

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cinryze 500 IU, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednorázová injekční lahvička s práškem obsahuje Inhibitor C1 – esterasi humanus 500 mezinárodních jednotek (IU) vyrobeného z plazmy lidských dárců.

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička Inhibitor C-1 esterasi humanus 500 IU v 5 ml, což odpovídá koncentraci 100 IU/ml. Jedna IU je ekvivalentní množství Inhibitor C-1 esterasi humanus přítomnému v 1 ml normální lidské plazmy.

Celkový obsah bílkovin v rekonstituovaném roztoku je  $15 \pm 5$  mg/ml.

### Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička přípravku Cinryze obsahuje přibližně 11,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Bílý prášek.

Rozpouštědlo je čirý, bezbarvý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Léčba a prevence atak angioedému před zákrokem u dospělých, dospívajících a dětí (ve věku 2 a více let) s hereditárním angioedémem (HAE).

Rutiní prevence atak angioedému u dospělých, dospívajících a dětí (6 let a více) se závažnými a rekurentními atakami hereditárního angioedému (HAE), kteří netolerují perorální preventivní léčbu nebo je tato léčba dostatečně nechrání, anebo u pacientů, jejichž ataky jsou neadekvátně zvládnuty opakovanou akutní léčbou.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii přípravkem Cinryze je nutno zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi s péčí o pacienty s hereditárním angioedémem (HAE).

## Dávkování

### *Dospělí*

#### Léčba atak angioedému

- 1000 IU přípravku Cinryze při první známce nástupu ataky angioedému.
- Druhou dávku 1000 IU lze podat, jestliže odpověď pacienta po 60 minutách nebyla dostatečná.
- U pacientů, kteří trpí laryngálními atakami, nebo pokud se započetí léčby opozdí, je možné podat druhou dávku dříve než za 60 minut.

#### Rutinní prevence atak angioedému

- Pro rutinní prevenci atak angioedému se doporučuje počáteční dávka 1000 IU přípravku Cinryze každé 3 až 4 dny. Interval dávkování může být nutné upravit podle individuální odpovědi. Další potřebu pravidelné profylaxe přípravkem Cinryze je nutno posuzovat pravidelně.

#### Prevence atak angioedému před zákrokem

- 1000 IU přípravku Cinryze během 24 hodin před lékařským, stomatologickým nebo chirurgickým zákrokem.

### *Pediatrická populace*

#### Dospívající

Pro léčbu, rutinní prevenci a prevenci před zákrokem u dospívajících ve věku 12 až 17 let je dávka stejná jako u dospělých.

#### Děti

Bezpečnost a účinnost přípravku Cinryze u dětí mladších než 2 roky nebyla stanovena. Údaje podporující doporučené dávkování u dětí mladších než 6 let jsou velmi omezené. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2.

<b>Léčba atak angioedému</b>	<b>Prevence atak angioedému před zákrokem</b>	<b>Rutinní prevence atak angioedému</b>
<p><u>2 až 11 let, &gt;25 kg:</u> 1000 IU přípravku Cinryze při prvních známkách vzniku akutní ataky.</p> <p>Druhá dávka 1000 IU se může podat v případě, že pacient nereagoval adekvátně po 60 minutách.</p> <p><u>2 až 11 let, 10-25 kg:</u> 500 IU přípravku Cinryze při první známce vzniku akutní ataky.</p> <p>Druhá dávka 500 IU se může podat v případě, že pacient nereagoval adekvátně po 60 minutách.</p>	<p><u>2 až 11 let, &gt;25 kg:</u> 1000 IU přípravku Cinryze během 24 hodin před interním, zubním nebo chirurgickým zákrokem.</p> <p><u>2 až 11 let, 10-25 kg:</u> 500 IU přípravku Cinryze během 24 hodin před interním, zubním nebo chirurgickým zákrokem.</p>	<p><u>6 až 11 let:</u> 500 IU přípravku Cinryze každé 3 až 4 dny je doporučená počáteční dávka pro rutinní prevenci proti atakám angioedému. Dávkovací interval a dávku může být nutné upravit dle individuální odpovědi. Trvajícím potřebou pro pravidelnou profylaxi přípravkem Cinryze by se měla pravidelně kontrolovat.</p>

### *Starší pacienti*

Žádné zvláštní výzkumy nebyly provedeny. Pro léčbu, rutinní prevenci a prevenci před zákrokem u starších pacientů ve věku 65 let nebo starších je dávka stejná jako u dospělých.

## *Porucha funkce ledvin nebo jater*

Žádné zvláštní výzkumy nebyly provedeny. Pro léčbu, rutinní prevenci a prevenci před zákrokem u pacientů s poruchou ledvin nebo jater je dávka stejná jako u dospělých.

### Způsob podání

Pouze intravenózní podání.

Rekonstituovaný přípravek se podává intravenózní injekcí rychlostí 1 ml za minutu. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Trombotické příhody

Trombotické příhody byly hlášeny u novorozenců a kojenců, kteří podstoupili srdeční bypass a při tom dostávali neschválené (off-label) vysoké dávky jiného přípravku C1 antiestery (až 500 jednotek<sup>(\*)</sup>/kg) k prevenci syndromu zvýšené propustnosti kapilár (capillary leak syndrome). Podle studie na zvířatech existuje při dávkách vyšších než 200 jednotek<sup>(\*)</sup>/kg potenciální trombogenní práh. Pacienty se známými rizikovými faktory pro trombotické příhody (včetně zavedeného katetru) je třeba pozorně sledovat.

*(\*) [Historicky přiřazené hodnoty účinnosti byly vztaženy k vnitřnímu standardu, přičemž 1 jednotka (U) je ekvivalentní průměrnému množství lidského inhibitoru C1-estery (Inhibitor C1 – esterasi humanus) přítomnému v 1 ml normální lidské plazmy.] Nyní byl zaveden mezinárodní referenční standard, kde IU je také definována jako množství lidského inhibitoru C1-estery (Inhibitor C1 – esterasi humanus) přítomného v 1 ml normální lidské plazmy.*

#### Přenosná agens

Standardní opatření k prevenci infekcí, které jsou následkem použití léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy, zahrnují výběr dárců, vyšetření jednotlivých odebraných dávek a poolů plazmy na specifické markery infekce a zařazení účinných výrobních kroků, kterými dojde k inaktivaci/odstranění virů. Přesto nelze při podávání léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučit možnost přenosu infekčních agens. Totéž platí pro neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření se považují za účinná na obalené viry, např. HIV, HBV a HCV, a neobalené viry HAV a parvovirus B19.

U pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají přípravek C1 antiestery odvozený z lidské plazmy, je třeba zvážit vhodnou vakcinaci (hepatitida A a B).

#### Hypersenzitivita

Podobně jako u všech biologických přípravků se mohou objevit hypersenzitivní reakce. Hypersenzitivní reakce mohou mít příznaky podobné atakám angioedému. Pacienty je nutné informovat, že časně známky hypersenzitivních reakcí zahrnují vyrážku, generalizovanou kopřivku, pocit tísně na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi. Jestliže se tyto příznaky objeví po podání, musí

upozornit svého lékaře. V případě anafylaktických reakcí nebo šoku je třeba zajistit okamžitou lékařskou péči.

#### Domácí léčba a samopodání

Existují omezené údaje o použití tohoto léčivého přípravku v domácí péči nebo při samopodání. Možná rizika spojená s domácí léčbou se vztahují k podání jako takovému, stejně jako ke zvládnutí nežádoucích účinků, zejména hypersenzitivity. Rozhodnutí o využití domácí léčby by měl u každého pacienta individuálně učinit ošetřující lékař, který musí zajistit vhodnou instruktáž a v určitých intervalech překontrolovat techniku podávání.

#### Pediatrická populace

Trombotické příhody byly hlášeny u novorozenců a kojenců, kteří podstoupili srdeční bypass a při tom dostávali neschválené (off-label) vysoké dávky jiného přípravku C1 antiestery (až 500 jednotek<sup>(\*)</sup>/kg) k prevenci syndromu zvýšené propustnosti kapilár (capillary leak syndrome).

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 11,5 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje z omezeného množství exponovaných těhotenství neindikují žádné nežádoucí účinky C1 antiestery na těhotenství ani na zdraví plodu/novorozeného dítěte. Doposud nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje. V reprodukčních studiích na potkanech nebyly pozorovány žádné účinky léčby na matku ani embryo/plod při hladinách dávek až 28krát převyšujících doporučenou dávku pro člověka (1000 IU) založenou na průměrné tělesné hmotnosti dospělého 70 kg. Možné riziko pro člověka není známo.

Proto je možné podávat přípravek Cinryze těhotným ženám pouze při zcela zřejmé indikaci.

#### Kojení

Není známo, zda se C1 antiestera vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Cinryze.

#### Fertilita

Žádné specifické studie fertility, časného embryonálního a postnánálního vývoje ani studie karcinogenity nebyly provedeny (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Podle v současnosti dostupných klinických údajů má přípravek Cinryze malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Velmi častými nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích po infuzi přípravku Cinryze byly bolest hlavy a pocit na zvracení.

### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence výskytu nežádoucích účinků byly stanoveny ze 2 pivotních placebem kontrolovaných a 2 otevřených studií s 251 pacienty. K přiřazení kategorií frekvence byly použity pouze frekvence vycházející z výskytu hlášeného v klinických hodnoceních.

Nežádoucí účinky při léčbě přípravkem Cinryze jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a absolutní frekvence v tabulce 1. V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence se definují jako velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ) a velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a ve zprávách po uvedení na trh**

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
Cévní poruchy	Méně časté	Žilní trombóza, flebitida, pálení v žíle, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Zvracení
	Méně časté	Průjem, bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka, erytém, pruritus
	Méně časté	Kontaktní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Otoky kloubů, artralgie, myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Vyrážka/erytém v místě vpichu, bolest v místě infuze, pyrexie
	Méně časté	Hrudní diskomfort

### Popis vybraných nežádoucích účinků

Mezi hlášeními případů žilní trombózy byla nejčastějším zásadním rizikovým faktorem přítomnost zavedeného katetru.

Lokální reakce v místě aplikace byly méně časté. V klinických studiích se lokální reakce (popsané jako bolestivost, modřiny nebo vyrážka v místě vpichu injekce/katetru, pálení v žíle nebo flebitida) objevily v souvislosti s přibližně 0,2 % infuzí.

## Pediatrická populace

V klinických studiích bylo zahrnuto a vystaveno účinkům více než 2500 infuzí přípravku Cinryze 61 specifických pediatrických subjektů (2–5 let, n=3; 6–11 let, n=32; 12–17 let, n=26). U těchto dětí byly v souvislosti s přípravkem Cinryze zaznamenány pouze tyto nežádoucí účinky: bolest hlavy, nauzea, pyrexie a erytém v místě infuze. Žádný z těchto nežádoucích účinků nebyl závažný a žádný nevedl k vysazení léčivého přípravku.

Celkově je bezpečnost a snášenlivost přípravku Cinryze u dětí, dospívajících a dospělých podobná. Bezpečnost s ohledem na přenosná agens viz bod 4.4.

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

## **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

# **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léky používané při hereditárním angioedému, C1 inhibitor získaný z plazmy, ATC kód: B06AC01.

### Mechanismus účinku

C1 antiesterasa je protein z nadrodiny inhibitorů serinových proteáz, též serpinů. Hlavní funkcí serpinů je regulace aktivity serinových proteáz. C1 antiesterasa je glykoprotein s jedním řetězcem, který se nachází v plazmě. V maturovaném stavu je tvořen 478 aminokyselinami o zdánlivé molekulové hmotnosti 105 kD.

C1 antiesterasa inhibuje komplementový systém vazbou C1r a C1s, dvou aktivních podjednotek enzymu první komponenty klasické dráhy komplementového systému (C1), stejně jako serinové proteázy asociované s lektínem vázajícím manózu v lektinové dráze. Primárním substrátem aktivovaného enzymu C1 je C4; není-li C1 inhibován, dojde ke snížení hladin C4. C1 je nejdůležitějším inhibítorem kontaktní aktivace a reguluje kontaktní systém a vlastní koagulační kaskádu vazbou na kalikrein a faktor XIIa a jejich inaktivací. Jelikož jsou tyto cesty součástí kaskád amplifikace enzymu, bez C1 antiesterasy může vést spontánní nebo spouštěčem indukovaná aktivace těchto cest k nezadržitelné aktivaci a otokům.

### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích vedlo intravenózní podání přípravku Cinryze k významnému zvýšení systémových hladin antigenní a funkční C1 antiesterasy do 1 hodiny po podání. Podání C1 antiesterasy zvyšuje sérové hladiny C1 antiesterasy a dočasně obnovuje přirozenou regulaci kontaktního, komplementového a fibrinolytického systému, čímž kontroluje otékání a náchylnost k otékání.

Nízké hladiny sérového C4 často korelují s atakami HAE. Léčba přípravkem Cinryze vedla ke zvýšení hladin C4 za 12 hodin. Existuje statisticky významný ( $p = 0,0017$ ) rozdíl ve změnách průměrných

hodnot oproti výchozím hodnotám mezi léčenými skupinami za 12 hodin, což dokazuje spojení léčby přípravkem Cinryze se zvýšením aktivity C4 (Cinryze + 2,9 mg/dl oproti placebo + 0,1 mg/dl).

### Klinická účinnost a bezpečnost

Údaje ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií (LEVP 2005-1/A a LEVP 2005-1/B), údaje ze dvou otevřených studií (LEVP 2006-1 a LEVP 2006-4) a 2 pediatrických klinických studií (0624-203 a 0624-301) prokázaly účinnost přípravku Cinryze při léčbě a prevenci atak angioedému u pacientů s HAE.

#### *Přípravek Cinryze při léčbě atak HAE*

Ve studii LEVP 2005-1/A bylo použito randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované schéma paralelních skupin; bylo randomizováno 71 pacientů s akutními atakami HAE (36 přípravků Cinryze, 35 placebo). Studie prokázala, že léčba přípravkem Cinryze do 4 hodin od vzniku ataky HAE vedla k více než dvojnásobnému zkrácení doby do začátku jednoznačné úlevy charakterizujícího příznaku ataky HAE ve srovnání s placebem (medián 2 hodiny u přípravku Cinryze oproti > 4 hodinám u placebo,  $p = 0,048$ ). Léčba přípravkem Cinryze také vedla k více než dvojnásobnému zkrácení doby do úplné rezoluce ataky HAE ve srovnání s placebem (medián 12,3 hodiny oproti 31,6 hodinám,  $p = 0,001$ ). Podíl pacientů se začátkem jednoznačné úlevy charakterizujícího příznaku do 4 hodin po podání dávky byl 60 % u přípravku Cinryze a 42 % u placebo ( $p = 0,062$ ). Žádný z 15 pacientů léčených otevřeně přípravkem Cinryze pro laryngální ataky HAE nevyžadoval intubaci.

V otevřené studii LEVP 2006-1 bylo u 101 pacientů léčeno celkem 609 akutních atak HAE (medián 3 ataky na pacienta; rozmezí 1–57). Do 4 hodin po podání dávky přípravku Cinryze bylo dosaženo jednoznačné úlevy charakterizujícího příznaku u 87 % atak. U 95 % atak byla pozorována klinická úleva a/nebo pacienti byli propuštěni domů do 4 hodin. U pacientů s > 1 atakou byl podíl atak odpovídajících do 4 hodin od podání dávky přípravku Cinryze a doba do odpovědi srovnatelné bez ohledu na počet léčených atak. Žádný ze 84 samostatných laryngálních atak HAE nevyžadoval po léčbě přípravkem Cinryze intubaci.

#### *Přípravek Cinryze při rutinní prevenci atak HAE*

Ve studii LEVP 2005-1/B bylo použito randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované schéma se zkříženým uspořádáním; 22 pacientů bylo hodnotitelných z hlediska účinnosti (randomizováno a léčeno v obou zkřížených obdobích). Studie prokázala, že profylaxe přípravkem Cinryze vedla k více než dvojnásobnému snížení počtu atak HAE ve srovnání s placebem (průměr 6,3 atak u přípravku Cinryze oproti 12,8 atak u placebo,  $p < 0,0001$ ). Ataky angioedému byly také méně závažné v průběhu profylaktické léčby přípravkem Cinryze ve srovnání s placebem (průměrné skóre závažnosti 1,3 oproti 1,9 nebo 32% redukce,  $p = 0,0008$ ) a trvaly kratší dobu (průměr 2,1 dne oproti 3,4 dnům nebo 38% redukce,  $p = 0,0004$ ). Celkový počet dnů s otokem v průběhu profylaktické léčby přípravkem Cinryze byl nižší ve srovnání s placebem (průměr 10,1 dne oproti 29,6 dnům nebo 66% snížení,  $p < 0,0001$ ). Kromě toho bylo na léčbu atak HAE zapotřebí méně infuzí otevřeného přípravku Cinryze v průběhu léčby přípravkem Cinryze ve srovnání s placebem (průměr 4,7 infuze oproti 15,4 infuzím nebo 70% snížení,  $p < 0,0001$ ).

V otevřené studii LEVP 2006-4 dostávalo 146 pacientů přípravek Cinryze jako profylaxi HAE v obdobích o délce od 8 dnů do přibližně 32 měsíců (medián 8 měsíců). Před zařazením hlásili pacienti střední měsíční míru výskytu atak 3,0 (rozmezí 0,08–28,0). V průběhu profylaktické léčby přípravkem Cinryze byla tato míra výskytu 0,21 (rozmezí 0–4,56) a 86 % pacientů zaznamenalo v průměru  $\leq 1$  ataku za měsíc. U pacientů, kteří profylakticky dostávali přípravek Cinryze alespoň 1 rok, zůstala měsíční míra výskytu na pacienta stále nízká (0,34 ataky za měsíc) ve vztahu k míře výskytu před studií.



### *Přípravek Cinryze při prevenci atak HAE před zákrokem*

Otevřený přípravek Cinryze byl podán v průběhu 24 hodin celkem před 91 lékařskými, zubařskými nebo chirurgickými zákroky v klinickém programu (40 zákroků u dětí a 51 zákroků u dospělých). U 98 % zákroků nebyly hlášeny žádné ataky HAE v průběhu 72 hodin po dávce přípravku Cinryze.

### Pediatrická populace (věková skupina 6–11 let)

#### *Přípravek Cinryze při léčbě atak HAE*

Studie LEVP 2006-1: Dvacet dva pediatrických pacientů bylo léčeno pro 121 akutních atak HAE. Podíl atak HAE, u nichž se dosáhlo jednoznačné úlevy charakterizujícího příznaku do 4 hodin od léčby přípravkem Cinryze byl srovnatelný u 22 dětí zařazených do studie (věkové rozmezí 2–17) a dospělých s 89 %, resp. 86 % atak, při nichž se dosáhlo úlevy.

Studie 0624-203: Devět subjektů (průměrný věk: 6 - 11) bylo zařazeno a dostaly jednu dávku přípravku Cinryze: 3 subjekty (10 - 25 kg) dostaly 500 jednotek<sup>(\*)</sup>; 3 subjekty (>25 kg) 1000 jednotek<sup>(\*)</sup> a 3 subjekty (>25 kg) 1500 jednotek<sup>(\*)</sup>. Všechny 9 (100%) subjektů dosáhlo začátku jednoznačné úlevy charakterizujícího příznaku během 4 hodin po zahájení léčby přípravkem Cinryze. Medián intervalu byl 0,5 hodiny (průměr: 0,25-2,5 hodin): 1,25, 0,25 a 0,5 hodin ve skupinách s 500 jednotkami<sup>(\*)</sup>, 1000 jednotkami<sup>(\*)</sup> resp. 1500 jednotkami<sup>(\*)</sup> přípravku Cinryze. Medián intervalu pro kompletní ústup ataky HAE pro 9 subjektů byl 13,6 hodin (rozsah: 1,6-102,3 hodin).

#### *Přípravek Cinryze při prevenci atak HAE*

Studie LEVP 2006-4: Před zařazením do studie hlásilo 23 dětí (věkové rozmezí 3–17 let) střední měsíční míru výskytu atak HAE 3,0 (rozmezí 0,5–28,0). V průběhu studie, kdy byly děti profylakticky léčeny přípravkem Cinryze (1000 jednotek<sup>(\*)</sup> každé 3 až 7 dnů, s výjimkou 3 letého dítěte, které dostávalo 500 jednotek<sup>(\*)</sup> každé 3 až 7 dnů), byla zaznamenána u dětí v různých věkových podskupinách střední měsíční míra výskytu atak HAE 0,4 (rozmezí 0–3,4) a 87 % dětí byla hlášena v průměru ≤ 1 ataka za měsíc. Tyto výsledky byly srovnatelné s výsledky získanými u dospělých.

Studie 0624-301: Šest pediatrických pacientů (6 až 11 let věku) bylo zařazeno a randomizováno pro podávání dvakrát týdně po dobu 12 týdnů ve 2 léčebných sekvencích (500/1000 jednotek<sup>(\*)</sup> nebo 1000/500 jednotek<sup>(\*)</sup>) přípravku Cinryze. Obě dávky vedly v podobnou redukci frekvence atak a ukázaly klinický přínos týkající se závažnosti, trvání a požadavku na akutní léčbu atak.

### Pediatrická populace (věková skupina < 6 let)

Pro 3 subjekty mladší než 6 let bylo podávání přípravku Cinryze (500 jednotek<sup>(\*)</sup> nebo 1000 jednotek<sup>(\*)</sup>) spojeno se zvýšením hladin C1 INH a klinické účinnosti při akutní léčbě a prevenci atak. Celkové podání přípravku Cinryze bylo dobře tolerováno.

Ve všech studiích vedlo podávání přípravku Cinryze ke zvýšení hladin antigenní a funkční C1 antiesterasy po infuzi ve srovnání s hodnotami před infuzí u dětí a dospělých.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

U pacientů s nesymptomatickým HAE byla provedena randomizovaná, otevřená farmakokinetická studie paralelních skupin s přípravkem Cinryze. Pacienti dostali buď jednorázovou intravenózní dávku 1000 jednotek<sup>(\*)</sup> nebo 1000jednotkovou<sup>(\*)</sup> dávku, po níž následovala za 60 minut další dávka 1000 jednotek<sup>(\*)</sup>. Průměrné farmakokinetické parametry funkční C1 antiesterasy, které byly získány z údajů o koncentraci korigovaných vzhledem k výchozí hodnotě, jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2. Průměrné farmakokinetické parametry funkční C1 antiestery po podání přípravku Cinryze**

<b>Parametry</b>	<b>Jednotlivá dávka (1000 jednotek*)</b>	<b>Dvojitá dávka (dávka 1000 jednotek (U) následovaná po 60 minutách druhou 1000jednotkovou dávkou)</b>
C <sub>výchozí</sub> (U/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C <sub>max</sub> (U/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C <sub>max</sub> korigovaná vzhledem k výchozí hodnotě (U/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t <sub>max</sub> (hod) [medián (rozmezí)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC <sub>(0-t)</sub> (U*hod/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
AUC <sub>(0-t)</sub> korigovaná vzhledem k výchozí hodnotě (U*hod/ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
Clearance CL (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Poločas eliminace (hod)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n = počet hodnocených subjektů.

\* Historicky přiřazené hodnoty účinnosti jsou vyjádřeny v jednotkách (U) vztažených k vnitřnímu standardu.

Po intravenózním podání jednotlivé dávky přípravku Cinryze pacientům s HAE se v průběhu 1 až 2 hodin sérová koncentrace funkční C1 antiestery zdvojnásobila. Maximální koncentrace v séru (C<sub>max</sub>) a plocha pod křivkou závislosti sérové koncentrace na čase (AUC) se zvyšovala od jednotlivé k dvojitě dávkě, přestože zvýšení nebylo úměrné dávkě. Průměrný poločas eliminace funkční C1 antiestery po podání přípravku Cinryze byl 56 hodin u jednotlivé dávky a 62 hodin u dvojitě dávkě.

Jelikož je C1 antiestera endogenní protein lidské plazmy, nepodléhá metabolizaci izoenzymy cytochromu P450, exkreci ani farmakokinetickým mezileukovým interakcím, které vykazují mnohé sloučeniny o nízké molekulární hmotnosti. Očekávaným výsledkem metabolismu glykoproteinu je jeho degradace na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny. Vzhledem k tomu se neočekává, že by farmakokinetika a exkrece přípravku Cinryze byly narušeny ledvinovou nebo jaterní poruchou.

### Pediatrická populace

Aktivita funkční C1 antiestery byla měřena u dětí ve dvou otevřených studiích (viz bod 5.1). Průměrné zvýšení aktivity funkční C1 antiestery oproti výchozí hodnotě měřené 1 hodinu po podání dávky u dětí ve věku 2 až < 18 let bylo v rozmezí od 20 % do 88 % ve studii LEVP 2006-1 (léčba) a od 22 % do 46 % ve studii LEVP 2006-4 (prevence) ve srovnání s 21 % až 66 %, resp. 25 % až 32 % u dospělých. Dvě další studie hodnotily plasmatické hladiny u dětí (6 – 11 let).

Ve studii 0624-203 byl plasmatický antigen C1 INH a funkční aktivita C1 INH u 9 pacientů dosažen po jedné i.v. dávkě 500 jednotek(\*), 1000 jednotek(\*) nebo 1500 jednotek(\*) přípravku Cinryze na základě tělesné hmotnosti (viz bod 5.1). Bylo prokázáno zvýšení hladin antigenu C1 INH a funkční aktivity C1 INH nad výchozí hodnoty po 1 hodině a 24 hodinách po dávkě.

Ve studii 0624-301 byl měřen plasmatický antigen C1 INH a funkční aktivita C1 INH u 6 pacientů před dávkou a 1 hodinu po i.v. podání dvou dávek přípravku Cinryze (500 jednotek(\*) a 1000 jednotek(\*) každé 3 nebo 4 dny po dobu 12 týdnů. Obě dávky přípravku Cinryze vedly k relevantním plasmatickým hladinám C1 INH a funkční aktivitou C1 INH.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií obecné toxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Žádné studie genotoxicity nebyly provedeny, protože je

nepravděpodobné, že by účinná látka přímo působila na DNA nebo na jiný chromozomální materiál. Žádné studie fertility, časného embryonálního a postnatálního vývoje ani studie karcinogenity nebyly provedeny, protože se předpokládá, že chronické podávání zvířatům by bylo spojeno s vývojem neutralizujících protilátek proti lidskému proteinu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Prášek:

Chlorid sodný  
Sacharosa  
Natrium-citrát  
Valin  
Alanin  
Threonin

#### Rozpouštědlo:

Voda pro injekci

### **6.2 Inkompatibility**

K podání přípravku použijte pouze stříkačku bez silikonu (dodávanou v balení).

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky.

Po rekonstituci by měl být přípravek použit okamžitě. Chemická a fyzikální stabilita přípravku připraveného k použití však byla prokázána po dobu 3 hodin při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C).

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

500 IU C1 antiestery v injekční lahvičce z bezbarvého skla (třídy I) uzavřené pryžovou zátkou (typu I) a hliníkovým uzávěrem s plastovým odlamovacím víčkem (flip-off).

5 ml vody pro injekci v injekční lahvičce z bezbarvého skla (třídy I) uzavřené pryžovou zátkou (typu I) a hliníkovým uzávěrem s plastovým odlamovacím víčkem.

Jedno balení obsahuje:

dvě injekční lahvičky s práškem,  
dvě injekční lahvičky s rozpouštědlem,  
2 přepouštěcí filtry, 2 jednorázové 10ml injekční stříkačky, 2 soupravy pro venepunkci a 2 ochranné podložky.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jedna souprava obsahuje materiál pro jednu dávku 1000 IU nebo dvě dávky 500 IU.

### Rekonstituce a podávání přípravku Cinryze

Rekonstituce, podávání přípravku a zacházení se soupravou pro podání a jehlami se musí provádět opatrně.

Použijte buď přepouštěcí filtr dodávaný společně s přípravkem Cinryze, nebo komerčně dostupnou dvojitou jehlu.

### Příprava a zacházení

Přípravek Cinryze je určen pro intravenózní podání po rekonstituci vodou pro injekci. Injekční lahvička přípravku Cinryze je pouze na jednorázové použití.

### Rekonstituce

Jedna injekční lahvička s práškem, 1 injekční lahvička s rozpouštědlem, 1 přepouštěcí filtr, 1 jednorázová 10 ml injekční stříkačka, 1 souprava na venepunkci a 1 ochranná podložka jsou nutné pro přípravu 500 IU.

Dvě injekční lahvičky s práškem, 2 injekční lahvičky s rozpouštědlem, 2 přepouštěcí filtry, 1 jednorázová 10 ml injekční stříkačka, 1 souprava na venepunkci a 1 ochranná podložka jsou nutné pro přípravu 1000 IU.

Jedna injekční lahvička s přípravkem se rekonstruuje v 5 ml vody pro injekci.

Jedna injekční lahvička rekonstituovaného přípravku Cinryze odpovídá dávce 500 IU.

Dvě injekční lahvičky rekonstituovaného přípravku Cinryze odpovídají dávce 1000 IU. Proto se pro jednu dávku 1000 IU spojí dvě injekční lahvičky.

1. Pracujte na dodané podložce a před provedením následujících kroků si umyjte ruce.
2. Při rekonstituci je potřeba pracovat asepticky.
3. Zajistěte, aby injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s rozpouštědlem měly pokojovou teplotu (15 °C – 25 °C).
4. Uvolněte štítek injekční lahvičky s práškem odtržením perforovaného proužku označeného otočeným trojúhelníkem.
5. Odstraňte plastová víčka z injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem.
6. Zátky otřete desinfekčním tamponem a před použitím je nechte oschnout.
7. Odstraňte ochranný kryt z krabičky přepouštěcího filtru. Nevynávejte filtr z krabičky.
8. Poznámka: přepouštěcí filtr musí být nejdříve připojen k injekční lahvičce s rozpouštědlem před připojením k injekční lahvičce s práškem, aby se zamezilo porušení vakua uvnitř injekční lahvičky s práškem. Umístěte injekční lahvičku s rozpouštědlem na rovný povrch a vsuňte modrý konec přepouštěcího filtru do injekční lahvičky s rozpouštědlem tak, že budete tlačit hrotem do středu zátky injekční lahvičky s rozpouštědlem, dokud hrot nepronikne dovnitř a filtr nezapadne na své místo. Přepouštěcí filtr musí být před proděravěním zátkového uzávěru ve vertikální poloze.
9. Odstraňte plastovou krabičku z přepouštěcího filtru a vyhoďte ji. Dávejte pozor, abyste se nedotkli nechráněného konce přepouštěcího filtru.
10. Umístěte injekční lahvičku s práškem na rovný povrch. Převraťte přepouštěcí filtr a injekční lahvičku s rozpouštědlem obsahující vodu pro injekci a vsuňte průhledný konec přepouštěcího filtru do injekční lahvičky s práškem tak, že budete tlačit hrotem do pryžové zátky, dokud hrot nepronikne dovnitř a filtr nezapadne na své místo. Přepouštěcí filtr musí být před proděravěním zátkového uzávěru injekční lahvičky s práškem ve vertikální poloze. Vakuum v injekční

lahvičky s práškem nasaje rozpouštědlo. Není-li v injekční lahvičce vakuum, přípravek nepoužívejte.

11. Zlehka míchejte injekční lahvičkou s práškem, dokud se všechen prášek nerozpustí. Netřepte injekční lahvičkou s práškem. Ujistěte se, že všechen prášek je zcela rozpuštěný.
12. Odpojte injekční lahvičku s rozpouštědlem tak, že jí otočíte proti směru hodinových ručiček. Nevýjímajte průhledný konec přepouštěcího filtru z injekční lahvičky s práškem.

Jedna injekční lahvička rekonstituovaného přípravku Cinryze obsahuje 500 IU C1 antiestery v 5 ml, z čehož vyplývá koncentrace 100 IU/ml. Pokračujte v podávání, pokud pacienti dostávají *dávku 500 IU*.

Musí se rekonstituovat dvě injekční lahvičky přípravku Cinryze, aby vznikla jedna dávka (1000 IU/10 ml). Proto zopakujte pokyny 1 až 12 uvedené výše s použitím další krabičky obsahující přepouštěcí filtr k rekonstrukci druhé ze dvou injekčních lahviček s práškem. Nepoužívejte přepouštěcí filtr opakovaně. Jakmile se dvě injekční lahvičky rekonstruují, pokračujte v podávání pro dávku 1000 IU.

#### Postup podávání pro dávku 500 IU

1. Při podávání je potřeba pracovat asepticky.
2. Po rekonstrukci je roztok přípravku Cinryze bezbarvý až slabě namodralý a čirý. Nepoužívejte přípravek, jestliže je roztok zakalený nebo jinak zbarvený.
3. Do sterilní 10 ml injekční stříkačky na jedno použití natáhněte potáhnutím pístu přibližně 5 ml vzduchu.
4. Připojte stříkačku na vrchní část průhledného konce přepouštěcího filtru otočením po směru hodinových ručiček.
5. Pozvolna převraťte injekční lahvičku a vstříkněte vzduch do roztoku, a potom pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok přípravku Cinryze do stříkačky.
6. Odpojte stříkačku od injekční lahvičky tak, že jí pootočíte proti směru hodinových ručiček a uvolníte z průhledného konce přepouštěcího prostředku.
7. Před podáním zkontrolujte, zda v rekonstituovaném roztoku přípravku Cinryze nejsou přítomny částice; nepoužívejte, pokud vidíte částice.
8. Připojte ke stříkačce obsahující roztok přípravku Cinryze soupravu pro venepunkci a aplikujte intravenózně pacientovi. Podejte 500 IU (rekonstituovaných v 5 ml vody pro injekci) přípravku Cinryze intravenózní injekcí rychlostí 1 ml za minutu v průběhu 5 minut.

#### Postup podávání pro dávku 1000 IU

1. Při podávání je potřeba pracovat asepticky.
2. Po rekonstrukci je roztok přípravku Cinryze bezbarvý až slabě namodralý a čirý. Nepoužívejte přípravek, jestliže je roztok zakalený nebo jinak zbarvený.
3. Do sterilní 10 ml injekční stříkačky na jedno použití natáhněte potáhnutím pístu přibližně 5 ml vzduchu.
4. Připojte stříkačku na vrchní část průhledného konce přepouštěcího filtru otočením po směru hodinových ručiček.
5. Pozvolna převraťte injekční lahvičku a vstříkněte vzduch do roztoku, a potom pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok přípravku Cinryze do stříkačky.
6. Odpojte stříkačku od injekční lahvičky tak, že jí pootočíte proti směru hodinových ručiček a uvolníte z průhledného konce přepouštěcího filtru.
7. Použijte stejnou stříkačku a s druhou injekční lahvičkou rekonstituovaného přípravku Cinryze zopakujte kroky 3 až 6, aby vznikla jedna celá 10 ml dávka.
8. Před podáním zkontrolujte, zda v rekonstituovaném roztoku přípravku Cinryze nejsou přítomny částice; nepoužívejte, pokud vidíte částice.
9. Připojte ke stříkačce obsahující roztok přípravku Cinryze soupravu pro venepunkci a vstříkněte intravenózně pacientovi. Podejte 1000 IU (rekonstituovaných v 10 ml vody pro injekci) přípravku Cinryze intravenózní injekcí rychlostí 1 ml za minutu v průběhu 10 minut.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/11/688/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. června 2011  
Datum posledního prodloužení registrace: 26. května 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY /  
BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY / BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

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

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Rakousko

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

- **Úřední propouštění šarží**

Podle článku 114 směrnice 2001/83/ES bude úřední propouštění šarží provádět některá státní laboratoř nebo laboratoř k tomuto účelu určená.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.



## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

### **• Další opatření k minimalizaci rizik**

Před uvedením přípravku do každého členského státu musí držitel rozhodnutí o registraci odsouhlasit obsah a formu informačního materiálu s národním kompetentním orgánem.

Držitel rozhodnutí o registraci musí zajistit, aby všichni lékaři, u kterých se předpokládá, že budou předepisovat přípravek Cinryze, obdrželi informační balíček.

Informační balíček musí obsahovat následující položky:

Souhrn údajů o přípravku a příbalovou informaci pro pacienty k přípravku Cinryze

Edukační materiál pro lékaře

Edukační materiál pro nelékaře

Edukační materiál pro lékaře musí obsahovat informace o následujících klíčových bodech:

Existují omezené údaje o použití tohoto léčivého přípravku v domácí péči a při samopodávání.

Je na zodpovědnosti předepisujícího lékaře, aby rozhodnul o tom, kteří pacienti jsou vhodní pro domácí léčbu nebo samopodávání přípravku Cinryze.

Je na zodpovědnosti předepisujícího lékaře, aby zajistil vhodnou instruktáž osobám (nelékařům), které budou podávat přípravek doma, např. pacient při samopodávání nebo člen rodiny. Je potřeba provádět pravidelnou kontrolu podávání pacientem/pečovatelem, aby bylo zajištěno udržení optimální techniky podávání.

Požadovaná instruktáž musí být zaměřena na následující body

Opatření pro uchovávání

Dávky a indikace k léčbě

Příprava jedné dávky přípravku Cinryze (500 IU) rekonstitucí jedné injekční lahvičky

Příprava jedné dávky přípravku Cinryze (1000 IU) rekonstitucí dvou injekčních lahviček

Způsob rekonstituce jedné injekční lahvičky

Technika intravenózní injekce

Způsob a rychlost podávání jedné dávky přípravku Cinryze (500 IU)

Způsob a rychlost podávání jedné dávky přípravku Cinryze (1000 IU)

Pokyny pro vyhledání akutního lékařského ošetření v případě, že se nepodaří zajistit přístup do žíly, nebo v případě nedostatečné účinnosti

Pokyny pro zvládnutí možných nežádoucích účinků

Informace o nutnosti vést deník, do kterého se zaznamená každé podání provedené doma, a o nutnosti nosit ho na každou návštěvu lékaře. Zaznamenané informace musí zahrnovat:

Datum a čas podání  
Číslo šarže a podanou dávku  
Indikaci k léčbě (akutní ataka nebo profylaxe)  
Odpověď na léčbu  
Jakékoliv nežádoucí účinky

Je na zodpovědnosti předepisujícího lékaře, aby ověřil, že pacient/pečovatel zvládnul všechny dovednosti nezbytné k podání dávky a že přípravek Cinryze může být bezpečně a účinně podáván doma.

Existence postmarketingového registru, do něhož mají lékaři zadávat pacienty.

Edukační materiál pro nelékaře musí obsahovat informace o následujících klíčových bodech:

Existují omezené údaje o použití tohoto léčivého přípravku v domácí péči nebo při samopodávání.

U některých pacientů může předepisující lékař rozhodnout, že přípravek Cinryze může podávat doma např. člen rodiny nebo si ho pacient může podávat sám.

Dovednosti nezbytné k podání dávky, které musí nelékař zvládnout před tím, než může přípravek Cinryze podávat bezpečně a účinně doma.

Předepisující lékař zajistí instruktáž týkající se následujících bodů:

Opatření pro uchovávání  
Dávky a indikace k léčbě  
Příprava jedné dávky přípravku Cinryze (500 IU) rekonstitucí jedné injekční lahvičky  
Příprava jedné dávky přípravku Cinryze (1000 IU) rekonstitucí dvou injekčních lahviček  
Způsob rekonstituce jedné injekční lahvičky  
Technika intravenózní injekce  
Způsob a rychlost podávání jedné dávky přípravku Cinryze (500 IU)  
Způsob a rychlost podávání jedné dávky přípravku Cinryze (1000 IU)  
Pokyny pro vyhledání akutního lékařského ošetření v případě, že se nepodaří zajistit přístup do žíly, nebo v případě nedostatečné účinnosti  
Pokyny pro zvládnutí možných nežádoucích účinků  
Informace o nutnosti vést deník, do kterého se zaznamená každé podání provedené doma, a o nutnosti nosit ho na každou návštěvu lékaře. Zaznamenané informace musí zahrnovat:  
Datum a čas podání  
Číslo šarže a podanou dávku  
Indikaci k léčbě (akutní ataka nebo profylaxe)  
Odpověď na léčbu  
Jakékoliv nežádoucí účinky  
Informace obsahující podrobné informace o klíčových bodech instruktáže, která bude uschována doma pro pozdější potřebu.

- **Povinnost uskutečnit poregistrační opatření**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
<p>Postmarketingový registr by měl být zřízen s cílem získání dodatečných informací o bezpečnosti a použití přípravku Cinryze v EU. Další informace, které budou sbírány, zahrnují údaje o expozici léku, nežádoucích účincích, frekvenci atak, údaje o dlouhodobé bezpečnosti, použití u těhotných pacientek s výsledky těhotenství, stejně jako použití v pediatrické populaci. Zvláštní pozornost by měla být věnována sledování případů závažných a laryngálních atak, stejně jako případů, u nichž léčba začala později než za 4 hodiny po vzniku ataky; podrobnosti o podané dávce, časovém rozvržení dávek a výsledcích bezpečnosti a účinnosti je nutno hlásit. Údaje shromážděné v tomto registru je nutno hlásit CHMP (Výbor pro humánní léčivé přípravky) v době předložení PSUR (periodicky aktualizovaná zpráva o bezpečnosti).</p>	<p>Cyklus PSUR</p>

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Cinryze 500 IU, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok  
Inhibitor C-1 esterasy humanus

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 500 IU Inhibitor C-1 esterasy humanus 5 ml, což odpovídá koncentraci 100 IU/ml. Dvě injekční lahvičky rekonstituovaného přípravku Cinryze se spojí do jedné dávky.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Injekční lahvička s práškem: chlorid sodný, sacharosa, natrium-citrát, valin, alanin, threonin

Injekční lahvička s rozpouštědlem: voda pro injekci

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro injekční roztok a rozpouštědlo.

2 injekční lahvičky s práškem  
2 injekční lahvičky s rozpouštědlem  
2 prepouštěcí filtry  
2 jednorázové 10ml injekční stříkačky  
2 soupravy pro venepunkci  
2 ochranné podložky

#### 5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Rakousko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/11/688/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Cinryze

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE PŘÍPRAVKU CINRYZE**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Cinryze 500 IU, prášek pro injekční roztok  
Inhibitor C-1 esterasi humanus  
I.v. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

500 IU

**6. JINÉ**



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE S ROZPOUŠTĚDLEM**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rozpouštědlo přípravku Cinryze  
Voda pro injekci

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

5 ml

**6. JINÉ**

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Cinryze 500 IU, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok** Inhibitor C-1 esterasi humanus

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Cinryze a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cinryze používat
3. Jak se přípravek Cinryze používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cinryze uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Cinryze a k čemu se používá**

Přípravek Cinryze obsahuje jako léčivou látku lidskou bílkovinu nazývanou „C1 antiesterasa“.

C1 antiesterasa je přirozeně se vyskytující bílkovina, která je normálně přítomná v krvi. Jestliže máte v krvi nízké množství C1 antiesterasy nebo C1 antiesterasa nepracuje správně, mohou se vyskytovat ataky otoků (zvané angioedém). Mezi příznaky může patřit bolest břicha a otoky:

- rukou a nohou (od kotníků dolů)
- tváří, očních víček, rtů nebo jazyka
- hrtanu (laryngu), což může ztěžovat dýchání
- pohlavních orgánů

U dospělých a dětí lze přípravkem Cinryze zvýšit množství C1 antiesterasy v krvi, čímž se buď předejde (před podstoupením lékařských či zubních zákroků) vzniku atak otoku, nebo se ataka zastaví, pokud již začala.

U dospělých, dospívajících a dětí (ve věku 6 a více let) lze přípravkem Cinryze zvýšit množství C1 antiesterasy v krvi, čímž se rutinně předejde vzniku atak otoku.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cinryze používat**

##### **Nepoužívejte přípravek Cinryze**

- jestliže jste alergický(á) na C1 antiesterasu nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Je důležité, abyste svého lékaře informoval(a), jestliže máte pocit, že jste někdy měl(a) alergickou reakci na kteroukoli složku přípravku Cinryze.

## Upozornění a opatření

- Před zahájením léčby přípravkem Cinryze je důležité, abyste svého lékaře informoval(a), jestliže máte nebo jste měl(a) potíže se srážlivostí krve (trombotické příhody). Je-li toto Váš případ, budete pozorně sledován(a).
- Jestliže se u Vás po podání přípravku Cinryze objeví vyrážky, stísněný pocit na hrudi, sípání nebo zrychlený tlukot srdce, **okamžitě** informujte svého lékaře. Viz bod 4.
- Vyrábí-li se léky z lidské krve nebo plazmy, zavádějí se určitá opatření, která zamezují přenosu infekce na pacienty. Ta zahrnují pečlivý výběr dárců krve a plazmy, aby se zajistilo, že budou vyřazeni možní přenašeči infekce, a vyšetření každé odebrané dávky a poolu plazmy na přítomnost viru/infekce. Výrobci těchto přípravků také začleňují do procesu zpracování krve nebo plazmy takové kroky, které viry zničí nebo odstraní. Pokud se léky připravené z lidské krve nebo plazmy podávají, nelze ani přes tato opatření možnost přenosu infekce zcela vyloučit. Totéž platí pro jakékoli neznámé nebo vznikající viry a další typy infekcí.
- Předpokládá se, že přijatá opatření jsou účinná na obalené viry, jako virus lidské imunodeficiency (HIV), virus hepatitidy B a hepatitidy C, a na neobalené viry – virus hepatitidy A a parvovirus B19.
- Jestliže pravidelně nebo opakovaně dostáváte přípravky s C1 antiesterasou, které byly vyrobeny z lidské plazmy, může Vám lékař doporučit, abyste zvážil(a) očkování proti hepatitidě A a B.
- Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má zdravotní sestra nebo Váš lékař přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

## Děti

Přípravek Cinryze není určen pro použití u dětí mladších 6 let věku pro rutinní prevenci atak angioedému.

## Další léčivé přípravky a přípravek Cinryze

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

## Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete užívat přípravek Cinryze. Existují jen omezené informace o bezpečnosti přípravku Cinryze při podávání v průběhu těhotenství a kojení. Váš lékař s Vámi pohovoří o rizicích a přínosech používání tohoto léku.

## Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Cinryze má malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## Přípravek Cinryze obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 11,5 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

## 3. Jak se přípravek Cinryze užívá

Léčba bude zahájena a vedena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s péčí o pacienty s hereditárním angioedémem (HAE).

Přípravek Cinryze Vám může připravit a podat lékař nebo sestra. Jestliže Váš lékař rozhodne, že si můžete lék podávat sám/sama, lékař nebo zdravotní sestra Vás nebo člena Vaší rodiny naučí, jak připravit a podat injekci přípravku Cinryze. Váš lékař s Vámi nebo členem Vaší rodiny nebo pečovatelem v pravidelných intervalech zkontroluje způsob přípravy a podání.

Doporučená dávka přípravku Cinryze pro dospělé, dospívající, děti, starší osoby nebo pacienty s potížemi s ledvinami nebo játry je následující:

### Použití u dospělých a dospívajících (12 let a více)

#### Léčba atak otoku

- Přípravek Cinryze v dávce 1000 IU (dvě injekční lahvičky) se podává při první známce ataky otoku.
- Druhou injekci 1000 IU lze podat, pokud se příznaky nezlepší po 60 minutách.
- Pokud máte silnou ataku, zejména otok hrtanu (laryngu), nebo pokud se započetí léčby opozdí, je možné podat druhou dávku o velikosti 1000 IU dříve než za 60 minut po první dávce v závislosti na Vaší klinické odpovědi.
- Přípravek Cinryze se podává nitrožilně (do žíly).

#### Rutinní prevence atak otoku

- Přípravek Cinryze v dávce 1000 IU (dvě injekční lahvičky) se podává při běžné prevenci atak otoku každé 3 až 4 dny.
- Lékař může interval mezi dávkováním přizpůsobit v závislosti na Vaší odpovědi na přípravek Cinryze.
- Přípravek Cinryze se podává nitrožilně (do žíly).

#### Prevence atak otoku před chirurgickým zákrokem

- Přípravek Cinryze v dávce 1000 IU (dvě injekční lahvičky) se podává až 24 hodin před lékařským, zubařským nebo chirurgickým zákrokem.
- Přípravek Cinryze se podává nitrožilně (do žíly).

#### Použití u dětí

Léčba atak angioedému	Prevence atak angioedému před zákrokem	Rutinní prevence atak angioedému
<p><u>2 až 11 let, &gt;25 kg:</u> Dávka 1000 IU (dvě injekční lahvičky) přípravku Cinryze by se měla podat při prvních známkách ataky otoku.</p> <p>Druhá dávka 1000 IU se může podat v případě, že se vaše příznaky nelepší po 60 minutách.</p> <p><u>2 až 11 let, 10-25 kg:</u> Dávka 500 IU (jedna injekční lahvička) přípravku Cinryze by se měla podat injekčně při první známce vzniku ataku otoku.</p>	<p><u>2 až 11 let, &gt;25 kg:</u> Dávka 1000 IU (dvě injekční lahvičky) přípravku Cinryze by se měla podat injekcí do 24 hodin před interním, zubním nebo chirurgickým zákrokem.</p> <p><u>2 až 11 let, 10-25 kg:</u> Dávka 500 IU (jedna injekční lahvička) přípravku Cinryze by se měla podat injekcí do 24 hodin před interním, zubním nebo chirurgickým zákrokem.</p>	<p><u>6 až 11 let:</u> Dávka 500 IU (jedna injekční lahvička) přípravku Cinryze by se měla podat každé 3 až 4 dny pro rutinní prevenci atak otoku.</p> <p>Dávkovací interval může upravit Váš lékař v závislosti na Vaší odpovědi na podání přípravku Cinryze.</p>

Druhá injekce 500 IU se může podat v případě, že se vaše příznaky nelepší po 60 minutách.		
---	--	--

## Rekonstituce a způsob podání

Přípravek Cinryze většinou lékař nebo zdravotní sestra vstříkne do žíly (intravenózně). Vy nebo Váš pečovatel/Vaše pečovatelka můžete také podávat přípravek Cinryze jako injekci, avšak pouze tehdy, absolvujete-li odpovídající instruktáž. Pokud si injekci přípravku Cinryze podáváte sám/sama, vždy jej používejte přesně podle pokynů svého lékaře. Jestliže si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem. Jestliže Váš lékař rozhodne, že jste vhodný(á) pro takovou domácí léčbu, dá Vám podrobné pokyny. Budete si muset vést deník, do kterého zaznamenáte každé podání provedené doma, a přinesete ho na každou návštěvu u lékaře. Vaše injekční technika, příp. injekční technika Vašeho pečovatele/pečovatelky bude pravidelně kontrolována, aby i nadále byla zajištěna správná manipulace.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

To může zahrnovat reakce alergického typu.

Jestliže po použití tohoto léku zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků, **okamžitě** informujte svého lékaře. Přestože se vyskytují vzácně, mohou být závažné.

Náhlé sípání, dechové potíže, otok očních víček, tváří nebo rtů, vyrážka nebo svědění (zejména pokud postihuje celé tělo).

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí): bolest hlavy, pocit na zvracení.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí): přecitlivělost (hypersenzitivita), závrať, zvracení, vyrážka, svědění nebo zarudnutí kůže, vyrážka nebo bolest v místě vpichu, horečka.

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí): vysoká hladina krevního cukru, krevní sraženiny, bolestivé žíly, návaly horka, kašel, bolest břicha, průjem, šupinatění kůže, otoky a bolest kloubů, bolest svalů a nepříjemný pocit na hrudi.

Očekává se, že nežádoucí účinky u dospívajících pacientů a dětí jsou podobné jako u dospělých.

## Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Cinryze uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekčních lahvičkách za EXP.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po rekonstituci roztok přípravku Cinryze okamžitě použijte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Cinryze obsahuje**

Léčivou látkou je Inhibitor C-1 esterasi humanus vyrobený z plazmy lidských dárců. Jedna injekční lahvička s práškem obsahuje 500 IU. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička 500 IU Inhibitor C-1 esterasi humanus v 5 ml, což odpovídá koncentraci 100 IU/ml. Dvě lahvičky rekonstituovaného přípravku Cinryze obsahují 1000 IU Inhibitor C-1 esterasi humanus v 10 ml, což odpovídá koncentraci 100 IU/ml.

Celkový obsah bílkovin v rekonstituovaném roztoku je  $15 \pm 5$  mg/ml.

Jedna mezinárodní jednotka (IU) je ekvivalentní množství Inhibitor C-1 esterasi humanus přítomnému v 1 ml normální lidské plazmy.

Dalšími složkami jsou chlorid sodný, sacharosa, natrium-citrát, valin, alanin, threonin (viz bod 2).

Rozpouštědlo: voda pro injekci

### **Jak přípravek Cinryze vypadá a co obsahuje toto balení**

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Přípravek Cinryze je bílý prášek v injekční lahvičce.

Po rozpuštění ve vodě pro injekci je roztok čirý a bezbarvý až slabě namodralý.

Jedno balení obsahuje:

2 injekční lahvičky přípravku Cinryze 500 IU, prášek pro přípravu injekčního roztoku

2 injekční lahvičky s vodou pro injekci (každá obsahující 5 ml)

2 prepouštěcí filtry

2 jednorázové 10ml injekční stříkačky

2 soupravy pro venepunkci

2 ochranné podložky

K podání přípravku použijte pouze stříkačku bez silikonu (dodávanou v balení).

### **Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

#### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Takeda Manufacturing Austria AG

Industriestrasse 67

1221 Vienna

Rakousko

## Výrobce

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Rakousko

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +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  
Tel/Tél: +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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

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

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

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

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
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 hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována .**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro lékaře:

### Rekonstituce a podávání přípravku Cinryze

Rekonstituce, podávání přípravku a zacházení se soupravou pro podání a jehlami se musí provádět opatrně.

Používejte buď přepouštěcí filtr dodávaný společně s přípravkem Cinryze, nebo komerčně dostupnou dvojitou jehlu.

K podání přípravku použijte pouze stříkačku bez silikonu (dodávanou v balení).

### Příprava a zacházení

Přípravek Cinryze je určen pro intravenózní podání (do žíly) po rekonstituci vodou pro injekci. Injekční lahvička přípravku Cinryze je pouze na jednorázové použití.

### Rekonstituce

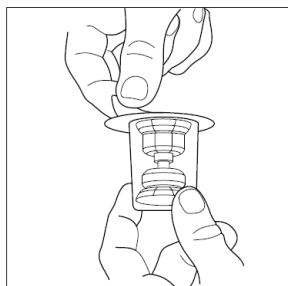
Pro dávku 500 IU: je potřebná jedna injekční lahvička s práškem, 1 injekční lahvička s rozpouštědlem, 1 filtrační přepouštěcí prostředek, 1 jednorázová 10ml injekční stříkačka, 1 souprava na venepunkci a 1 ochranná podložka. Uchovávejte zbývající injekční lahvičku a vybavení pro podávání pro další dávku.

Pro dávku 1000 IU: jsou potřebné dvě injekční lahvičky s práškem, 2 injekční lahvičky s rozpouštědlem, 2 filtrační přepouštěcí zařízení, 1 jednorázová 10ml injekční stříkačka, 1 souprava na venepunkci a 1 ochranná podložka.

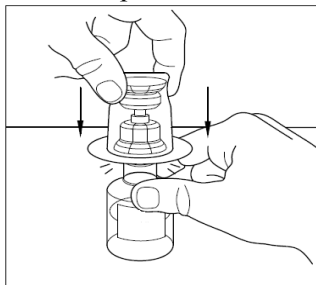
Jedna injekční lahvička s přípravkem se rekonstruuje v 5 ml vody pro injekci. Jedna injekční lahvička rekonstituovaného přípravku Cinryze odpovídá dávce 500 IU. Proto rekonstruuje pouze jednu injekční lahvičku přípravku Cinryze pro jednu dávku 500 IU.

Dvě injekční lahvičky rekonstituovaného přípravku Cinryze odpovídají dávce 1000 IU. Proto se dvě injekční lahvičky spojí do jedné dávky 1000 IU.

1. Pracujte na dodané podložce a před provedením následujících kroků si umyjte ruce.
2. Při rekonstituci je potřeba pracovat asepticky.
3. Zajistěte, aby injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s rozpouštědlem měly pokojovou teplotu (15 °C – 25 °C).
4. Uvolněte štítek injekční lahvičky s práškem odtržením perforovaného proužku označeného otočeným trojúhelníkem.
5. Odstraňte plastová víčka z injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem.
6. Zátky otřete desinfekčním tamponem a před použitím je nechte oschnout.
7. Odstraňte ochranný kryt z krabičky přepouštěcího filtru. Nevyndávejte filtr z krabičky.



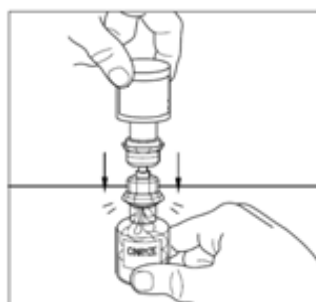
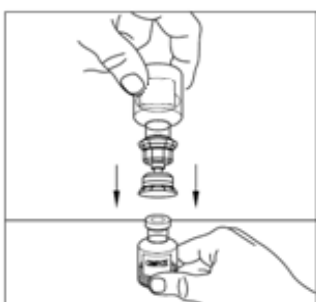
8. Poznámka: přepouštěcí filtr musí být nejdříve připojen k injekční lahvičce s rozpouštědlem před připojením k injekční lahvičce s práškem, aby se zamezilo porušení vakua uvnitř injekční lahvičky s práškem. Umístěte injekční lahvičku s rozpouštědlem na rovný povrch a vsuňte modrý konec přepouštěcího filtru do injekční lahvičky s rozpouštědlem tak, že budete tlačit hrotem do středu zátky injekční lahvičky s rozpouštědlem, dokud hrot nepronikne dovnitř a filtr nezapadne na své místo. Přepouštěcí filtr musí být před proděravěním zátkového uzávěru ve vertikální poloze.



9. Odstraňte plastovou krabičku z přepouštěcího filtru a vyhod'te ji. Dávejte pozor, abyste se nedotkli nechráněného konce přepouštěcího filtru.



10. Umístěte injekční lahvičku s práškem na rovný povrch. Převraťte přepouštěcí filtr a injekční lahvičku s rozpouštědlem obsahující vodu pro injekci a vsuňte průhledný konec přepouštěcího filtru do injekční lahvičky s práškem tak, že budete tlačit hrotem do pryžové zátky, dokud hrot nepronikne dovnitř a filtr nezapadne na své místo. Přepouštěcí filtr musí být před proděravěním zátkového uzávěru injekční lahvičky s práškem ve vertikální poloze. Vakuum v injekční lahvičce s práškem nasaje rozpouštědlo. Není-li v injekční lahvičce vakuum, přípravek nepoužívejte.



11. Zlehka míchejte injekční lahvičkou s práškem, dokud se všechen prášek nerozpustí. Netřepajte injekční lahvičkou s práškem. Ujistěte se, že všechen prášek je zcela rozpustěný.



12. Odpojte injekční lahvičku s rozpouštědlem tak, že jí otočíte proti směru hodinových ručiček. Nevyjímejte průhledný konec přepouštěcího filtru z injekční lahvičky s práškem.

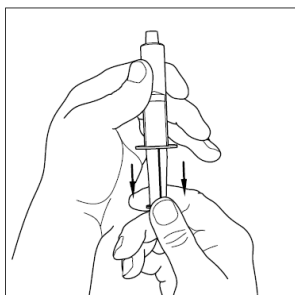


Jedna injekční lahvička rekonstituovaného přípravku Cinryze obsahuje 500 IU C1 antiestery v 5 ml, z čehož vyplývá koncentrace 100 IU/ml. Pokračujte na postup podání, pokud pacienti dostanou dávku 500 IU.

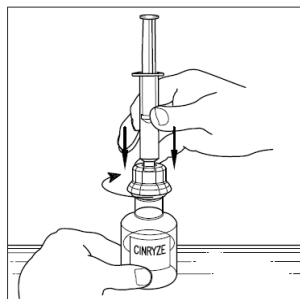
Musí se rekonstituovat dvě injekční lahvičky přípravku Cinryze, aby vznikla jedna dávka (1000 IU/10 ml). Proto zopakujte pokyny 1 až 12 uvedené výše s použitím další krabičky obsahující přepouštěcí filtr k rekonstituci druhé ze dvou injekčních lahviček s práškem. Nepoužívejte přepouštěcí filtr opakovaně. Jakmile se dvě injekční lahvičky rekonstruují, pokračujte v podávání pro dávku 1000 IU.

#### *Postup podávání pro dávku 500 IU*

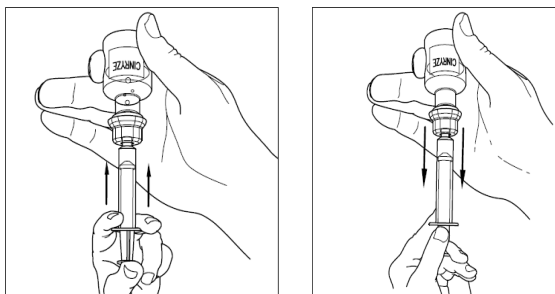
1. Při podávání je potřeba pracovat asepticky.
2. Po rekonstituci je roztok přípravku Cinryze bezbarvý až slabě namodralý a čirý. Nepoužívejte přípravek, jestliže je roztok zakalený nebo jinak zabarvený.
3. Do sterilní 10 ml injekční stříkačky na jedno použití natáhněte potáhnutím pístu přibližně 5 ml vzduchu.



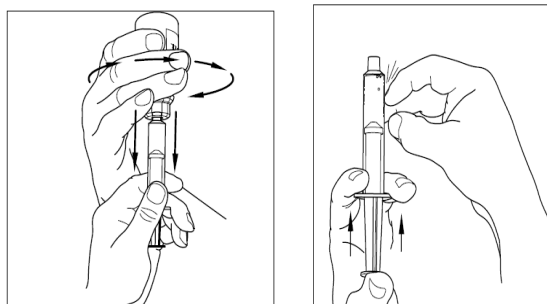
4. Připojte stříkačku na vrchní část průhledného konce přepouštěcího prostředku otočením po směru hodinových ručiček.



5. Pozvolna převraťte injekční lahvičku a vsťikněte vzduch do roztoku, a potom pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok přípravku Cinryze do stříkačky.



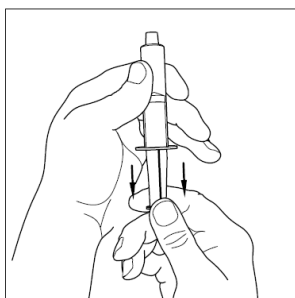
6. Odpojte stříkačku od injekční lahvičky tak, že ji pootočíte proti směru hodinových ručiček a uvolníte z průhledného konce prepouštěcího filtru.



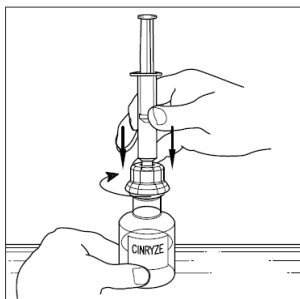
7. Před podáním zkontrolujte, zda v rekonstituovaném roztoku přípravku Cinryze nejsou přítomny částice; nepoužívejte, pokud vidíte částice.
8. Připojte ke stříkačce obsahující roztok přípravku Cinryze soupravu pro venepunkci a aplikujte intravenózně (do žíly) pacientovi. Podejte 500 IU (rekonstituovaných v 5 ml vody pro injekci) přípravku Cinryze intravenózní injekcí (do žíly) rychlostí 1 ml za minutu v průběhu 5 minut.

#### *Postup podávání pro dávku 1000 IU*

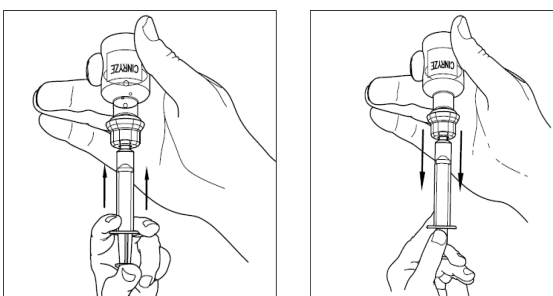
1. Při podávání je potřeba pracovat asepticky.
2. Po rekonstituci je roztok přípravku Cinryze bezbarvý až slabě namodralý a čirý. Nepoužívejte přípravek, jestliže je roztok zakalený nebo jinak zabarvený.
3. Do sterilní 10 ml injekční stříkačky na jedno použití natáhněte potáhnutím pístu přibližně 5 ml vzduchu.



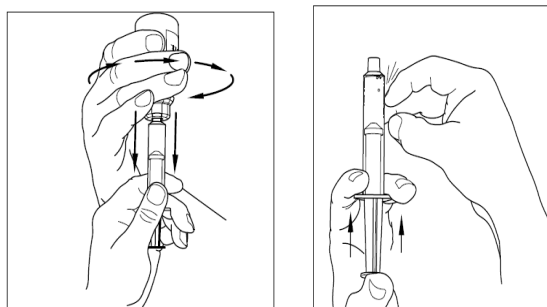
4. Připojte stříkačku na vrchní část průhledného konce přepouštěcího prostředku otočením po směru hodinových ručiček.



5. Pozvolna převraťte injekční lahvičku a vstříkněte vzduch do roztoku, a potom pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok přípravku Cinryze do stříkačky.



6. Odpojte stříkačku od injekční lahvičky tak, že jí pootočíte proti směru hodinových ručiček a uvolníte z průhledného konce přepouštěcího prostředku.



7. Použijte stejnou stříkačku a s druhou injekční lahvičkou rekonstituovaného přípravku Cinryze zopakujte kroky 3 až 6, aby vznikla jedna celá 10 ml dávka.
8. Před podáním zkontrolujte, zda v rekonstituovaném roztoku přípravku Cinryze nejsou přítomny částice; nepoužívejte, pokud vidíte částice.
9. Připojte ke stříkačce obsahující roztok přípravku Cinryze soupravu pro venepunkci a vstříkněte intravenózně (do žíly) pacientovi. Podejte 1000 IU (rekonstituovaných v 10 ml vody pro injekci) přípravku Cinryze intravenózní injekcí (do žíly) rychlostí 1 ml za minutu v průběhu 10 minut.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.