. Man tror inte att olika etniska grupper reagerar olika på Cinryze eftersom C1 INH är ett humant plasmaprotein som inte är föremål för metabolism av levern, utsöndring eller läkemedelsinteraktioner, även om detta fortfarande är information som saknas.

Från studier före godkännande för försäljning förefaller det som om barn under 12 år har nytta av samma dosering och frekvens som vuxna. Data från studier på barn efter godkännande för försäljning stöder också denna teori. En studie utförd på barn mellan 6 och 11 år visade att både 500 E (lägre dos än till vuxna) och 1 000 E (samma dos som till vuxna) av Cinryze administrerat var 3:e eller var 4:e dag var effektivt vid prevention av HAE-attacker. Ett barn med svåra HAE-attacker kan kräva lika mycket, eller mer, Cinryze än en vuxen med mindre svår sjukdom. Detta är dock fortfarande teoretiskt och således ”okänt”.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Tabell 1: Viktiga kända risker		
Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Trombos med höga doser	Bland andra effekter i regleringen av komplementproteiner reglerar C1 INH också blodets koaguleringsystem. Eftersom C1 INH inaktiverar faktor XIIa och kallikrein, som båda aktiverar blodets koaguleringsystem, kan administrering av C1 INH teoretiskt ha blodkoagulerande effekter. I klinisk praxis har blodproppar rapporterats hos nyfödda barn och spädbarn som genomgått ingrepp med hjärtbypass och samtidigt fått höga doser av andra C1 INH-läkemedel än Cinryze för att förhindra kapillärläckagesyndrom. Mängden läkemedel som administrerats till dessa spädbarn (upp till 500 enheter/kg) var signifikant högre än den som rekommenderas för Cinryze (1 000 enheter motsvarande cirka 14 enheter/kg hos en person som väger 70 kg), och den administrerades till en patientpopulation som inte hade C1 INH-brist. Relevansen av dessa data för användningen av Cinryze till patienter med C1 INH-brist är således okänd.	Cinryze finns som läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.
Trombos hos patienter med trombogena riskfaktorer.	Trombos (blodproppar) eller andra tromboemboliska händelser kan uppkomma hos patienter som löper större risk att utveckla blodproppar, inklusive patienter med kvarkatetrar, kända blodproppssyndrom, fetma, inaktivitet, cancer, hjärtsjukdom, tobaksrökning, högt blodtryck och högt kolesterol. Behandling med Cinryze till patienter som har trombotiska riskfaktorer ska bara ske efter en fullständig bedömning av riskerna och nyttan med behandling för patienten.	Cinryze finns som läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.
Överkänslighetsreaktioner	Patienter som behandlas med humana plasmaproteiner kan drabbas av immunsvär som kan leda till	Cinryze finns som läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.

Tabell 1: Viktiga kända risker		
Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	överkänslighetsreaktioner, t.ex. milda hudutslag eller eventuellt allvarigare anafylaktiska reaktioner. En överkänslighetsreaktion förväntas dock inte uppkomma ofta eftersom Cinryze är ett naturligt förekommande humant plasmaprotein som vanligtvis inte identifieras som en främmande antigen epitop av patientens immunsystem. Vissa patienter som har autoimmun sjukdom eller lymfoproliferativt syndrom kan utveckla antikroppar mot C1 INH.	
Utveckling av C1 INH-antikroppar	Cinryze tillverkas av human blodplasma. Patienter som behandlas med humana blodplasmaproteiner löper risk att utveckla ett antikroppssvar. Under mer än 30 års klinisk erfarenhet med humana C1 INH-produkter tycks dock bildandet av antikroppar mot C1 INH endast ha rapporterats i samband med autoimmun sjukdom och inte på grund av behandling med detta plasmaprotein.	Cinryze finns som läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.
Biverkningar i samband med själv- eller hemadministrering av Cinryze	Det finns en risk att allvarliga biverkningar uppstår vid själv- eller hemadministrering, inklusive men inte begränsade till blödning, lokala inflammatoriska reaktioner, artärpunktion, luftblockeringar via kvarkatetrar, felaktig administrering av heparin (används för att förhindra blodproppar) i kvarkatetrar eller lokala infektioner.	Cinryze finns som läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept.

Tabell 2: Viktiga eventuella risker	
Risk	Vad är känt (inklusive skäl till varför det anses vara en eventuell risk)
Överföring av infektionssjukdomar	Cinryze tillverkas av human blodplasma och har som sådan en teoretisk risk att överföra vissa infektionssjukdomar till andra människor. Donerad human blodplasma undersöks dock med analyser som är mycket känsliga för humana virus inklusive HIV och vissa hepatitvirus (HAV, HBV och HCV). Dessutom omfattar tillverkningsprocessen av Cinryze tre steg för att inaktivera/ta bort virus: polyetylen glykolutfällning, pastörisering och nanofiltrering för att ytterligare

Tabell 2: Viktiga eventuella risker	
Risk	Vad är känt (inklusive skäl till varför det anses vara en eventuell risk)
	minska risken för överföring av infektionssjukdomar.
Medicineringsfel	Cinryze kan administreras i hemmet. Eventuella risker i samband med hembehandling är relaterade till själva administreringen samt identifieringen av vissa biverkningar, särskilt överkänslighet (eftersom symtom kan likna dem vid en angioödemattack). En annan eventuell riskfaktor som associeras med hembehandling är självadministrering av otillräckliga doser. Mycket höga doser av C1 INH (upp till 500 enheter/kg) har associerats med bildandet av blodproppar inuti ett kärl (trombotiska händelser) hos nyfödda barn. Sådana höga doser går dock vanligtvis inte att uppnå med den mängd läkemedel som ges för att förebygga angioödemattacker.

Tabell 3: Återstående information	
Risk	Vad är känt
Användning till barn (under 12 år)	Cinryze har visat sig vara effektivt och väl tolererat hos barn med HAE som är mellan 2 och 11 år. Säkerhetsprofilen för Cinryze har inte beskrivits hos för tidigt födda barn, nyfödda (födsel till 27 dagar), spädbarn och småbarn (28 dagar till 23 månader) eftersom tillståndet vanligtvis inte manifesterar sig kliniskt i dessa åldersgrupper.
Det finns begränsad information om användning under graviditet.	<p>Graviditet Data från ett begränsat antal exponerade graviditeter tyder inte på några oönskade effekter av C1 INH på graviditet eller på hälsan för fostret/det nyfödda barnet. Hittills är inga andra relevanta epidemiologiska data tillgängliga. Inga behandlingseffekter observerades på modern eller fostret i reproduktionsstudier på råttor vid dosnivåer upp till 28 gånger den rekommenderade humana dosen (1 000 enheter) baserat på en genomsnittlig kroppsvikt hos vuxna på 70 kg. Den eventuella risken för människa är okänd.</p> <p>Därför ska Cinryze ges till gravida kvinnor endast om det är tydligt indikerat.</p> <p>Amning Det är okänt om C1 INH utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Cinryze efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.</p> <p>Fertilitet Inga specifika studier har utförts av fertilitet, tidig embryonisk och postnatal utveckling eller karcinogenicitet.</p>
Användning till icke-kaukasiska patienter	C1-esterashämmare blir biologiskt inaktiva efter att de bundit till målet och metaboliseras därefter på samma sätt oberoende av etnicitet.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder genom säkerhetsfrågor

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig förkortad version av denna finns i form av en bipacksedel. Åtgärderna i dessa dokument är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för Cinryze® finns på läkemedlets EPAR-sida (European Public Assessment Report) på den europeiska läkemedelsmyndighetens (EMA) webbplats. Detta läkemedel har särskilda villkor och begränsningar för en säker och effektiv användning (ytterligare riskminimeringsåtgärder). Fullständig information om dessa villkor och de viktigaste delarna i eventuellt utbildningsmaterial finns i bilaga II i produktinformationen, som publicerats på Cinryzes EPAR-sida. Hur dessa implementeras i varje land beror dock på överenskommelsen mellan tillverkaren och de nationella myndigheterna.

Dessa ytterligare riskminimeringsåtgärder avser följande risker:

VI.2.5.1 Säkerhetsfrågor i allmänspråkliga termer (medicinsk term)

Riskminimeringsåtgärd(er): Utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal och icke-hälso- och sjukvårdspersonal
--

Inklusion av viktiga delar i utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal

Det är den förskrivande läkarens ansvar att fastställa vilka patienter som är lämpliga för hem- eller självadministrering av Cinryze®.
--

Det är den förskrivande läkarens ansvar att tillhandahålla lämplig utbildning till icke-hälso- och sjukvårdspersonal som kommer att administrera behandlingen hemma, såsom patienten för självadministrering eller en familjemedlem. Administrering som sker av patienten eller vårdgivaren måste gås igenom regelbundet för att säkerställa att Cinryze administreras korrekt och på lämpligt sätt.
--

Det är den förskrivande läkarens ansvar att kontrollera att icke-vårdspersonal har alla nödvändiga kunskaper och att Cinryze® på ett säkert och effektivt sätt kan administreras hemma.

En broschyr med detaljerad information om de viktigaste delarna i utbildningen ska förvaras hemma för framtida referens.
--

VI.2.6 Planerad utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Tabell 4: Förteckning över pågående och planerade studier
--

Studie/aktivitet, typ, rubrik och kategori (1-3)	Mål	Behandlade säkerhetsfrågor	Status (planerade, startade)	Datum för att skicka in interimslutrapporter (planerade eller faktiska)
0624-301, fas 3-studie (kategori 3)	En fas 3, multicenter, randomiserad, enkelblind, dosintervall- och överkorsningsstudie för att utvärdera säkerhet och effekt av intravenös administrering av Cinryze® (C1-esterashämmare [human]) för prevention av angioödemattacker hos barn mellan 6 och 11 år med ärftligt angioödem	Bedömning av säkerhet, farmakokinetik och klinisk effekt av Cinryze hos barn	Pågående	Slutlig studierapport (planerad november 2017)
0624-401, fas 4 PAOS-studie/IOS (Icatibant Outcome Survey), sjukdomsregister för följsamhet med ett villkor i bilaga II.D (register) (Kategori 1)	En europeisk multicenter, observationsstudie i flera länder efter godkännande för försäljning (register) med patienter med HAE som får Cinryze (C1-hämmare [human]) för behandling eller prevention av HAE-attacker	För att beskriva säkerheten och användningen av Cinryze i klinisk rutinpraxis vid administrering för (1) rutinmässig prevention av angioödemattacker, (2) prevention av angioödemattacker före ingrepp och/eller (3) behandling av angioödemattacker. För att övervaka svåra attacker och laryngeala attacker, samt vid fall då behandling med Cinryze sätts in mer än 4 timmar efter debuten av en attack.	Pågående*	Periodiska säkerhetsrapporter (PSUR) skickas in

*Rekrytering i 0624-401-studien är avslutad. Patienter som har avslutat sitt deltagande i 0624-401 kan rekryteras till IOS sjukdomsregister, om de samtycker

VI.2.6.1 Studier som är ett villkor för godkännandet för försäljning

Det finns ingen aktuell planerad utvecklingsplan efter godkännandet för försäljning.

VI.2.7 Sammanfattning av ändringar i riskhanteringsplanen

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1.0	2 september 2009	Ej relevant.	Originalversion
2.0	25 februari 2010	Inga ändringar av säkerhetsfrågor	
3.0	10 september 2010	Inga ändringar av säkerhetsfrågor	Moduländringar i ansökan om godkännande för försäljning (MAA) på grund av svar dag 120
4.0	12 januari 2011	Inga ändringar av säkerhetsfrågor	Moduländringar i ansökan om godkännande för försäljning (MAA) på grund av svar dag 180
5.0	21 februari 2011	Inga ändringar av säkerhetsfrågor	Ändringar på grund av märkningsförändringar för EMA-godkännande, uppdatering av planerat antal patienter
6.0	10 mars 2011	Inga ändringar av säkerhetsfrågor	Ändringar på grund av märkningsförändringar för EMA-godkännande och sammanfattningstabell i riskhanteringsplan (RMP)
7.0	16 mars 2011	Inga ändringar av säkerhetsfrågor	Tillägg av datum för klinisk studierapport (CSR) för studie 0624-400
8.0	31 augusti 2011	Inga ändringar av säkerhetsfrågor	Tillägg av information efter godkännande för försäljning
9.0	14 februari 2014	Tillägg av överkänslighet som en eventuell risk	Uppdaterat till modulärt format, tillägg av eventuell risk (detaljerade i tidigare versioner).
10.0 10.1 10.2	26 maj 2016 3 november 2016 14 december 2016	Användning utanför godkänd indikation raderad som eventuell risk	Uppdateringar reflekterar förändringar på grund av pediatrik indikation