

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cinryze 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон с прах за еднократна употреба съдържа 500 IU (international units – международни единици) човешки C1 инхибитор на естеразата (human C1-esterase inhibitor), произведен от плазмата на човешки донори.

След разтваряне един флакон съдържа 500 IU човешки C1 инхибитор на естеразата на 5 ml, съответстващи на концентрация 100 IU/ml. Една IU е еквивалентна на количеството човешки C1 инхибитор на естеразата, налично в 1 ml нормална човешка плазма.

Общото белтъчно съдържание на приготвения разтвор е 15 ± 5 mg/ml.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон Cinryze съдържа приблизително 11,5 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор

Бял прах

Разтворителят е бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение и превенция преди процедури на пристъпи на ангиоедем при възрастни, юноши и деца (на възраст 2 и повече години) с наследствен ангиоедем (hereditary angioedema, HAE).

Редовна профилактика на пристъпи на ангиоедем при възрастни, юноши и деца (на възраст 6 и повече години) с тежки и рекурентни пристъпи на наследствен ангиоедем (HAE), които имат непоносимост към или не са достатъчно защитени чрез перорални превантивни лечения, или пациенти, при които не е постигнат адекватен контрол с повторно неотложно лечение.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Терапията с Cinryze трябва да се започва под наблюдението на лекар с опит в грижите за пациенти с наследствен ангиоедем (HAE).

Дозировка

Възрастни

Лечение на пристъпи на ангиоедем

- 1 000 IU Cinryze при първия признак за начало на пристъп на ангиоедем.
- Втора доза от 1 000 IU може да се приложи, ако пациентът не е отговорил адекватно след 60 минути.

- При пациентите, които получават ларингеални пристъпи или ако започването на лечението е забавено, втората доза може да се даде по-рано от 60 минути.

Редовна профилактика на пристъпи на ангиоедем

- Препоръчителната начална доза е 1 000 IU Cinryze през 3 или 4 дни за редовна профилактика на пристъпи на ангиоедем, като може да е необходимо интервалът на прилагане да се коригира съобразно индивидуалния отговор. Постоянната необходимост от редовна профилактика с Cinryze трябва да се преразглежда редовно.

Препроцедурна превенция на пристъпи на ангиоедем

- 1 000 IU Cinryze в рамките на 24 часа преди медицинска, стоматологична или хирургична процедура.

Педиатрична популация

Юноши

За лечение, редовна профилактика и препроцедурна превенция при юноши на възраст от 12 до 17 години дозата е същата като при възрастни.

Деца

Безопасността и ефикасността на Cinryze при деца на възраст под 2 години не са установени. Данните в подкрепа на препоръките за дозиране при деца под 6-годишна възраст са много ограничени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

Лечение на пристъпи на ангиоедем	Препроцедурна превенция на пристъпи на ангиоедем	Редовна профилактика на пристъпи на ангиоедем
<u>2 до 11 години, > 25 kg:</u> 1 000 IU Cinryze при първия признак за начало на остър пристъп. Втора доза от 1 000 IU може да се приложи, ако пациентът не е отговорил адекватно след 60 минути. <u>2 до 11 години, 10 – 25 kg:</u> 500 IU Cinryze при първия признак за начало на остър пристъп. Втора доза от 500 IU може да се приложи, ако пациентът не е отговорил адекватно след 60 минути.	<u>2 до 11 години, > 25 kg:</u> 1 000 IU Cinryze в рамките на 24 часа преди медицинска, стоматологична или хирургична процедура. <u>2 до 11 години, 10 – 25 kg:</u> 500 IU Cinryze в рамките на 24 часа преди медицинска, стоматологична или хирургична процедура.	<u>6 до 11 години:</u> Препоръчителната начална доза е 500 IU Cinryze през 3 или 4 дни за редовна профилактика на пристъпи на ангиоедем. Може да е необходимо интервалът на прилагане и дозата да се коригират съобразно индивидуалния отговор. Постоянната необходимост от редовна профилактика с Cinryze трябва да се преразглежда редовно.

Пациенти в старческа възраст

Не са провеждани специални изследвания. За лечение, редовна профилактика и препроцедурна превенция при пациенти в старческа възраст, на 65 години и по-възрастни, дозата е същата както за възрастни.

Пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани специални изследвания. За лечение, редовна профилактика и препроцедурна превенция при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане дозата е същата както при възрастни.

Начин на приложение

Само за интравенозно приложение.

Разтвореният продукт трябва да се приложи чрез интравенозна инжекция със скорост 1 ml в минута.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните медицински продукти, името и номерът на партидата на прилагания продукт трябва да са ясно записани.

Тромботични събития

Съобщават се тромботични събития при новородени и кърмачета, подложени на операция за сърдечен байпас, докато са получавали извън одобрените показания високи дози от друг продукт с човешки C1 инхибитор на естеразата (до 500 единици^(*)/kg) за превенция на синдрома на нарушена капилярна пропускливост. Въз основа на едно проучване при животни при дози, по-високи от 200 единици^(*)/kg, има потенциален тромбогенен праг. Пациентите с известни рискови фактори за тромботични събития (включително съдови катетри) трябва да се проследяват стриктно.

() [Исторически определени стойности за активността отговарят на фирмен референтен стандарт, при който 1 единица (Unit, U) е равна на средното количество човешки C1 инхибитор на естеразата, наличен в 1 ml нормална човешка плазма.] Сега е приложен международен референтен стандарт (IU), според който IU също се дефинира като количеството човешки C1 инхибитор на естеразата, наличен в 1 ml нормална човешка плазма.*

Трансмисивни агенти

Стандартните мерки за превенция на инфекциите вследствие на употребата на лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, включват подбор на донори, скрининг на отделните порции дарена кръв и пуловете плазма за специфични маркери за инфекция и включването на ефективни производствени стъпки за инактивиране/отстраняване на вирусите. Независимо от това, когато се прилагат лекарствени продукти, приготвени от човешка кръв или плазма, възможността за предаване на инфекциозни причинители не може да се изключи напълно. Това се отнася също за неизвестни или новопоявили се вируси и други патогени.

Предприетите мерки се считат за ефективни за вируси с обвивка като HIV, HBV и HCV, и за вируси без обвивка – HAV и парвовирус B19.

Трябва да се обсъди подходяща ваксинация (хепатит А и В) при пациенти с редовен/многократен прием на продукт, съдържащ получен от човешка плазма човешки C1 инхибитор на естеразата.

Свръхчувствителност

Както при всеки биологичен продукт, могат да настъпят реакции на свръхчувствителност. Реакциите на свръхчувствителност могат да имат симптоми, сходни с пристъпи на ангиоедем.

Пациентите трябва да бъдат информирани за ранните признаци на реакции на свръхчувствителност, включително уртики, генерализирана уртикария, стягане в гърдите, хрипове, хипотония и анафилаксия. Ако тези симптоми се проявят след приложение, те трябва да уведомят своя лекар. В случай на анафилактични реакции или шок трябва да се приложи спешно медицинско лечение.

Домашно лечение и самостоятелно приложение

Има ограничени данни за употребата на този лекарствен продукт при домашно лечение и самостоятелно приложение. Потенциалните рискове, свързани с домашното лечение, са свързани със самото прилагане, а така също и със справяне с нежеланите реакции, по-специално свръхчувствителност. Решението за използване на домашно лечение за отделен пациент трябва да се вземе от лекуващия лекар, който трябва да осигури съответното обучение и периодичен преглед на приложението.

Педиатрична популация

Съобщават се тромботични събития при новородени и кърмачета, подложени на операции за сърдечен байпас, докато са получавали извън одобрените показания високи дози от друг продукт с човешки С1 инхибитор на естеразата (до 500 единици^(*)/kg) за превенция на синдрома на нарушена капилярна пропускливост.

Натрий

Този медицински продукт съдържа 11,5 mg натрий във всеки флакон, което е равно на 0,5% от препоръчания максимален дневен пример на СЗО от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Човешкият С1 инхибитор на естеразата е физиологичен компонент на човешката плазма. Поради това не се очакват нежелани реакции по отношение на фертилитета, пре- и постнаталното развитие при хора.

При репродуктивни проучвания при животни не се наблюдават ефекти при майката и ембриофетални ефекти при плъхове при дозови нива до 28 пъти над препоръчителната доза при хора (1 000 IU) на база средно телесно тегло 70 kg при възрастни.

Данните от ограничен брой случаи на експозиция по време на бременност са налични от клинични проучвания и от постмаркетинговия опит (включващи данни от две обсервационни проучвания) и не показват нежелани ефекти на човешки С1 инхибитор на естеразата върху бременността или върху здравето на фетуса/новороденото дете (вж. точка 5.1).

Cinryze трябва да се дава на бременна жена само в случаите на категорична необходимост.

Кърмене

Не е известно дали човешкият С1 инхибитор на естеразата се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето, или да се преустанови/да не се приложи терапията с Cinryze, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Не са провеждани специални проучвания върху фертилитета, ранното ембрионално и постнатално развитие, или проучвания за карциногенност (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въз основа на наличните понастоящем клинични данни Cinryze повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Много честите нежелани реакции, наблюдавани след инфузия на Cinryze при клиничните проучвания, са главоболие и гадене.

Таблица със списък на нежеланите реакции

Честотите на нежеланите реакции са изчислени от 2 основни, плацебо-контролирани и 2 открити проучвания при 251 отделни участници. За определяне на категорията на честотата са използвани само честоти, въз основа на честотата на съобщаване от клиничните изпитвания.

Нежеланите реакции към лечението с Cinryze са класифицирани по MedDRA системно-органен клас и абсолютна честота в таблица 1. Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Честотите се дефинират като много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при клиничните проучвания и в постмаркетингови съобщения

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на имунната система	Чести	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Хипергликемия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
Съдови нарушения	Нечести	Венозна тромбоза, флебит, парене по вените, горещи вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Нечести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Повръщане
	Нечести	Диария, коремна болка
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, еритем, пруритус
	Нечести	Контактен дерматит
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Отичане на ставите, артралгия, миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Обрив/еритем на мястото на инжектиране, болка на мястото на инфузия, пирексия
	Нечести	Дискомфорт в гърдите

Описание на избрани нежелани реакции

Измежду съобщенията за венозна тромбоза най-честият основен рисков фактор е наличието на съдов катетър.

Локалните реакции на инжекционното място са нечести. При клиничните проучвания локалните реакции (описвани като болка, образуване на синина или обрив на инжекционното място/мястото на поставяне на катетъра, парене във вените или флебит) се проявяват във връзка с приблизително 0,2% от инфузиите.

Педиатрична популация

В клиничните проучвания са включени 61 неповтарящи се педиатрични пациенти с експозиция на над 2 500 инфузии на Cinryze (2 – 5 години, n = 3; 6 – 11 години, n = 32; 12 – 17 години, n = 26). При тези деца единствените нежелани реакции с Cinryze включват главоболие, гадене, пирексия и еритем на мястото на инфузия. Нито една от тези реакции не е била тежка и нито една не е довела до спиране на лекарствения продукт.

Като цяло безопасността и поносимостта към Cinryze са сходни между деца, юноши и възрастни.

За безопасността по отношение на трансмисивните агенти вижте точка 4.4.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Не са съобщавани случаи на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства, използвани при наследствен ангиоедем, човешки C1 инхибитор на естеразата, получен от плазма, АТС код: B06AC01.

Механизъм на действие

Човешкият C1 инхибитор на естеразата се отнася към суперфамилията протеини на серинпротеазните инхибитори или серпини. Главната функция на серпините е да регулират активността на серинпротеазите. Човешкият C1 инхибитор на естеразата е едноверижен гликопротеин, който се открива в плазмата, чиято зряла форма се състои от 478 аминокиселини с привидно молекулно тегло 105 kD.

Човешкият C1 инхибитор на естеразата инхибира системата на комплемента чрез свързване с C1r и C1s, които са две от активните ензимни субединици на първия компонент на системата на комплемента (C1) от класическия път, а също и с маноза-свързващите лектин-асоциирани серинпротеази от лектиновия път. Основният субстрат на активирания C1 ензим е C4, като неинхибираният C1 води до понижени нива на C4. C1 е най-важният инхибитор на контактното активиране и регулира контактната система и присъщия път на коагулацията чрез свързване и

инактивиране на каликреин и фактор XIIa. Тъй като тези пътища са част от каскади на ензимно амплифициране, без човешки C1 инхибитор на естеразата, спонтанното или тригерираното активиране на тези пътища може да доведе до неконтролирано активиране и оток.

Фармакодинамични ефекти

При клиничните проучвания интравенозното приложение на Cinryze води до значимо повишение на системните нива на антигенния и функционалния човешки C1 инхибитор на естеразата в рамките на 1 час след приложението. Приложението на човешки C1 инхибитор на естеразата повишава серумните нива на човешкият C1 инхибитор на естеразата активност и временно възстановява естествената регулация на контактната, комплементната и фибринолитичната системи, като така контролира отока или склонността към оток.

Ниските серумни нива на C4 често корелират с пристъпите на НАЕ. Лечението с Cinryze води до повишение на нивата на C4 след 12 часа. Има статистически значима разлика ($p = 0,0017$) в промените на средните стойности от изходно ниво между терапевтичните групи след 12 часа, което показва връзката на лечението с Cinryze с повишение на C4 активността (Cinryze + 2,9 mg/dl спрямо плацебо + 0,1 mg/dl).

Клинична ефикасност и безопасност

Данните от две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания (LEVP 2005-1/A и LEVP 2005-1/B), данните от две открити проучвания (LEVP 2006-1 и LEVP 2006-4) и 2 клинични проучвания, проведени при педиатрични пациенти (0624-203 и 0624-301) доказват ефикасността на Cinryze за лечението и превенцията на пристъпите на ангиоедем при лица с НАЕ.

Данните от две обсервационни проучвания (SHP616-401, IOS), които включват участници на възраст от 8 до 83 години, са в съответствие със съществуващия профил на безопасност и не са идентифицирани нови съображения във връзка с безопасността след експозиция на Cinryze.

Cinryze за лечение на пристъпи на НАЕ

Проучването LEVP 2005-1/A е с дизайн на рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, проучване с паралелни групи. Рандомизирани са 71 пациенти с остри пристъпи на НАЕ (36 Cinryze, 35 плацебо). Проучването показва, че лечението с Cinryze в рамките на 4 часа след началото на пристъпа на НАЕ води до по-голямо от 2-кратно съкращение на времето до започване на явно облекчение на дефиниращия симптом на пристъпа на НАЕ в сравнение с плацебо (медиана 2 часа за Cinryze спрямо > 4 часа за плацебо, $p = 0,048$). Лечението с Cinryze води също до по-голямо от 2-кратно съкращение на времето до пълно отшумяване на пристъпа на НАЕ в сравнение с плацебо (медиана 12,3 часа спрямо 31,6 часа, $p = 0,001$). Процентът на пациентите с начало на явно облекчение на дефиниращия симптом в рамките на 4 часа след приложението на дозата е 60% за Cinryze и 42% за плацебо ($p = 0,062$). От 15 пациенти, лекувани открито с Cinryze за ларингеални пристъпи на НАЕ, нито един не се е нуждал от интубиране.

При откритото проучване LEVP 2006-1 101 пациенти са лекувани за общо 609 остри пристъпа на НАЕ (медиана 3 пристъпа на пациент; диапазон: 1 – 57). В рамките на 4 часа след приложение на Cinryze 87% от пристъпите постигат явно облекчение на дефиниращия симптом. За 95% от пристъпите се наблюдава клинично облекчение и/или пациентите са изписани в рамките на 4 часа. За пациентите с > 1 пристъп процента на пристъпите с отговор в рамките на 4 часа след приложение на Cinryze и времето до отговора са сравними независимо от броя на лекуваните пристъпи. От 84 отделни ларингеални пристъпа на НАЕ нито един не е налагал интубиране след лечение с Cinryze.

Cinryze за редовна профилактика на пристъпи на НАЕ

Проучването LEVP 2005-1/B е с дизайн на рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, кръстосано проучване. 22 пациенти са подлежали на оценка за ефикасност (рандомизирани и лекувани и през двата кръстосани периода). Проучването показва, че профилактиката с Cinryze води до по-голямо от 2-кратно намаляване на броя на пристъпите на НАЕ в сравнение с плацебо (средно 6,3 пристъпа за Cinryze спрямо 12,8 пристъпа за плацебо, $p < 0,0001$). Пристъпите на ангиоедем са също по-малко тежки по време на профилактичната терапия с Cinryze в сравнение с плацебо (среден скор за тежест 1,3 спрямо 1,9 или 32% намаляване, $p = 0,0008$) и с по-кратка продължителност (средно 2,1 дни спрямо 3,4 дни или 38% съкращение, $p = 0,0004$). Общият брой дни на оток по време на профилактичната терапия с Cinryze е намален спрямо плацебо (средно 10,1 дни спрямо 29,6 дни или 66% съкращение, $p < 0,0001$). Освен това са били необходими по-малък брой открити инфузии на Cinryze за лечение на пристъпи на НАЕ по време на терапията с Cinryze в сравнение с плацебо (средно 4,7 инфузии спрямо 15,4 инфузии или 70% съкращение, $p < 0,0001$).

При откритото проучване LEVP 2006-4 146 пациенти получават Cinryze като профилактика на НАЕ за периоди от 8 дни до приблизително 32 месеца (медиана 8 месеца). Преди включването пациентите съобщават медиана на честота на месечните пристъпи на НАЕ 3,0 (диапазон: 0,08 – 28,0). По време на терапията с профилактика с Cinryze тази честота е 0,21 (диапазон: 0 – 4,56), а 86% от пациентите са получили средно ≤ 1 пристъп на месец. За пациентите, получаващи профилактика с Cinryze за поне 1 година, месечната честота на пристъпите на пациент остава постоянно ниска (0,34 пристъпа на месец) спрямо честотите преди проучването.

Cinryze за превенция на препроцедурни пристъпи на НАЕ

Cinryze е прилаган открито в рамките на 24 часа преди общо 91 медицински, стоматологични или хирургични процедури по време на програмата за клинични проучвания (40 процедури при деца и 51 процедури при възрастни). За 98% от процедурите не се съобщават никакви пристъпи на НАЕ в рамките на 72 часа след дозата Cinryze.

Педиатрична популация (възрастова група 6 – 11 години)

Cinryze при лечение на пристъпи на НАЕ

Проучване LEVP 2006-1: Двадесет и двама педиатрични пациенти са лекувани за 121 остри пристъпа на НАЕ. Процентът на пристъпите на НАЕ, при които се постига явно облекчение на дефинирания симптом в рамките на 4 часа след лечение с Cinryze, е сравнима между включените 22 деца (диапазон на възрастта: 2 – 17) и възрастни, като съответно при 89% и 86% от пристъпите се постига облекчение.

Проучване 0624-203: Включени са девет пациенти (диапазон на възрастта: 6 – 11), които са получили единична доза Cinryze: 3 пациенти (10 – 25 kg) са получили 500 единици(*); 3 пациенти (> 25 kg) – 1 000 единици(*) и 3 пациенти (> 25 kg) – 1 500 единици(*). Всички 9 (100%) пациенти са постигнали явно начало на облекчение на дефинирания симптом в рамките на 4 часа след започване на лечението със Cinryze. Медианата на интервала е била 0,5 часа (диапазон: 0,25 – 2,5 часа): 1,25, 0,25 и 0,5 часа в групите, лекувани съответно с 500 единици(*), 1 000 единици(*) и 1 500 единици(*) Cinryze. Медианата на интервала до пълно отшумяване на пристъпа на НАЕ за 9-те пациенти е 13,6 часа (диапазон: 1,6 – 102,3 часа).

Cinryze при превенция на пристъпи на НАЕ

Проучване LEVP 2006-4: Преди включването 23 деца (диапазон на възрастта: 3 до 17 години) съобщават месечна честота на пристъпите на НАЕ с медиана 3,0 (диапазон: 0,5 – 28,0). По време на проучването, докато получават профилактика с Cinryze (1 000 единици(*) през 3 до 7 дни; с изключение на 3-годишно дете, получаващо 500 единици(*) през 3 до 7 дни) децата

от различните възрастови подгрупи имат медиана на месечна честота на пристъпите на НАЕ 0,4 (диапазон: 0 – 3,4), а 87% от децата съобщават средно ≤ 1 пристъп на месец. Тези резултати са сравними с наблюдаваните при възрастни.

Проучване 0624-301: Включени са шест педиатрични пациенти (на възраст от 6 до 11 години), които са рандомизирани на схема на прилагане два пъти седмично в продължение на 12 седмици в 2 последователности на лечение (500/1 000 единици^(*) или 1 000/500 единици^(*) Cinryze). И двете дози са довели до подобно намаление на честота на пристъпите и са показали клинична полза по отношение на тежестта, продължителността и необходимостта от неотложно лечение на пристъпите.

Педиатрична популация (възрастова група < 6 години)

За 3-те пациенти на възраст под 6 години, приложението на Cinryze (500 единици^(*) или 1 000 единици^(*)) се свързва с повишаване на нивата на човешкия C1 инхибитор на естеразата и клиничната ефикасност при неотложно лечение или превенция на пристъпите. Като цяло приложението на Cinryze се понася добре.

При всички проучвания приложението на Cinryze води до повишение на нивата на антигенния и функционалния човешки C1 инхибитор на естеразата след инфузията в сравнение със стойностите преди инфузията, наблюдавани при деца и възрастни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Проведено е едно рандомизирано, открито, фармакокинетично проучване с паралелни групи на Cinryze при пациенти с асимптомна НАЕ. Пациентите получават или единична интравенозна доза от 1 000 единици^(*), или една доза от 1 000 единици^(*), последвана от втора доза от 1 000 единици^(*) 60 минути по-късно. Средните фармакокинетични параметри за функционален човешки C1 инхибитор на естеразата, получени от коригираните спрямо изходното ниво данни за концентрацията, са представени на Таблица 2.

Таблица 2. Средни фармакокинетични параметри за функционален човешки C1 инхибитор на естеразата след приложение на Cinryze

Параметри	Единична доза (1 000 единици ^(*))	Двойна доза (Доза от 1 000 единици, последвана от втора доза от 1 000 единици 60 минути по-късно)
C _{изходна} (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)
Коригирана спрямо изходното ниво C _{max} (U/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (час) [медиана (граница)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (U*час/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
Коригирана спрямо изходното ниво AUC _(0-t) (U*час /ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
Клирънс (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Елиминационен полуживот (час)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

N = брой оценени участници

* Исторически определени стойности за активността, изразени във фирмени единици (Units, U).

След интравенозно приложение на единична доза Cinryze на пациенти с НАЕ, серумната концентрация на функционален човешки C1 инхибитор на естеразата се удвоява в рамките на 1 до 2 часа. Максималната серумна концентрация (C_{max}) и площта под кривата серумна концентрация- време (AUC) изглежда, че нарастват от единичната към двойната доза, въпреки

че повишението не е пропорционално на дозата. Средният елиминационен полуживот на функционалния човешки C1 инхибитор на естеразата след приложение на Cinryze е 56 часа за единична доза и 62 часа за двойна доза.

Тъй като човешкият C1 инхибитор на естеразата е ендегенен белтък от човешка плазма, той не се подлага на метаболизиране чрез цитохром P450 изоензимите, екскреция или фармакокинетични взаимодействия тип „лекарство-лекарство“, наблюдавани при много съединения с ниско молекулно тегло. Очакваният резултат от метаболизма на един гликопротеин са малки пептиди и отделни аминокиселини, получени чрез разграждане. По принцип, не се очаква промяна на фармакокинетиката и екскрецията на Cinryze при бъбречно или чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Функционалната активност на човешкия C1 инхибитор на естеразата е измервана при деца в двете открити проучвания (вж. точка 5.1). Средното повишение спрямо изходното ниво на функционалната активност на човешкия C1 инхибитор на естеразата, измерена 1 час след дозата при деца на възраст от 2 до < 18 години, варира от 20% до 88% при проучване LEVP 2006-1 (лечение) и от 22% до 46% при проучване LEVP 2006-4 (превенция) в сравнение със съответно 21% до 66% и 25% до 32% при възрастни. Две допълнителни проучвания оценяват плазмените нива при деца (6 – 11 години).

В проучване 0624-203 плазменият C1 INH антиген и функционалната активност на C1 INH от 9 пациенти са получени след приложение на единична IV доза от 500 единици(*), 1 000 единици(*) или 1 500 единици(*) Cinryze на база телесно тегло (вж. точка 5.1). Доказани са увеличения на нивата на C1 INH антигена и функционалната активност на C1 INH над изходните стойности 1 час и 24 часа след приложение на дозата.

В проучване 0624-301 плазменият C1 INH антиген и функционалната активност на C1 INH са измерени от 6 пациенти преди приложение на дозата и 1 час след интравенозно приложение на две дозови нива на Cinryze (500 единици(*) и 1 000 единици(*) на всеки 3 или 4 дни за 12 седмици. Двете дози Cinryze са довели до съответните плазмени нива на C1 INH антигена и функционалната активност на C1 INH.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Cinryze съдържа като активна съставка C1 инхибитор на естеразата. Извлича се от човешка плазма и действа като ендегенна съставка на плазмата.

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните проучвания за обща токсичност и репродуктивна токсичност. Не са провеждани проучвания за генотоксичност, тъй като е малко вероятно активното вещество да взаимодейства директно с ДНК или друг хромозомен материал. Не са провеждани проучвания върху фертилитета, ранното ембрионално и постнатално развитие или проучвания за карциногенност, тъй като се очаква хроничното приложение при животни да е свързано с образуване на неутрализиращи антитела срещу човешкия протеин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Прах:

Натриев хлорид
Захароза
Натриев цитрат
L-валин
L-аланин
L-треонин

Разтворител:

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

За прилагане на продукта използвайте само спринцовка, която не съдържа силикон (предоставена в опаковката).

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години

След разтваряне продуктът трябва да се използва незабавно. Химичната и физичната стабилност по време на употреба обаче е доказана за 3 часа на стайна температура (15 °C – 25 °C).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. За условията на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

500 IU човешки C1 инхибитор на естеразата във флакон от безцветно стъкло (Тип I), запечатан с гумена запушалка (Тип I) и алуминиева обкатка с пластмасова отчупваща се капачка.

5 ml вода за инжекции във флакон от безцветно стъкло (Тип I), запечатан с гумена запушалка (Тип I) и алуминиева обкатка с пластмасова отчупваща се капачка.

Всяка опаковка съдържа:

Два флакона с прах.

Два флакона с разтворител.

2 устройства за прехвърляне с филтър, 2 спринцовки от 10 ml за еднократна употреба, 2 набора за венепункция и 2 защитни подложки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Всеки комплект съдържа материали за една доза от 1 000 IU или за две дози от 500 IU.

Разтваряне и приложение на Cinryze

Разтварянето, приложението на продукта и работата с набора за приложение, и иглите трябва да се извършват предпазливо.

Да се използва или устройството за прехвърляне с филтър, предлагано с Cinryze, или налична на пазара двувърха игла.

Приготвяне и работа

Cinryze е предназначен за интравенозно приложение след разтваряне с вода за инжекции. Флаконът с Cinryze е само за еднократна употреба.

Разтваряне

За приготвянето на една доза от 500 IU са необходими един флакон с прах, 1 флакон с разтворител, 1 устройство за прехвърляне с филтър, 1 спринцовка от 10 ml за еднократна употреба, 1 набор за венепункция и 1 защитна подложка.

За приготвянето на една доза от 1 000 IU са необходими два флакона с прах, 2 флакона с разтворител, 2 устройства за прехвърляне с филтър, 1 спринцовка от 10 ml за еднократна употреба, 1 набор за венепункция и 1 защитна подложка.

Всеки флакон с продукт трябва да се разтвори с 5 ml вода за инжекции.

Един флакон от разтворения Cinryze съответства на доза от 500 IU.

Два флакона от разтворения Cinryze съответстват на доза от 1 000 IU. Следователно два флакона се комбинират за една доза от 1 000 IU.

1. Работете върху предоставената подложка и измийте ръцете си, преди да извършите следващите процедури.
2. Трябва да се използва асептична техника по време на процедурата по разтваряне.
3. Уверете се, че флаконът с праха и флаконът с разтворителя са със стайна температура (15 °C – 25 °C).
4. Освободете етикета на флакона с праха, като отлепите лилавата лента, указана със стрелката.
5. Отстранете пластмасовите капачки от флаконите с праха и разтворителя.
6. Почистете запушалките с тампон за дезинфекция и ги оставете да изсъхнат преди употреба.
7. Отстранете защитното покритие от върха на опаковката на устройството за прехвърляне. Не изваждайте устройството от опаковката.
8. Забележка: Устройството за прехвърляне трябва да се прикрепи към флакона с разтворител преди да се прикрепи към флакона с прах, така че да не се губи вакуумът във флакона с праха. Поставете флакона с разтворителя върху гладка повърхност и вкарайте синия край на устройството за прехвърляне във флакона с разтворител, като натискате надолу, докато върхът проникне през центъра на запушалката на флакона с разтворител и устройството щракне на място. Устройството за прехвърляне трябва да е във вертикално положение преди проникване през запушалката.
9. Отстранете пластмасовата опаковка от устройството за прехвърляне и я изхвърлете. Внимавайте да не докосвате освободения край на устройството за прехвърляне.
10. Поставете флакона с праха върху гладка повърхност. Обърнете устройството за прехвърляне и флаконът с разтворителя, съдържащ вода за инжекции, и вкарайте прозрачния край на устройството за прехвърляне във флакона с праха, като натискате надолу, докато върха проникне в гумената запушалка и устройството за прехвърляне щракне на място. Устройството за прехвърляне трябва да е във вертикално положение,

преди да проникне в запушалката на флакона с праха. Вакуумът във флакона с праха ще изсмуче разтворителя. Ако във флакона няма вакуум, не използвайте продукта.

11. Леко завъртете флакона с праха, докато прахът се разтвори. Не разтръсквайте флакона с праха. Уверете се, че всичкият прах е разтворен напълно.
12. Откачете флакона с разтворителя като го завъртите обратно на часовниковата стрелка. Не изваждайте прозрачния край на устройството за прехвърляне от флакона с праха.

Един флакон от приготвения Cinryze съдържа 500 IU човешки C1 инхибитор на естеразата в 5 ml, при което се получава концентрация 100 IU/ml. Пристъпете към процеса на приложение, ако пациентите получават *доза от 500 IU*.

Трябва да бъдат приготвени два флакона Cinryze прах, за да се получи една доза (1 000 IU/10 ml). Затова повторете указанията от 1 до 12 по-горе, като използвате допълнителна опаковка, съдържаща устройство за прехвърляне, за да разтворите втория от двата флакона с прах. Не използвайте устройството за прехвърляне повторно. След разтварянето на двата флакона пристъпете към процеса на приложение за *доза от 1 000 IU*.

Процес на приложение за доза от 500 IU

1. По време на процедурата по приложение трябва да се използва асептична техника.
2. След разтваряне, разтворът на Cinryze е безцветен до светлосин и бистър. Не използвайте продукта, ако разтворът е мътен и с променен цвят.
3. Като използвате стерилна спринцовка от 10 ml за еднократна употреба, изтеглете буталото, за да навлязат приблизително 5 ml въздух в спринцовката.
4. Закрепете спринцовката на върха на прозрачния край на устройството за прехвърляне, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка.
5. Обърнете внимателно флакона и инжектирайте въздух в разтвора и след това бавно изтеглете приготвения Cinryze разтвор в спринцовката.
6. Откачете спринцовката от флакона, като я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка, и я освободите от прозрачния край на устройството за прехвърляне.
7. Преди приложението прегледайте готовия разтвор Cinryze за наличие на видими частици; не използвайте, ако се забелязват частици.
8. Прикрепете набора за венепункция към спринцовката, съдържаща Cinryze разтвор, и инжектирайте интравенозно на пациента. Приложете 500 IU (разтворени в 5 ml вода за инжекции) Cinryze чрез интравенозна инжекция със скорост 1 ml в минута за 5 минути.

Процес на приложение за доза от 1 000 IU

1. По време на процедурата по приложение трябва да се използва асептична техника.
2. След разтваряне разтворът на Cinryze е безцветен до светлосин и бистър. Не използвайте продукта, ако разтворът е мътен и с променен цвят.
3. Като използвате стерилна спринцовка от 10 ml за еднократна употреба, изтеглете буталото, за да навлязат приблизително 5 ml въздух в спринцовката.
4. Закрепете спринцовката на върха на прозрачния край на устройството за прехвърляне, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка.
5. Обърнете внимателно флакона и инжектирайте въздух в разтвора и след това бавно изтеглете приготвения Cinryze разтвор в спринцовката.
6. Откачете спринцовката от флакона, като я завъртите в посока, обратна на часовниковата стрелка, и я освободите от прозрачния край на устройството за прехвърляне.
7. Като използвате същата спринцовка, повторете стъпки 3 до 6 с втори флакон от приготвения Cinryze, за да получите пълната доза от 10 ml.
8. Преди приложението прегледайте готовия разтвор Cinryze за наличие на видими частици; не използвайте, ако се забелязват частици.
9. Прикрепете набора за венепункция към спринцовката, съдържаща Cinryze разтвор, и инжектирайте интравенозно на пациента. Приложете 1 000 IU (разтворени в 10 ml вода за инжекции) Cinryze чрез интравенозна инжекция със скорост 1 ml в минута за 10 минути.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия
medinfoEMEA@takeda.com

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/688/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 юни 2011 г.
Дата на последно подновяване: 26 май 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешителното за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- ### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди пускането на продукта на пазара във всяка държава-членка Притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителния материал с националния компетентен орган.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да гарантира, че всички медицински специалисти, които се очаква да предписват Cinryze, са снабдени с Обучителен пакет.

Обучителният пакет трябва да съдържа следното:

- Кратка характеристика на продукта и Листовка за пациента на Cinryze
- Обучителен материал за медицински специалисти
- Обучителен материал за немедицински лица

Обучителният материал за медицински специалисти трябва да включва информация за следните ключови елементи:

- Има ограничени данни за употребата на този лекарствен продукт при домашно лечение и самостоятелно приложение.
- Отговорност на предписващия лекар е да определи кои пациенти са подходящи за домашно лечение и самостоятелно приложение на Cinryze.
- Отговорност на предписващия лекар е да осигури подходящо обучение на немедицинското лице, което ще прилага лечението в домашни условия, като например на пациента за самостоятелно приложение или на член от семейството. Трябва редовно да се прави преглед на прилагането от пациента/полагащото грижи лице, за да се гарантира поддържането на оптимална практика.
- Обучението, което ще се предостави, трябва да включва следните елементи:
 - o Предупреждение за съхранението
 - o Дози и показания за лечение
 - o Приготвяне на една доза Cinryze (500 IU) чрез разтваряне на един флакон
 - o Приготвяне на една доза Cinryze (1 000 IU) чрез разтваряне на два флакона
 - o Метод на разтваряне на всеки флакон
 - o Техника на интравенозно инжектиране
 - o Метод и скорост на приложение на една доза Cinryze (500 IU)
 - o Метод и скорост на приложение на една доза Cinryze (1 000 IU)

- Инструкция за търсене на спешно лечение от медицински специалисти в случай на неуспех в осъществяването на венозен достъп или при липса на ефикасност
- Указания за справяне с възможни нежелани реакции

Информация за необходимостта да се води дневник, за да се документира всяко получено в домашни условия лечение, който да се носи при всяко посещение. Събраната информация трябва да включва:

- Дата и час на лечението
- Партиден номер и получена доза
- Показание за лечение (остър пристъп или профилактика)
- Отговор на лечението
- Всички нежелани реакции

- Отговорност на предписващия лекар е да се увери, че всички необходими умения са усвоени от немедицинското лице и че Cinryze може да се прилага безопасно и ефикасно в домашни условия.

Обучителният материал за немедицинските лица трябва да включва информация за следните ключови елементи:

- Има ограничени данни за употребата на този лекарствен продукт при домашно лечение и самостоятелно приложение.
- За някои пациенти предписващият лекар може да реши, че Cinryze може да се прилага в домашни условия от немедицинско лице, като например член на семейството или чрез самостоятелно приложение.
- Немедицинските лица трябва да усвоят нужните умения, преди Cinryze да може да се прилага безопасно и ефикасно в домашни условия.
- Предписващият лекар ще предостави обучение по следните елементи:
 - Предупреждение за съхранението
 - Дози и показания за лечение
 - Приготвяне на една доза Cinryze (500 IU) чрез разтваряне на един флакон
 - Приготвяне на една доза Cinryze (1 000 IU) чрез разтваряне на два флакона
 - Метод на разтваряне на всеки флакон
 - Техника на интравенозно инжектиране
 - Метод и скорост на приложение на една доза Cinryze (500 IU)
 - Метод и скорост на приложение на една доза Cinryze (1 000 IU)
 - Инструкция за търсене на спешно лечение от медицински специалисти в случай на неуспех в осъществяването на венозен достъп или при липса на ефикасност
 - Указания за справяне с възможни нежелани реакции
 - Информация за необходимостта да се води дневник, за да се документира всяко получено в домашни условия лечение, който да се носи при всяко посещение. Събраната информация трябва да включва:
 - Дата и час на лечението
 - Партиден номер и получена доза
 - Показание за лечение (остър пристъп или профилактика)
 - Отговор на лечението
 - Всички нежелани реакции
 - Брошура с подробна информация за ключовите елементи на обучението трябва да се пази у дома за допълнителни справки.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Cinryze 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор
човешки C1 инхибитор на естеразата

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

След разтваряне един флакон съдържа 500 IU човешки C1 инхибитор на естеразата на 5 ml, съответстващи на концентрация 100 IU/ml. Два флакона разтворен Cinryze се комбинират за еднократна доза.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Флакон с прах: натриев хлорид, захароза, натриев цитрат, L-валин, L-аланин, L-треонин

Флакон с разтворител: вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

2 флакона с прах
2 флакона с разтворител
2 устройства за прехвърляне с филтър
2 спринцовки от 10 ml за еднократна употреба
2 набора за венепункция
2 защитни подложки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Австрия

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/11/688/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Cinryze

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С CINRYZE

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Cinryze 500 IU прах за инжекционен разтвор
човешки C1 инхибитор на естеразата
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

500 IU

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА С РАЗТВОРИТЕЛ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ/ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Разтворител за Cinryze
Вода за инжекции

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Cinryze 500 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор човешки C1 инхибитор на естеразата (human C1-esterase inhibitor)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Cinryze и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cinryze
3. Как да приемате Cinryze
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cinryze
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Cinryze и за какво се използва

Cinryze съдържа като активно вещество човешкия белтък, наречен „човешки C1 инхибитор на естеразата”.

Човешкият C1 инхибитор на естеразата е естествен белтък, който нормално се открива в кръвта. Ако имате ниско количество човешки C1 инхибитор на естеразата в кръвта или той не функционира правилно, това може да доведе до пристъпи на подуване (наречено ангиоедем). Симптомите могат да включват стомашни болки и подуване на:

- дланите и ходилата
- лицето, клепачите, устните или езика
- гласовата кутия (ларинкса), което може да затрудни дишането
- външните полови органи

При възрастни и деца, Cinryze може да повиши количеството на човешки C1 инхибитор на естеразата а в кръвта и да предотврати (преди медицинска или стоматологична процедура) появата на тези пристъпи на подуване, или да спре пристъпите на подуване, след като те вече са започнали.

При възрастни, юноши и деца (на възраст 6 и повече години) Cinryze може да повиши количеството на човешкия C1 инхибитор на естеразата в кръвта и редовно да предпазва от поява на пристъпи на подуване.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cinryze

Не приемайте Cinryze

- Ако сте алергични към човешки C1 инхибитор на естеразата или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Важно е да уведомите Вашия лекар, ако някога сте имали алергична реакция към която и да е от съставките на Cinryze.

Предупреждения и предпазни мерки

- Преди да започнете лечението с Cinryze е важно да уведомите Вашия лекар, ако имате или сте имали проблеми с кръвосъсирването (тромботични събития). Ще бъдете внимателно проследявани, ако случаят е такъв.
- Ако започнете да страдате от обриви, стягане в гърдите, хрипове или ускорена сърдечна дейност, след като сте приели Cinryze, трябва **незабавно** да уведомите Вашия лекар. Вижте точка 4.
- Когато се произвеждат лекарства от човешка кръв или плазма, се вземат определени мерки, които да предотвратят предаването на инфекции на пациентите. Тук се включват внимателен подбор на донорите на кръв и плазма, за да е сигурно, че се изключват тези с риск от инфекция, и изследване на всяка порция дарена кръв и пуловете плазма за признаци на вируси/инфекции. Производителите на тези продукти включват също стъпки при обработката на кръвта или плазмата, които могат да инактивират или отстранят вирусите. Независимо от тези мерки, когато се прилагат лекарства, приготвени от човешка кръв или плазма, не може да се изключи напълно възможността за предаване на инфекция. Това се отнася също за всички неизвестни или новопоявили се вируси или други видове инфекции.
- Вземите мерки се считат за ефективни за вируси с обвивка като човешкия имунодефицитен вирус (HIV), хепатит В и хепатит С вируси и за вируса с обвивка на хепатит А и парвовирус В19.
- Вашият лекар може да Ви препоръча да обмислите ваксиниране срещу хепатит А и В, ако редовно или многократно приемате продукти с човешки C1 инхибитор на естеразата, които са получени от човешка плазма.
- За да се подобри проследимостта на биологичните медицински продукти, името и номерът на партидата на прилагания продукт трябва да са ясно записани.

Деца

Cinryze не е предназначен за употреба при деца на възраст под 6 години за редовна профилактика на пристъпи на ангиоедем.

Други лекарства и Cinryze

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете Cinryze. Има ограничена информация за безопасността на употребата на Cinryze по време на бременност и кърмене. Вашият лекар ще обсъди с Вас рисковете и ползите от приема на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Cinryze повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Cinryze съдържа натрий

Това лекарство съдържа 11,5 mg натрий (основен компонент на готварската сол) във всеки флакон. Това е равно на 0,5% от препоръчания максимален дневен пример на натрий за възрастен.

3. Как да приемате Cinryze

Вашето лечение ще бъде започнато и проведено под наблюдението на лекар с опит в лекуване на пациенти с наследствен ангиоедем (НАЕ).

Лекар или медицинска сестра ще приготви и ще Ви инжектира Cinryze. Ако Вашият лекар реши, че можете да прилагате сами лекарството, Вашият лекар или медицинска сестра ще обучат Вас или член на Вашето семейство да приготвят и инжектират Cinryze. Вашият лекар редовно ще проверява процеса на приготвянето и приложението с Вас или член на Вашето семейство, или с този, който се грижи за Вас.

Препоръчителната доза Cinryze за възрастни, юноши, деца, хора в старческа възраст или пациенти, страдащи от бъбречни или чернодробни проблеми, е както следва:

Употреба при възрастни и юноши (на възраст 12 и повече години)

Лечение на пристъпи на подуване

- Една доза от 1 000 IU (два флакона) Cinryze трябва да се инжектира при първия признак на пристъп на подуване.
- Втора инжекция от 1 000 IU може да се направи, ако симптомите Ви не се подобрят след 60 минути.
- Ако имате остър пристъп, особено подуване на гласовата кутия (ларинкса), или ако се забави започването на лечението, втората доза от 1 000 IU може да се даде по-рано от 60 минути след първата доза, в зависимост от Вашия клиничен отговор.
- Cinryze трябва да се инжектира интравенозно (във вената).

Редовна профилактика на пристъпи на подуване

- Една доза от 1 000 IU (два флакона) Cinryze трябва да се инжектира през 3 или 4 дни за редовна профилактика на пристъпите на подуване.
- Интервалът на прилагане може да се коригира от Вашия лекар в зависимост от Вашия отговор към Cinryze.
- Cinryze трябва да се инжектира интравенозно (във вената).

Превенция на пристъпите на подуване преди хирургични намеси

- Една доза от 1 000 IU (два флакона) Cinryze трябва да се инжектира до 24 часа преди медицинска, стоматологична или хирургична процедура.
- Cinryze трябва да се инжектира интравенозно (във вената).

Употреба при деца

Лечение на пристъпи на ангиоедем	Препроцедурна превенция на пристъпи на ангиоедем	Редовна профилактика на пристъпи на ангиоедем
<u>2 до 11 години, > 25 kg:</u> Една доза от 1 000 IU (два флакона) Cinryze трябва да се инжектира при първия признак на пристъп на подуване. Втора инжекция от 1 000 IU може да се направи, ако симптомите Ви не се подобрят след 60 минути.	<u>2 до 11 години, > 25 kg:</u> Една доза от 1 000 IU (два флакона) Cinryze трябва да се инжектира до 24 часа преди медицинска, стоматологична или хирургична процедура.	<u>6 до 11 години:</u> Една доза от 500 IU (един флакон) Cinryze трябва да се инжектира през 3 или 4 дни за редовна профилактика на пристъпите на подуване. Интервалът на прилагане може да се коригира от Вашия лекар в зависимост от отговора Ви към Cinryze.
<u>2 до 11 години, 10 – 25 kg:</u> Една доза от 500 IU (един флакон) Cinryze трябва да се инжектира при първия признак на пристъп на подуване. Втора инжекция от 500 IU може да се направи, ако симптомите Ви не се подобрят след 60 минути.	<u>2 до 11 години, 10 – 25 kg:</u> Една доза от 500 IU (един флакон) Cinryze трябва да се инжектира до 24 часа преди медицинска, стоматологична или хирургична процедура.	

Приготвяне и начин на приложение

Cinryze обикновено се инжектира във вена (интравенозно) от Вашия лекар или медицинска сестра. Вие или този, който се грижи за Вас, също можете да приложите Cinryze като инжекция, но само след като сте получили подходящо обучение. Ако сами си инжектирате Cinryze, винаги го използвайте точно както Ви е инструктирал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Ако Вашият лекар реши, че Вие сте подходящи за такова домашно лечение, той ще Ви даде подробни указания. От Вас ще се изисква да водите дневник, за да документирате всяко получено в домашни условия лечение, и да носите дневника при всяко посещение при лекаря. Ще се прави редовен преглед на техниката на инжектиране, използвана от Вас/този, който се грижи за Вас, за да се гарантира, че продължавате да се справяте правилно.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Това може да включва реакции от алергичен тип.

Уведомете Вашия лекар **незабавно**, ако получите някой от следните симптоми след приема на това лекарство. Въпреки че са редки, симптомите могат да бъдат тежки.

Внезапни хрипове, затруднено дишане, подуване на клепачите, лицето или устните, обрив или сърбеж (особено засягащи цялото тяло).

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души): главоболие, гадене.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души): свръхчувствителност, замаяност, повръщане, обрив, сърбеж или зачервяване, обрив или болка на мястото на инжектиране, повишена температура.

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души): висока кръвна захар, кръвен съсирек, болезненост по хода на вена, горещи вълни, кашлица, болка в стомаха, диария, лющене на кожата, отичане на ставите и болка, мускулна болка и дискомфорт в гърдите.

Очаква се нежеланите реакции при децата и юношите да бъдат подобни на тези при възрастните.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Cinryze

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флаконите след "Годен до".

Да се съхранява под 25 °C. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

След разтваряне разтворът Cinryze трябва да се използва незабавно.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Cinryze

Активното вещество е човешки C1 инхибитор на естеразата, произведен от плазма от човешки донори. Всеки флакон с прах съдържа 500 IU човешки C1 инхибитор на естеразата. След разреждане един флакон съдържа 500 IU човешки C1 инхибитор на естеразата на 5 ml, съответстващи на концентрация от 100 IU/ml. Два флакона от приготвения Cinryze съдържат 1 000 IU човешки C1 инхибитор на естеразата на 10 ml, съответстващи на концентрация от 100 IU/ml.

Общото белтъчно съдържание на приготвения разтвор е 15 ± 5 mg/ml.

Една международна единица (International Unit – IU) е еквивалентна на количеството човешки C1 инхибитор на естеразата, налично в 1 ml нормална човешка плазма.

Другите съставки са натриев хлорид, захароза, натриев цитрат, L-валин, L-аланин, L-треонин (вижте точка 2).

Разтворител: вода за инжекции.

Как изглежда Cinryze и какво съдържа опаковката

Прах и разтворител за инжекционен разтвор.

Cinryze е бял прах, който се съдържа във флакон.

След като бъде разтворен във водата за инжекции, разтворът е бистър и безцветен до светлосин.

Всяка опаковка съдържа:

2 флакона с Cinryze 500 IU прах за инжекционен разтвор

2 флакона с вода за инжекции (по 5 ml)

2 устройства за прехвърляне с филтър

2 спринцовки от 10 ml за еднократна употреба

2 набора за венепункция

2 защитни подложки

За прилагане на продукта използвайте само спринцовка, която не съдържа силикон (предоставена в опаковката).

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

1221 Vienna

Австрия

Производител

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

1221 Vienna

Австрия

Shire International Licensing B.V.

Mercuriusplein 11

2132 HA Hoofddorp

Нидерландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB

Tel: +370 521 09 070

medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД

Тел.: +359 2 958 27 36

medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV

Tél/Tel: +32 2 464 06 11

medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος
Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката .

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Разтваряне и приложение на Cinryze

Разтварянето, приложението на продукта и работата с набора за приложение и иглите трябва да се извършват с повишено внимание.

Да се използва или устройството за прехвърляне с филтър, предлагано с Cinryze, или налична на пазара игла с двоен връх.

За прилагане на продукта използвайте само спринцовка, която не съдържа силикон (предоставена в опаковката).

Приготвяне и работа

Cinryze е предназначен за интравенозно приложение (във вената) след разтваряне с вода за инжекции.

Флаконът с Cinryze е само за еднократна употреба.

Разтваряне

За доза от 500 IU: Необходими са един флакон с прах, 1 флакон с разтворител, 1 устройство за прехвърляне с филтър, 1 спринцовка от 10 ml за еднократна употреба, 1 набор за венепункция и 1 защитна подложка. Съхранявайте останалия флакон и устройствата за приложение за следващата доза.

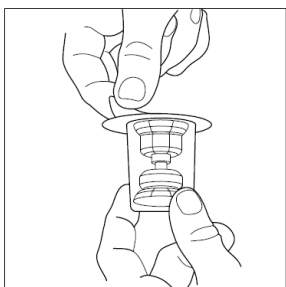
За доза от 1 000 IU: Необходими са два флакона с прах, 2 флакона с разтворител, 2 устройства за прехвърляне с филтър, 1 спринцовка от 10 ml за еднократна употреба, 1 набор за венепункция и 1 защитна подложка.

Всеки флакон с продукт трябва да се разтвори с 5 ml вода за инжекции.

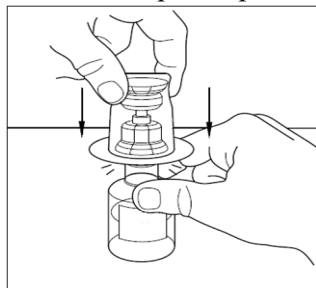
Един флакон от разтворения Cinryze съответства на доза от 500 IU. Следователно за една доза от 500 IU разтворете само един флакон Cinryze.

Два флакона от разтворения Cingyze съответстват на доза от 1 000 IU. Следователно два флакона се комбинират за една доза от 1 000 IU.

1. Работете върху предоставената подложка и измийте ръцете си, преди да извършите следващите процедури.
2. Трябва да се използва асептична техника по време на процедурата по разтваряне.
3. Уверете се, че флаконът с праха и флаконът с разтворителя са със стайна температура (15 °C – 25 °C).
4. Освободете етикета на флакона с праха, като отлепите лилавата лента, указана със стрелката.
5. Отстранете пластмасовите капачки от флаконите с праха и разтворителя.
6. Почистете запушалките с тампон за дезинфекция и ги оставете да изсъхнат преди употреба.
7. Отстранете защитното покритие от върха на опаковката на устройството за прехвърляне. Не изваждайте устройството от опаковката.



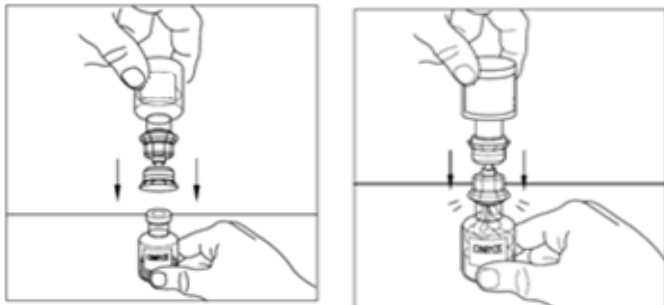
8. **Забележка:** Устройството за прехвърляне трябва да се прикрепя към флакона с разтворител преди да се прикрепя към флакона с прах, така че да не се губи вакуумът във флакона с праха. Поставете флакона с разтворителя върху гладка повърхност и вкарайте синия край на устройството за прехвърляне във флакона с разтворител, като натискате надолу, докато върхът проникне през центъра на запушалката на флакона с разтворител и устройството щракне на място. Устройството за прехвърляне трябва да е във вертикално положение преди проникване през запушалката.



9. Отстранете пластмасовата опаковка от устройството за прехвърляне и я изхвърлете. Внимавайте да не докоснете освободения край на устройството за прехвърляне.



10. Поставете флакона с праха върху гладка повърхност. Обърнете устройството за прехвърляне и флаконът с разтворителя, съдържащ вода за инжекции, и вкарайте прозрачния край на устройството за прехвърляне във флакона с праха, като натискате надолу, докато върха проникне в гумената запушалка и устройството за прехвърляне щракне на място. Устройството за прехвърляне трябва да е във вертикално положение, преди да проникне в запушалката на флакона с праха. Вакуумът във флакона с праха ще изсмуче разтворителя. Ако във флакона няма вакуум, не използвайте продукта.



11. Леко завъртете флакона с праха, докато прахът се разтвори. Не разтръсквайте флакона с праха. Уверете се, че всичкият прах е разтворен напълно.



12. Откачете флакона с разтворителя като го завъртите обратно на часовниковата стрелка. Не изваждайте прозрачния край на устройството за прехвърляне от флакона с праха.



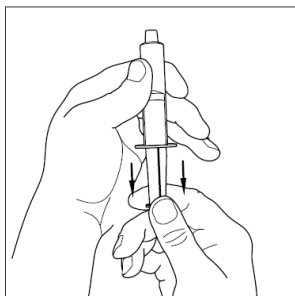
Един флакон от приготвения Cinryze съдържа 500 IU човешки C1 инхибитор на естеразата в 5 ml, при което се получава концентрация 100 IU/ml. Ако пациентите получават доза от 500 IU, пристъпете към процеса на приложение.

Трябва да бъдат приготвени два флакона Cinryze прах, за да се получи една доза (1 000 IU/10 ml). Затова повторете указанията от 1 до 12 по-горе като използвате допълнителна опаковка, съдържаща устройство за прехвърляне, за да разтворите втория от двата флакона с прах. Не използвайте устройството за прехвърляне повторно. След като двата флакона се разтворят, пристъпете към процеса на приложение за доза от 1 000 IU.

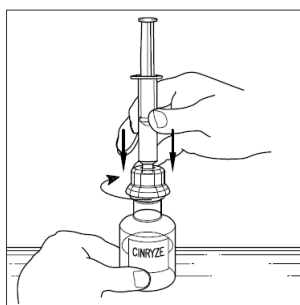
Процес на приложение за доза от 500 IU

1. По време на процедурата по приложение трябва да се използва асептична техника.
2. След разтваряне разтворът на Cinryze е безцветен до светлосин и бистър. Не използвайте продукта, ако разтворът е мътен и с променен цвят.

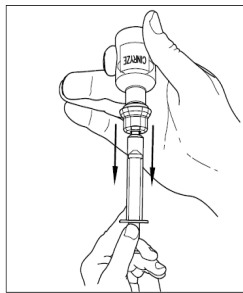
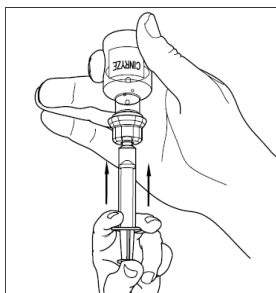
3. Като използвате стерилна спринцовка от 10 ml за еднократна употреба, изтеглете буталото, за да навлязат приблизително 5 ml въздух в спринцовката.



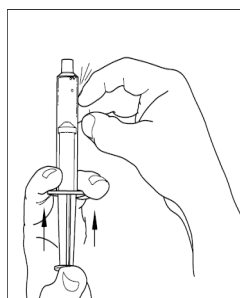
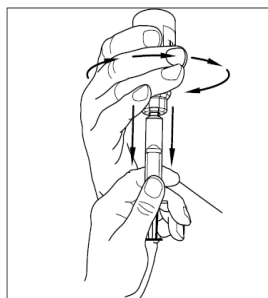
4. Закрепете спринцовката на върха на прозрачния край на устройството за прехвърляне, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка.



5. Обърнете внимателно флакона и инжектирайте въздух в разтвора и след това бавно изтеглете приготвения Cinryze разтвор в спринцовката.



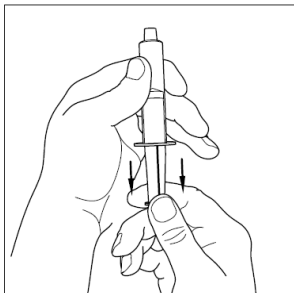
6. Откачете спринцовката от флакона, като я завъртите в посока обратна на часовниковата стрелка, и я освободите от прозрачния край на устройството за прехвърляне.



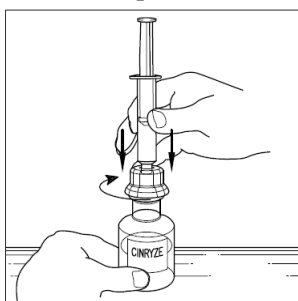
7. Преди приложението прегледайте готовия разтвор Cinryze за наличие на видими частици; не използвайте, ако се забелязват частици.
8. Прикрепете набора за венепункция към спринцовката, съдържаща Cinryze разтвор, и инжектирайте интравенозно (във вената) на пациента. Приложете 500 IU (разтворени в 5 ml вода за инжекции) Cinryze чрез интравенозна инжекция със скорост 1 ml в минута за 5 минути.

Процес на приложение за доза от 1 000 IU

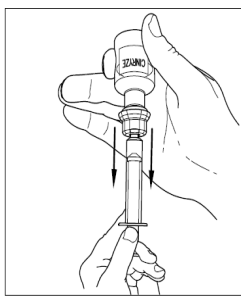
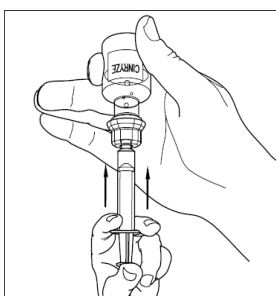
1. По време на процедурата по приложение трябва да се използва асептична техника.
2. След разтваряне разтворът на Cinryze е безцветен до светлосин и бистър. Не използвайте продукта, ако разтворът е мътен и с променен цвят.
3. Като използвате стерилна спринцовка от 10 ml за еднократна употреба, изтеглете буталото, за да навлязат приблизително 5 ml въздух в спринцовката.



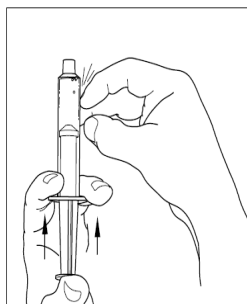
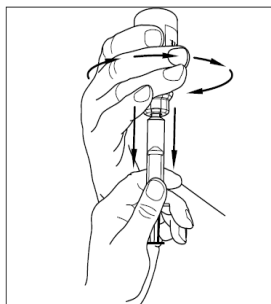
4. Закрепете спринцовката на върха на прозрачния край на устройството за прехвърляне, като я завъртите по посока на часовниковата стрелка.



5. Обърнете внимателно флакона и инжектирайте въздух в разтвора и след това бавно изтеглете приготвения Cinryze разтвор в спринцовката.



6. Откачете спринцовката от флакона, като я завъртите в посока обратна на часовниковата стрелка, и я освободите от прозрачния край на устройството за прехвърляне.



7. Като използвате същата спринцовка, повторете стъпки 3 до 6 с втори флакон от приготвения Cinryze, за да получите пълната доза от 10 ml.
8. Преди приложението прегледайте готовия разтвор Cinryze за наличие на твърди видими частици; не използвайте, ако се забелязват частици.

9. Прикрепете набора за венепункция към спринцовката, съдържаща Cinryze разтвор, и инжектирайте интравенозно (във вената) на пациента. Приложете 1 000 IU (разтворени в 10 ml вода за инжекции) Cinryze чрез интравенозна инжекция (във вената) със скорост 1 ml в минута за 10 минути.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.