

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Cinryze 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala s praškom za enkratno uporabo vsebuje 500 mednarodnih enot (i.e.) zaviralca C1 (humanega), izdelanega iz plazme humanih dajalcev.

Po rekonstituciji vsebuje ena viala 500 i.e. zaviralca C1 (humanega) na 5 ml, kar ustreza koncentraciji 100 i.e. /ml. Ena i.e. ustreza količini zaviralca C1 v 1 ml normalne humane plazme.

Celotna vsebnost beljakovin rekonstituirane raztopine je  $15 \pm 5$  mg/ml.

### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena viala zdravila Cinryze vsebuje približno 11,5 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

bel prašek.

Vehikel je bistra, brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in predoperativno preprečevanje napadov angioedema pri odraslih, mladostnikih in otrocih (starih 2 leti in več) z dednim angioedemom (HAE-hereditary angioedema).

Rutinsko preprečevanje napadov angioedema pri odraslih, mladostnikih in otrocih (starih 6 let in več) s hudimi in ponavljajočimi se napadi dednega angioedema (HAE), ki ne prenašajo peroralnih zdravil za preprečevanje ali jih ta zdravila ne zaščitijo dovolj, ali pri bolnikih, pri katerih ponavljajoče se akutno zdravljenje ne zadostuje.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Cinryze se mora uvesti pod nadzorstvom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z dednim angioedemom (HAE).

## Odmerjanje

### *Odrasli*

#### Zdravljenje napadov angioedema

- 1000 i.e. zdravila Cinryze pri prvem znaku začetka napada angioedema.
- Drugi odmerek po 1000 i.e. smemo dati, če se bolnik 60 minut po prvem odmerku ne odzove primerno.
- Pri bolnikih, ki imajo laringealne napade, in v primerih, ko je zdravljenje uvedeno z zamudo, smemo dati drugi odmerek prej kot po 60 minutah.

#### Rutinsko preprečevanje napadov angioedema

- 1000 i.e. zdravila Cinryze vsake 3 ali 4 dni je priporočeni začetni odmerek za preprečevanje napadov angioedema; presledek med odmerki po potrebi prilagodite individualnemu odzivu. Stalno potrebo po redni profilaksi z zdravilom Cinryze morate redno preverjati.

#### Predoperativno preprečevanje napadov angioedema

- 1000 i.e. zdravila Cinryze 24 ur pred internističnim, stomatološkim ali kirurškim posegom.

### *Pediatrična populacija*

#### Mladostniki

Odmerek za zdravljenje, preprečevanje in predoperativno preprečevanje pri mladostnikih, starih 12 do 17 let, je enak kot pri odraslih.

#### Otroci

Varnost in učinkovitost zdravila Cinryze pri otrocih, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani. Podatkov, ki podpirajo priporočila za odmerjanje pri otrocih, mlajših od 6 let, je zelo malo. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

<b>Zdravljenje napadov angioedema</b>	<b>Predoperativno preprečevanje napadov angioedema</b>	<b>Rutinsko preprečevanje napadov angioedema</b>
<p><u>Od 2 do 11 let, &gt; 25 kg:</u> 1000 i.e. zdravila Cinryze pri prvem znaku začetka akutnega napada.</p> <p>Drugi odmerek 1000 i.e. se sme aplicirati, če se bolnik v 60 minutah po prvem odmerku ne odzove primerno.</p> <p><u>Od 2 do 11 let, 10–25 kg:</u> 500 i.e. zdravila Cinryze pri prvem znaku začetka akutnega napada.</p> <p>Drugi odmerek 500 i.e. se sme aplicirati, če se bolnik v 60 minutah po prvem odmerku ne odzove primerno.</p>	<p><u>Od 2 do 11 let, &gt; 25 kg:</u> 1000 i.e. zdravila Cinryze 24 ur pred internističnim, stomatološkim ali kirurškim posegom.</p> <p><u>Od 2 do 11 let, 10–25 kg:</u> 500 i.e. zdravila Cinryze 24 ur pred internističnim, stomatološkim ali kirurškim posegom.</p>	<p><u>Od 6 do 11 let:</u> 500 i.e. zdravila Cinryze vsake 3 ali 4 dni je priporočeni začetni odmerek za rutinsko preprečevanje napadov angioedema. Presledek med odmerki in odmerek po potrebi prilagodite odzivu posameznika. Stalno potrebo po redni profilaksi z zdravilom Cinryze morate redno preverjati.</p>

### *Starejši bolniki*

Posebne raziskave niso bile opravljene. Odmerek za zdravljenje, preprečevanje in predoperativno preprečevanje pri starejših bolnikih, starih 65 let in starejših, je enak kot pri odraslih.

## *Bolniki z okvarami ledvic ali jeter*

Posebne raziskave niso bile opravljene. Odmerek za zdravljenje, preprečevanje in predoperativno preprečevanje pri bolnikih z okvarami ledvic ali jeter je enak kot pri odraslih.

### Način uporabe

Samo za intravensko uporabo.

Rekonstituirano zdravilo injicirajte intravensko s hitrostjo 1 ml na minuto.  
Za navodila glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

#### Trombotični dogodki

O trombotičnih dogodkih so poročali pri novorojenčkih in dojenčkih, ki so za neodobrene indikacije prejeli velike odmerke kakega drugega zaviralca C1 (do 500 enot<sup>(\*)</sup>/kg) za preprečevanje sindroma zvečane prepustnosti kapilar med posegi na srcu z zunajtelesnim krvnim obtokom. Sodeč po študiji na živalih je možen trombogeni prag pri odmerkih nad 200 enot<sup>(\*)</sup>/kg. Bolnike z znanimi dejavniki tveganja za trombotične dogodke (vključno s stalnimi katetri) moramo skrbno spremljati.

*(\*) [Zgodovinsko pripisane vrednosti aktivnosti so se nanašale na interni referenčni standard, kjer je 1 enota (e.) enaka povprečni količini zaviralca C1, prisotni v 1 ml normalne humane plazme.] Zdaj je bil uveljavljen mednarodni referenčni standard (i.e.), kjer je i.e. opredeljena tudi kot količina zaviralca C1, prisotna v 1 ml normalne humane plazme.*

#### Prenosljivi povzročitelji bolezni

Standardni ukrepi za preprečevanje infekcij, ki nastanejo zaradi uporabe zdravil, pripravljenih iz humane krvi ali plazme, vključujejo izbiro dajalcev, presejalno testiranje krvi posameznih dajalcev in zalog plazme na specifične označevalce okužb in vključitev učinkovitih izdelavnih standardov za inaktivacijo/odstranitev virusov. Kljub temu pri uporabi zdravil, pripravljenih iz humane krvi in plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti prenosa povzročiteljev bolezni. To velja tudi za neznane ali nove viruse in druge patogene.

Izvedeni ukrepi veljajo za učinkovite za viruse z ovojnico, na primer HIV, HBV in HCV, in za gola virusa HAV in parvovirus B19.

Primerno cepljenje (proti hepatitisu A in B) pride v poštev za bolnike, ki redno/ponovno prejemajo zdravilo z zaviralcem C1, izdelanim iz humane plazme.

#### Preobčutljivost

Podobno kot pri drugih bioloških zdravilih lahko nastopijo preobčutljivostne reakcije. Simptomi preobčutljivostnih reakcij so lahko podobni simptomom napadov angioedema. Bolnike moramo poučiti o začetnih znakih preobčutljivostnih reakcij, vključno s koprivnico, generalizirano urtikarijo, stiskanjem v prsih, sopenjem, hipotenzijo in anafilaksijo. Če se ti simptomi pojavijo po uporabi

zdravila, mora bolnik to nemudoma povedati zdravniku. V primeru anafilaktične reakcije ali šoka je potrebno nujno medicinsko zdravljenje.

#### Zdravljenje na domu in samozdravljenje

Podatkov o uporabi tega zdravila na domu ali o samozdravljenju je malo. Možne nevarnosti, povezane z zdravljenjem na domu, so povezane s samo uporabo zdravila, pa tudi z ukrepanjem pri neželenih učinkih, posebno pri preobčutljivosti. Odločitev o uporabi zdravljenja posameznega bolnika na domu mora sprejeti lečeči zdravnik, ki mora zagotoviti, da je na voljo ustrezno izobraževanje in da se uporaba ocenjuje v rednih presledkih.

#### Pediatrična populacija

O trombotičnih dogodkih so poročali pri novorojenčkih in dojenčkih, ki so za neodobrene indikacije prejeli velike odmerke kakega drugega zaviralca C1 (do 500 enot<sup>(\*)</sup>/kg) za preprečevanje sindroma zvečane prepustnosti kapilar med posegi na srcu z zunajtelesnim krvnim obtokom.

#### Natrij

To zdravilo vsebuje 11,5 mg natrija na vialo, kar je enako 0,5 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Nosečnost

Podatki, pridobljeni na omejenem številu izpostavljenih nosečnosti, ne kažejo, da bi imel zaviralec C1 neželene učinke na nosečnost ali na zdravje ploda/novorojenčka. Drugih relevantnih epidemioloških podatkov trenutno ni na voljo. V retrospektivnih študijah na podganah pri odmerkih, ki so bili 28-krat večji od priporočenega odmerka za ljudi (1000 i.e.) na podlagi povprečne odrasle telesne mase 70 kg, niso opazili učinkov zdravljenja na mater, zarodek ali plod. Možno tveganje za ljudi ni znano.

Zato smemo dati zdravilo Cinryze nosečnicam samo ob nedvomni indikaciji.

#### Dojenje

Ni znano, ali se zaviralec C1 izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Cinryze, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

#### Plodnost

Posebne študije glede plodnosti, zgodnjega embrionalnega in postnatalnega razvoja ali študije kancerogenosti niso bile izvedene (glejte poglavje 5.3).

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Na podlagi kliničnih podatkov, ki so trenutno na voljo, ima zdravilo Cinryze blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Zelo pogosta neželena učinka, ki so ju opazili po infuziji zdravila Cinryze v kliničnih študijah, sta bila glavobol in navzea.

### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Pogostnosti neželenih učinkov so ocenili na podlagi 2 osrednjih, s placebom nadzorovanih, in 2 odprtih študijah pri 251 edinstvenih osebah. Za dodelitev v kategorijo pogostnosti so uporabili le pogostnosti na podlagi stopenj poročanja iz kliničnih preskušanj.

Neželeni učinki zdravljenja z zdravilom so v preglednici 1 razvrščeni po organskih sistemih po MedDRA in po absolutni pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Njihova pogostnost je določena kot: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

### **Preglednica 1. Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih študijah in v poročilih v obdobju trženja**

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek zdravila
Bolezni imunskega sistema	pogosti	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	občasni	hiperglikemija
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotičnost
Žilne bolezni	občasni	venska tromboza, flebitis, občutek pečenja v veni, vročinski oblivi
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	občasni	kašelj
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	bruhanje
	občasni	driska, bolečine v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj, eritem, pruritus
	občasni	kontaktni dermatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	otekanje sklepov, artralgiya, mialgiya
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	izpuščaj/eritem na mestu injiciranja, bolečina na mestu infundiranja, zvišana telesna temperatura
	občasni	nelagodje v prsnem košu

### Opis izbranih neželenih učinkov

Med poročili o venski trombozi je bil najpogostejši osnovni dejavnik tveganja prisotnost stalnega katetra.

Lokalne reakcije na mestu injiciranja so bile občasne. V kliničnih študijah so se lokalne reakcije (opisane kot bolečina, modrica ali izpuščaj na mestu injiciranja/katetra, občutek pečenja v veni ali flebitis) pojavile v povezavi s približno 0,2 % infuzij.

### Pediatrična populacija

V klinične študije je bilo vključenih 61 različnih pediatričnih bolnikov, ki so bili izpostavljeni več kot 2500 infuzijam zdravila Cinryze (2-5 let, n=3; 6-11 let, n=32; 12-17 let, n=26). Pri teh otrocih so bili edini neželeni učinki zdravila Cinryze glavobol, navzea, zvišana telesna temperatura in eritem na mestu injiciranja. Nobeden od teh neželenih učinkov ni bil hud in nobeden ni povzročil ukinitve zdravila.

V celoti gledano sta varnost in prenašanje zdravila Cinryze pri otrocih, mladostnikih in odraslih podobna.

Za varnost v zvezi s prenosljivimi povzročitelji bolezni glejte poglavje 4.4.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Poročali niso o nobenem primeru prevelikega odmerjanja.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila, ki se uporabljajo za dedni angioedem, zaviralci C1, izpeljani iz plazme, oznaka ATC: B06AC01.

#### Mehanizem delovanja

Zaviralec C1 spada v veliko skupino zaviralcev serinske proteaze ali serpinsko veliko skupino beljakovin. Glavna funkcija serpinov je uravnavanje aktivnosti serinskih proteaz. Zaviralec C1 je glikoprotein iz ene same verige, najdemo ga v plazmi, v svojem zrelem stanju pa je sestavljen iz 478 aminokislin z navidezno molekulsko maso 105 kD.

Zaviralec C1 zavira sistem komplementa, tako da veže C1r in C1s, dve od aktivnih encimskih podenot prve komponente sistema komplementa (C1) v klasični presnovni poti, pa tudi z lektinom povezane serinske proteaze, ki vežejo manozo, v lektinski presnovni poti. Primarni substrat aktiviranega encima C1 je C4; nezavrt C1 povzroči znižano raven C4. C1 je najpomembnejši zaviralec kontaktne aktivacije in uravnava kontaktni sistem in intrinzično koagulacijsko presnovno pot, tako da se veže na kalikrein in faktor XIIa in ju inaktivira. Ker so te presnovne poti del encimskih ojačevalnih kaskad, lahko spontana ali s sprožilcem povzročena aktivacija teh presnovnih poti brez zaviralca C1 povzroči neovirano aktivacijo in otekanje.

#### Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah je intravenska uporaba zdravila Cinryze v eni uri po uporabi povzročila signifikantno zvišanje sistemskih ravni antigenskega in funkcionalnega zaviralca C1. Uporaba zaviralca C1 zviša serumsko raven aktivnosti zaviralca C1 in začasno obnovi naravno uravnavanje

kontaktnega, komplementnega in fibrinolitičnega sistema, s čimer obvlada tudi otekanje oziroma nagnjenje k otekanju.

Nizke serumske ravni C4 so pogosto v korelaciji z napadi HAE. Zdravljenje z zdravilom Cinryze je po 12 urah povzročilo zvišanje ravni C4. Razlika med spremembami povprečnih vrednosti od izhodišča med zdravljenima skupinama po 12 urah je bila statistično značilna ( $p=0,0017$ ), kar dokazuje povezavo med zdravljenjem z zdravilom Cinryze in zvišanjem aktivnosti C4 (Cinryze + 2,9 mg/dl proti placebo + 0,1 mg/dl).

#### Klinična učinkovitost in varnost

Podatki iz dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih študij (LEVP 2005-1/A in LEVP 2005-1/B), podatki iz dveh odprtih študij (LEVP 2006-1 in LEVP 2006-4) in 2 pediatričnih kliničnih študij (0624-203 in 0624-301) so pokazali učinkovitost zdravila Cinryze za zdravljenje in preprečevanje napadov angioedema pri osebah s HAE.

#### *Zdravilo Cinryze za zdravljenje napadov HAE*

V študiji LEVP 2005-1/A so uporabili randomiziran, dvojno slep, s placebom kontroliran načrt z vzporednimi skupinami; randomizirali so 71 preiskovancev z akutnimi napadi HAE (36 je prejelo zdravilo Cinryze, 35 placebo). Študija je dokazala, da zdravljenje z zdravilom Cinryze v 4 urah po začetku napada HAE v primerjavi s placebom za več kot dvakrat skrajša čas do začetka nedvomnega olajšanja simptoma, ki opredeljuje napad HAE (mediana 2 uri za zdravilo Cinryze proti >4 uram za placebo,  $p=0,048$ ). Zdravljenje z zdravilom Cinryze je tudi za več kot dvakrat skrajšalo čas do popolnega prenehanja in izginotja napada HAE v primerjavi s placebom (mediana 12,3 ure proti 31,6 ure,  $p=0,001$ ). Odstotni delež preiskovancev, pri katerih se je začelo nedvomno olajšanje simptoma, ki opredeljuje napad HAE, v 4 urah po odmerku, je bil za zdravilo Cinryze 60 %, za placebo pa 42 % ( $p=0,062$ ). Pri nobenem od 15 preiskovancev, zdravljenih z odprtim zdravilom Cinryze za laringealne napade HAE, ni bila potrebna intubacija.

V odprti študiji LEVP 2006-1 je bil 101 preiskovanec zdravljen zaradi vsega skupaj 609 akutnih napadov HAE (mediana 3 napadi na preiskovanca; razpon: 1-57). V štirih urah po odmerku zdravila Cinryze je pri 87 % napadov nastopilo nedvomno olajšanje opredeljujočega simptoma. Pri 95 % napadov je bilo ugotovljeno klinično olajšanje in/ali so bili preiskovanci odpuščeni iz bolnišnice v 4 urah. Pri preiskovancih z več kot enim napadom sta bila delež napadov, ki so se odzvali v štirih urah po odmerku zdravila Cinryze, in čas do odziva primerljiva ne glede na število zdravljenih napadov. Od 84 posameznih laringealnih napadov HAE ni bila po zdravljenju z zdravilom Cinryze pri nobenem potrebna intubacija.

#### *Zdravilo Cinryze za preprečevanje napadov HAE*

V študiji LEVP 2005-1/B so uporabili randomiziran, dvojno slep, s placebom kontroliran navzkrižen načrt; 22 preiskovancev so ovrednotili glede učinkovitosti (randomizirane in zdravljene v obeh navzkrižnih obdobjih). Študija je pokazala, da profilaksa z zdravilom Cinryze v primerjavi s placebom za več kot dvakrat zmanjša število napadov HAE (povprečje 6,3 napada za zdravilo Cinryze proti 12,8 napada za placebo,  $p<0,0001$ ). Med profilaktičnim zdravljenjem z zdravilom Cinryze so bili napadi angioedema tudi manj hudi v primerjavi s placebom (povprečna ocena teže napada 1,3 proti 1,9 oziroma zmanjšanje za 32 %,  $p=0,0008$ ) in so trajali krajši čas (povprečje 2,1 dni proti 3,4 dni oziroma skrajšanje za 38 %,  $p=0,0004$ ). Celotno število dni otekanja med profilaktičnim zdravljenjem z zdravilom Cinryze je bilo v primerjavi s placebom manjše (povprečje 10,1 dni proti 29,6 dni ali zmanjšanje za 66 %,  $p<0,0001$ ). Poleg tega je bilo potrebnih manj odprtih infuzij zdravila Cinryze za zdravljenje napadov HAE med zdravljenjem z zdravilom Cinryze v primerjavi s placebom (povprečno 4,7 infuzije proti 15,4 infuzije ali 70-odstotno zmanjšanje,  $p<0,0001$ ).

V odprti študiji LEVP 2006-4 je 146 preiskovancev prejelo zdravilo Cinryze za profilakso HAE za čas od 8 dni do približno 32 mesecev (mediana 8 mesecev). Pred vključitvijo v študijo so preiskovanci poročali o mediani mesečni pogostnosti napadov HAE 3,0 (razpon: 0,08-28,0); med profilakso z



zdravilom Cinryze je bila ta pogostnost 0,21 (razpon: 0-4,56), 86 % preiskovancev pa je imelo povprečno  $\leq 1$  napad na mesec. Pri preiskovancih, ki so prejeli profilakso z zdravilom najmanj eno leto, je bila pogostnost napadov na mesec na preiskovanca ves čas dosledno majhna (0,34 napada na mesec) v primerjavi s pogostnostjo pred študijo.

#### *Zdravilo Cinryze za preoperativno preprečevanje napadov HAE*

Odrpno zdravilo Cinryze so uporabili največ 24 ur pred vsega skupaj 91 medicinskimi, stomatološkimi ali operativnimi posegi v spektru kliničnega programa (40 posegov pri otrocih in 51 posegov pri odraslih). Pri 98 % posegov niso poročali o nobenem napadu HAE znotraj 72 ur po odmerku zdravila Cinryze.

#### Pediatrična populacija (starostna skupina 6–11 let)

##### *Zdravilo Cinryze za zdravljenje napadov HAE*

Študija LEVP 2006-1: Dvaindvajset pediatričnih preiskovancev se je zdravilo zaradi 121 akutnih napadov HAE. Delež napadov HAE, pri katerih je bilo doseženo nedvomno olajšanje opredeljujočega simptoma v največ 4 urah po zdravljenju z zdravilom Cinryze, je bil primerljiv pri 22 otrocih, vključenih v študijo (razpon starosti: 2-17), in odraslih. Olajšanje je bilo doseženo pri 89 % oziroma 86 % napadov.

Študija 0624-203: Vključenih je bilo devet preiskovancev (starostna skupina 6–11 let), ki so prejeli enkratni odmerek zdravila Cinryze: 3 preiskovanci (10–25 kg) so prejeli 500 enot(\*); 3 preiskovanci (> 25 kg) 1000 enot(\*) in 3 preiskovanci (> 25 kg) 1500 enot(\*). Vseh 9 (100 %) preiskovancev je v 4 urah po začetku zdravljenja z zdravilom Cinryze doseglo nedvoumen nastop olajšanja simptoma, ki opredeljuje napad HAE. Mediani interval je bil 0,5 ure (razpon: 0,25–2,5 ure): 1,25, 0,25 in 0,5 ure pri 500 enotah(\*), 1000 enotah(\*) oziroma 1500 enotah(\*) zdravila Cinryze. Mediani interval do popolnega izginotja napada HAE pri 9 preiskovancih je bil 13,6 ure (razpon: 1,6–102,3 ure).

##### *Zdravilo Cinryze za preprečevanje napadov HAE*

Študija LEVP 2006-4: Pred vključitvijo v študijo je 23 otrok (razpon starosti: 3 do 17 let) poročalo o mediani mesečni pogostnosti napadov HAE 3,0 (razpon: 0,5-28,0). Otroci v različnih starostnih podskupinah so med študijo, ko so prejeli profilakso z zdravilom Cinryze (1000 enot(\*) na vsake 3 do 7 dni, z izjemo 3-letnega otroka, ki je prejel po 500 enot(\*) vsake 3 do 7 dni), imeli mediano mesečno pogostnost napadov HAE 0,4 (razpon: 0-3,4), 87 % otrok pa je poročalo o povprečno  $\leq 1$  napadu na mesec; ti rezultati so bili primerljivi s tistimi pri odraslih.

Študija 0624-301: sodelovalo je šest pediatričnih preiskovancev (starih od 6 do 11 let), ki so bili randomizirani za odmerjanje dvakrat tedensko v trajanju 12 tednov v 2 zaporedjih zdravljenja (500/1000 enot(\*) ali 1000/500 enot(\*) zdravila Cinryze). Oba odmerka sta povzročila podobno zmanjšanje pogostosti napadov in izkazala klinično korist glede na resnost, trajanje in potrebo po akutnem zdravljenju napadov.

#### Pediatrična populacija (starostna skupina <6 let)

Pri 3 preiskovancih, mlajših od 6 let, je bila uporaba zdravila Cinryze (500 enot(\*) ali 1000 enot(\*)) povezana s povišanjem ravni C1 INH in klinično učinkovitostjo pri akutnem zdravljenju in preprečevanju napadov. Na splošno so preiskovanci dobro prenašali zdravilo Cinryze.

V vseh študijah je uporaba zdravila Cinryze zvečala ravni antigenskega in funkcionalnega inhibitorja C1 po infuzijah v primerjavi z vrednostmi pred infuzijami pri otrocih in odraslih.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri preiskovancih z asimptomatskim HAE so opravili randomizirano odprto farmakokinetično študijo zdravila Cinryze s paralelnimi skupinami. Preiskovanci so prejeli bodisi enkratni intravenski odmerek 1000 enot<sup>(\*)</sup> bodisi odmerek 1000 enot<sup>(\*)</sup>, ki mu je čez 60 minut sledil še en odmerek 1000 enot<sup>(\*)</sup>. Povprečni farmakokinetični parametri za funkcionalni zaviralec C1, izračunani iz podatkov o koncentracijah, popravljenih na izhodišče, so navedeni v preglednici 2.

**Preglednica 2. Povprečni farmakokinetični parametri za funkcionalni zaviralec C1 po uporabi zdravila Cinryze**

<b>Parametri</b>	<b>Enkratni odmerek (1000 enot*)</b>	<b>Dvojni odmerek (odmerek 1000 enot, čez 60 minut še en odmerek 1000 enot)</b>
C <sub>izhodišče</sub> (e/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C <sub>maks</sub> (e/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
na izhodišče popravljena C <sub>maks</sub> (e/ml)	0,37 ± 0,15 (n=12)	0,51 ± 0,19 (n=12)
t <sub>maks</sub> (h) [mediana (razpon)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC <sub>(0-t)</sub> (e*h/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
na izhodišče popravljena AUC <sub>(0-t)</sub> (e*h/ml)	24,5 ± 19,1 (n=12)	39,1 ± 20,0 (n=12)
očistek (CL) (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
razpolovni čas odstranjevanja iz telesa (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n= število ocenjenih preiskovancev.

\* Zgodovinsko pripisane vrednosti aktivnosti so izražene v internih enotah (e.).

Po intravenski aplikaciji enkratnega odmerka zdravila Cinryze preiskovancem s HAE se je serumska koncentracija funkcionalnega zaviralca C1 v 1 do 2 urah podvojila. Zdelo se je, da sta se najvišja serumska koncentracija (C<sub>maks</sub>) in površina pod krivuljo serumska koncentracija-čas (AUC) od enojnega do dvojnega odmerka zvišali, čeprav zvišanje ni bilo sorazmerno odmerku. Povprečni razpolovni čas odstranjevanja funkcionalnega zaviralca C1 iz telesa po aplikaciji zdravila Cinryze je bil 56 ur pri enkratnem odmerku in 62 ur pri dvojnem odmerku.

Ker je zaviralec C1 endogena humana plazemska beljakovina, ni izpostavljen presnavljanju z izoencimi citokroma P450, izločanju ali farmakokinetičnim interakcijam med zdravili, kot so številne spojine z majhno molekularno maso. Za glikoprotein pričakujemo, da se presnavlja z degradacijo v majhne peptide in posamezne aminokisliline. Zato ne pričakujemo, da bi se farmakokinetika in izločanje zdravila Cinryze spremenila zaradi okvare ledvic ali jeter.

### Pediatrična populacija

Aktivnost funkcionalnega zaviralca C1 so merili pri otrocih v dveh odprtih študijah (glejte poglavje 5.1). Povprečno zvečanje aktivnosti funkcionalnega zaviralca C1 od izhodišča, izmerjeno 1 uro po odmerku pri otrocih, starih 2 do <18 let, je bilo med 20 % in 88 % v študiji LEVP 2006-1 (zdravljenje) in med 22 % in 46 % v študiji LEVP 2006-4 (preprečevanje) v primerjavi z 21 % do 66 % in 25 % do 32% pri odraslih. V dveh dodatnih študijah so ocenili plazemske koncentracije pri otrocih (6–11 let).

V študiji 0624-203 so preverili plazemske ravni antigena in funkcionalno aktivnost C1 INH pri 9 preiskovancih po enkratnem intravenskem odmerku 500 enot<sup>(\*)</sup>, 1000 enot<sup>(\*)</sup> ali 1500 enot<sup>(\*)</sup> zdravila Cinryze glede na telesno maso (glejte poglavje 5.1). Ugotovili so zvišanje ravni antigena in funkcionalno aktivnost C1 INH nad izhodiščnimi vrednostmi 1 uro in 24 ur po odmerku.

V študiji 0624-301 so pri 6 preiskovancih merili plazemske ravni antigena in funkcionalno aktivnost C1 INH pred odmerkom in 1 h po intravenski aplikaciji dveh različnih odmerkov zdravila Cinryze

(500 enot<sup>(\*)</sup> in 1000 enot<sup>(\*)</sup>) vsake 3 ali 4 dni v trajanju 12 tednov. Oba odmerka zdravila Cinryze sta povzročila pomembne plazemske koncentracije antigena in funkcionalno aktivnost C1 INH.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij splošne toksičnosti in toksičnosti za razmnoževanje ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Študije genotoksičnosti niso bile opravljene, ker ni verjetno, da bi zdravilna učinkovina vzajemno delovala neposredno z DNK ali drugim kromosomskim materialom. Študije plodnosti, zgodnjega razvoja zarodka in ploda ter študije kancerogenosti niso bile opravljene, ker je pričakovati, da bo kronično odmerjanje živalim povezano z razvojem nevtralizirajočih protiteles proti humani beljakovini.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Prašek:

natrijev klorid  
saharoza  
natrijev citrat  
L-valin  
L-alanin  
L-treonin

Vehikel:

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Za dajanje zdravila uporabljajte samo injekcijske brizge brez silikona (na voljo v pakiranju).

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Zdravilo je treba uporabiti takoj po rekonstituciji. Vendar pa so kemijsko in fizikalno stabilnost med uporabo dokazali za 3 ure pri sobni temperaturi (15 °C – 25 °C).

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

500 i.e. zaviralca C1 v viali iz brezbarvnega stekla (tipa I), zaprti z gumijastim zamaškom (tipa I) in aluminijasto zaporko s plastičnim pokrovčkom.

5 ml vode za injekcije v viali iz brezbarvnega stekla (tipa I), zaprti z gumijastim zamaškom (tipa I) in aluminijasto zaporko s plastičnim pokrovčkom.

Eno pakiranje vsebuje:  
dve viali s praškom;  
dve viali z vehiklom;  
2 pripravi za prenos s filtrom, 2 10-mililitrski brizgi za enkratno uporabo, 2 kompleta za punkcijo vene in 2 zaščitni podlogi.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

En komplet vsebuje material za en odmerek 1000 i.e. ali dva odmerka 500 i.e.

### Rekonstituiranje in dajanje zdravila Cinryze

Pri rekonstituciji, uporabi zdravila in ravnanju s kompletom za dajanje zdravila in iglami je potrebna pazljivost.

Uporabite bodisi pripravo za prenos s filtrom, ki je priložena zdravilu Cinryze, bodisi iglo z dvema koncema, ki je komercialno na voljo.

### Priprava in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Cinryze je namenjeno za intravensko uporabo po rekonstituciji z vodo za injekcije. Viala zdravila Cinryze je samo za enkratno uporabo.

### Rekonstitucija

Za pripravo enega odmerka 500 i.e. potrebujete 1 vialo s praškom, 1 vialo z vehiklom, 1 pripravo za prenos s filtrom, 1 10-mililitrsko brizgo za enkratno uporabo, 1 komplet za punkcijo vene in 1 zaščitno podlogo.

Za pripravo enega odmerka 1000 i.e. potrebujete 2 viali s praškom, 2 viali z vehiklom, 2 pripravi za prenos s filtrom, 1 10-mililitrsko brizgo za enkratno uporabo, 1 komplet za punkcijo vene in 1 zaščitno podlogo.

Vsako vialo z zdravilom rekonstituirajte s 5 ml vode za injekcije.

Ena viala rekonstituiranega zdravila Cinryze ustreza odmerku 500 i.e.

Dve viali rekonstituiranega zdravila Cinryze ustrezata odmerku 1000 i.e. Zato za en odmerek 1000 i.e. združite dve viali.

1. Delo opravite na priloženi zaščitni podlogi, pred opravljanjem naslednjih postopkov si umijte roke.
2. Med postopkom rekonstituiranja uporabljajte aseptično tehniko.
3. Poskrbite, da bosta viala s praškom in viala z vehiklom segreti na sobno temperaturo (15 °C - 25 °C).
4. Z viala s praškom strgajte perforirani trak, kot nakazuje obrnjen trikotnik, da postane vidna oznaka.
5. Odstranite plastična pokrovčka z vial s praškom in vehiklom.
6. Obrišite zamaška z zložencem za dezinfekcijo in ju pustite, da se pred uporabo posušita.
7. Odstranite zaščitno pokrivalo z vrha pakiranja priprave za prenos. Ne vzemite priprave iz pakiranja.
8. Opozorilo: pripravo za prenos morate pritrditi na vialo z vehiklom, preden jo pritrdite na vialo s praškom, da se ne izgubi vakuum v viali s praškom. Položite vialo z vehiklom na ravno površino in zabodite modri konec priprave za prenos v vialo z vehiklom. Pritiskajte navzdol, dokler konica ne prodre skozi sredino zamaška viala z vehiklom in priprava ne zdrsne na svoje mesto. Preden priprava predre zamašek, mora biti v navpični legi.

9. Odstranite plastični omot s priprave za prenos in ga zavržite. Pazite, da se ne boste dotaknili nezaščitenega konca priprave za prenos.
10. Položite vialo s praškom na ravno površino. Zasukajte pripravo za prenos in vialo z vehiklom, ki vsebuje vodo za injekcije, na glavo in zapičite prozorni konec priprave za prenos v vialo s praškom. Pritiskajte navzdol, dokler konica ne prodre skozi gumijasti zamašek in priprava ne zdrsne na svoje mesto. Preden priprava predre zamašek viale z vehiklom, mora biti v navpični legi. Vakuuum v viali s praškom bo vsrkal vehikel. Če v viali ni vakuuma, ne uporabite zdravila.
11. Nežno sukajte vialo s praškom, dokler se ne raztopi ves prašek. Viale s praškom ne stresajte. Prepričajte se, da je ves prašek popolnoma raztopljen.
12. Ločite vialo z vehiklom od priprave za prenos, tako da jo zasukate v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne odstranite prozornega konca priprave za prenos z viale z vehiklom.

Ena viala rekonstituiranega zdravila Cinryze vsebuje 500 i.e. zaviralca C1 v 5 ml, koncentracija je 100 i.e. /ml. Nadaljujte s postopkom dajanja zdravila, če bolniki prejmejo *odmerek 500 i.e.*

Za en odmerek (1000 i.e. /10 ml) morate rekonstituirati dve viali praška Cinryze. Zato ponovite zgornje korake 1 do 12 in uporabite dodatno pakiranje s pripravo za prenos, da boste rekonstituirali drugo vialo s praškom. Ne uporabite še enkrat že uporabljene priprave za prenos. Ko sta viali rekonstituirani, nadaljujte s postopkom dajanja zdravila za *odmerek 1000 i.e.*

#### Postopek dajanja zdravila za odmerek 500 i.e.

1. Med postopkom dajanja zdravila uporabljajte aseptično tehniko.
2. Po rekonstituciji je raztopina zdravila Cinryze brezbarvna do rahlo modra in bistra. Ne uporabite zdravila, če je katera od raztopin motna ali obarvana.
3. Povlecite bat sterilne 10-mililitrske brizge za enkratno uporabo nazaj, da bo v brizgo vstopilo približno 5 ml zraka.
4. Pritrdite brizgo na vrh prozornega konca priprave za prenos tako, da jo zasukate v smeri urnega kazalca.
5. Nežno zasukajte vialo na glavo, vbrizgajte zrak v raztopino in nato počasi vsrkajte rekonstituirano raztopino zdravila Cinryze v brizgo.
6. Ločite brizgo od viale tako, da jo zasukate v smeri urnega kazalca in jo snamete s prozornega konca priprave za prenos.
7. Pred dajanjem rekonstituirano raztopino zdravila Cinryze preglejte, ali vsebuje delce, in je ne uporabite, če opazite delce.
8. Na brizgo, ki vsebuje raztopino zdravila Cinryze, pritrdite komplet za punkcijo vene in intravensko injicirajte vsebino brizge bolniku. Bolniku dajte 500 i.e. (rekonstituiranih v 5 ml vode za injekcije) zdravila Cinryze intravensko s hitrostjo 1 ml na minuto v 5 minutah.

#### Postopek dajanja zdravila za odmerek 1000 i.e.

1. Med postopkom dajanja zdravila uporabljajte aseptično tehniko.
2. Po rekonstituciji je raztopina zdravila Cinryze brezbarvna do rahlo modra in bistra. Ne uporabite zdravila, če je katera od raztopin motna ali obarvana.
3. Povlecite bat sterilne 10-mililitrske brizge za enkratno uporabo nazaj da bo v brizgo vstopilo približno 5 ml zraka.
4. Pritrdite brizgo na vrh prozornega konca priprave za prenos, tako da jo zasukate v smeri urnega kazalca.
5. Nežno zasukajte vialo na glavo, vbrizgajte zrak v raztopino in nato počasi vsrkajte rekonstituirano raztopino zdravila Cinryze v brizgo.
6. Ločite brizgo od viale, tako da jo zasukate v smeri urnega kazalca in jo snamete s prozornega konca priprave za prenos.
7. Z isto brizgo ponovite korake 3 do 6 z drugo vialo rekonstituiranega zdravila Cinryze, da boste dobili kompleten 10-mililitrski odmerek.
8. Pred dajanjem rekonstituirano raztopino zdravila Cinryze preglejte, ali vsebuje delce, in je ne uporabite, če opazite delce.

9. Na brizgo, ki vsebuje raztopino zdravila Cinryze, pritrdite komplet za punkcijo vene in intravensko injicirajte vsebino brizge bolniku. Bolniku dajte 1000 i.e. (rekonstituiranih v 10 ml vode za injekcije) zdravila Cinryze intravensko s hitrostjo 1 ml na minuto v 10 minutah.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Services BVBA  
Rue Montoyer 47  
1000 Brussels  
Belgija

#### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/11/688/001

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 15. junij 2011  
Datum zadnjega podaljšanja: 26 maj 2016

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

**A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

Sanquin Plasma Products B.V.  
Plesmanlaan 125  
1066 CX Amsterdam  
Nizozemska

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Dunaj  
Avstrija

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
1221 Dunaj  
Avstrija

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

- **Uradna sprostitev serije:**

V skladu s členom 114 Direktive 2001/83/ES z vsemi dopolnitvami in spremembami serijo uradno sprosti državni laboratorij ali laboratorij, določen v ta namen.

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.



## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Pred uvedbo zdravila na trg v vsaki državi članici mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom uskladiti vsebino in obliko izobraževalnega gradiva z nacionalnim pristojnim organom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) mora zagotoviti, da bodo vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Cinryze, prejeli izobraževalni paket.

Izobraževalni paket mora vsebovati:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila Cinryze;

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce;

Izobraževalna gradiva za osebe, ki niso zdravstveni delavci.

Izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce mora vključevati informacije o naslednjih ključnih elementih:

Podatkov o uporabi tega zdravila doma in o samozdravljenju z njim je malo.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, je odgovoren za to, da določi, kateri bolniki bi bili lahko primerni za uporabo zdravila doma oziroma za samozdravljenje z zdravilom Cinryze.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, je odgovoren za to, da poskrbi za ustrezno izobraževanje osebe, ki ni zdravstveni delavec in ki bo uporabljala zdravilo doma, na primer bolnik v primeru samozdravljenja ali družinski član. Treba je redno ocenjevati bolnikovo/negovalčevo uporabo zdravila, da se zagotovi vzdrževanje najboljše prakse.

Zagotovljeno izobraževanje mora vsebovati naslednje elemente:

Navodila za shranjevanje,

odmerki in indikacije za zdravljenje,

priprava enega odmerka zdravila Cinryze (500 i.e.) z rekonstitucijo ene vial,

priprava enega odmerka zdravila Cinryze (1000 i.e.) z rekonstitucijo dveh vial,

način rekonstitucije posamezne vial,

tehnika intravenske injekcije,

način in hitrost dajanja (injiciranja) enega odmerka zdravila Cinryze (500 i.e.),

način in hitrost dajanja (injiciranja) enega odmerka zdravila Cinryze (1000 i.e.),

navodilo, da je treba poiskati nujno medicinsko pomoč v primeru, ko ne uspe intravensko injiciranje,

ali v primeru neučinkovitosti zdravila,

navodila za ravnanje v primeru možnih neželenih učinkov,

informacije, da je treba voditi dnevnik in v njem dokumentirati vsak doma prejeti odmerek zdravila, dnevnik pa prinesiti na vsak zdravniški pregled. Zbrani podatki morajo obsegati:

Datum in čas zdravljenja,  
številko serije in prejeti odmerek,  
indikacijo za zdravljenje (akuten napad ali profilaksa),  
odziv na zdravljenje,  
morebitne neželene učinke.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, se mora prepričati, da si je oseba, ki ni zdravstveni delavec, pridobila vse potrebno strokovno znanje in da se zdravilo Cinryze lahko varno in učinkovito uporablja doma.

Obstoj registra po prihodu zdravila na trg. Zdravstvene delavce naj se spodbudi k vpisu bolnikov v register.

Izobraževalno gradivo za osebe, ki niso zdravstveni delavci, naj obsega informacije o naslednjih ključnih elementih:

Podatkov o uporabi tega zdravila doma in o samozdravljenju z njim je malo.

Zdravnik, ki predpisuje zdravilo, se lahko odloči, da nekaterim bolnikom lahko daje zdravilo Cinryze doma oseba, ki ni zdravstveni delavec, na primer družinski član, ali da si zdravilo lahko dajejo zdravilo bolniki sami.

Osebe, ki niso zdravstveni delavci, si morajo pridobiti potrebno znanje, preden se lahko zdravilo Cinryze varno in učinkovito uporabljajo doma.

Zdravnik, ki je predpisal zdravilo, bo poskrbel za izobraževanje o naslednjih elementih:

Navodila za shranjevanje,  
odmerki in indikacije za zdravljenje,  
priprava enega odmerka zdravila Cinryze (500 i.e.) z rekonstitucijo ene vial,  
priprava enega odmerka zdravila Cinryze (1000 i.e.) z rekonstitucijo dveh vial,  
način rekonstitucije posamezne vial,  
tehnika intravenske injekcije,  
način in hitrost dajanja (injiciranja) enega odmerka zdravila Cinryze (500 i.e.),  
način in hitrost dajanja (injiciranja) enega odmerka zdravila Cinryze (1000 i.e.),  
navodilo, da je treba poiskati nujno medicinsko pomoč v primeru, ko ne uspe intravensko injiciranje, ali v primeru neučinkovitosti zdravila,  
navodila za ravnanje v primeru možnih neželenih učinkov,  
informacije, da je treba voditi dnevnik in v njem dokumentirati vsak doma prejeti odmerek zdravila, dnevnik pa prinesiti na vsak zdravniški pregled. Zbrani podatki morajo obsegati:  
Datum in čas zdravljenja,  
številko serije in prejeti odmerek,  
indikacijo za zdravljenje (akuten napad ali profilaksa),  
odziv na zdravljenje,  
morebitne neželene učinke.

Bolnik naj doma hrani navodilo s podrobnostmi glede ključnih elementov izobraževanja zaradi nadaljnjih napotkov.

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
<p>Treba je vzpostaviti register po prihodu zdravila na trg, katerega cilj bo pridobivanje dodatnih informacij o varnosti in uporabi zdravila Cinryze v EU. Nadaljnje informacije, ki jih bo treba zbirati, bodo obsegale podatke o izpostavljenosti zdravilu, neželenih učinkih zdravila, pogostnosti napadov, dolgoročnih podatkih o varnosti, uporabi pri nosečnicah z izidom nosečnosti, pa tudi o uporabi v pediatrični populaciji. Posebno pozornost bo treba posvetiti spremljanju primerov hudih in laringealnih napadov, pa tudi primerov, pri katerih se zdravljenje začne več kot 4 ure po začetku napada; poročati je treba o podrobnostih glede uporabljenega odmerka, časovni razporeditvi odmerjanja, varnosti in izidu učinkovitosti. O podatkih, zbranih v tem registru, je treba poročati CHMP sočasno s predložitvami PSUR.</p>	<p>Cikel PSUR</p>

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Cinryze 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje  
zaviralec C1 (humani)

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Po rekonstituciji ena viala vsebuje 500 i.e. zaviralca C1 (humanega) na 5 ml, kar ustreza koncentraciji 100 i.e. /ml. Za enkratni odmerek morate združiti dve viali rekonstituiranega zdravila Cinryze.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Viala s praškom: natrijev klorid, saharoza, natrijev citrat, L-valin, L-alanin, L-treonin.  
Viala z vehiklom: voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

prašek in vehikel za raztopino za injiciranje

2 viali s praškom,  
2 viali z vehiklom,  
2 pripravi za prenos s filtrom,  
2 10-mililitrski brizgi za enkratno uporabo,  
2 kompleta za punkcijo vene,  
2 zaščitni podlogi.

**5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA**

intravenska uporaba  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

*Shire Services BVBA  
Rue Montoyer 47  
B - 1000 Brussels  
Belgija*

**12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

EU/1/11/688/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

*Cinryze*

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI ZDRAVILA CINRYZE**

**1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE**

Cinryze 500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje  
zaviralec C1 (humani)  
i.v. uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

500 i.e.

**6. DRUGI PODATKI**



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI VEHIKLA**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

vehikel za zdravilo Cinryze  
voda za injekcije

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

5 ml

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Cinryze 500 i.e. prašek in vehikel za raztopino za injiciranje zaviralec C1 (humani)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Cinryze in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cinryze
3. Kako jemati zdravilo Cinryze
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Cinryze
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Cinryze in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Cinryze vsebuje kot zdravilno učinkovino humano beljakovino, ki se imenuje “zaviralec C1”.

Zaviralec C1 je naravna beljakovina, ki je normalno prisotna v krvi. Če imate nizko koncentracijo zaviralca C1 v krvi ali če zaviralec C1 pri vas ne deluje pravilno, se lahko pojavljajo napadi otekanja (ki se imenujejo angioedem). Med simptomi so lahko bolečine v trebuhu in otekanje:

- dlani in stopal,
- obraza, očesnih vek, ustnic ali jezika,
- grla (larinksa), ki lahko oteži dihanje,
- spolovil.

Pri odraslih in otrocih lahko zdravilo Cinryze zviša koncentracijo zaviralca C1 v krvi in bodisi prepreči (pred medicinskimi ali zobozdravstvenimi posegi), da bi se ti napadi otekanja pojavljali, bodisi tak napad zaustavi, če se je že začel.

Pri odraslih, mladostnikih in otrocih (starih 6 let in več) lahko zdravilo Cinryze zviša koncentracijo zaviralca C1 v krvi in rutinsko preprečuje napade otekanja.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Cinryze

### Ne jemljite zdravila Cinryze

- če ste alergični na zaviralec C1 ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Pomembno je, da poveste zdravniku, če mislite, da ste kdaj imeli alergijsko reakcijo na katerokoli sestavino zdravila Cinryze.

### Opozorila in previdnostni ukrepi

- Preden se začnete zdraviti z zdravilom Cinryze, je pomembno, da poveste zdravniku, če imate ali ste kdaj imeli težave s strjevanjem krvi (trombotični dogodki). V tem primeru vas bodo med zdravljenjem skrbno spremljali.
- Če po tistem, ko ste prejeli zdravilo Cinryze, opazite nastanek izpuščaja, stiskanje v prsih, sopenje ali pospešen srčni utrip, morate to **nemudoma** povedati zdravniku. Glejte poglavje 4.
- Kadar so zdravila izdelana iz humane krvi ali plazme, se uporabljajo nekateri ukrepi, ki preprečujejo, da bi se okužbe prenašale na bolnike. Med temi ukrepi sta skrbna izbira dajalcev krvi in plazme, ki zagotavlja, da sta izključeni kri in plazma tveganih dajalcev, s katerima bi se lahko prenašale okužbe, in testiranje vsake enote darovane krvi posameznih dajalcev in zalog plazme na znake virusov/okužb. Izdelovalci teh izdelkov pri predelavi krvi in plazme uporabljajo tudi ukrepe, ki lahko inaktivirajo ali odstranijo viruse. Kljub tem ukrepom pri uporabi zdravil, pripravljenih iz humane krvi ali plazme, ni mogoče popolnoma izključiti možnosti prenašanja okužb. To velja tudi za morebitne neznane oziroma nove viruse ali druge vrste okužb.
- Menimo, da so storjeni ukrepi učinkoviti za viruse z ovojnico, na primer virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV) in virusa hepatitisa B in hepatitisa C, in za gole viruse, kot sta virus hepatitisa A in parvovirus B19.
- Če redno ali večkrat prejimate zdravila z zaviralcem C1, izdelana iz humane plazme, vam lahko zdravnik svetuje, da pretehtate možnost cepljenja proti hepatitisu A in B.
- Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil naj vaša medicinska sestra ali zdravnik zabeleži ime in številko serije zdravila.

### Otroci

Zdravilo Cinryze ni namenjeno uporabi pri otrocih, mlajših od 6 let, za rutinsko preprečevanje napadov angioedema.

### Druga zdravila in zdravilo Cinryze

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

### Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo. Podatkov o varnosti uporabe zdravila Cinryze med nosečnostjo in dojenjem je malo. Zdravnik se bo pogovoril z vami o tveganju in koristih uporabe tega zdravila.

### Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Cinryze ima blag vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

## **Zdravilo Cinryze vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 11,5 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 0,5 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

### **3. Kako jemati zdravilo Cinryze**

Vaše zdravljenje bo začel, vodil in nadzoroval zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z dednim angioedemom (HAE – hereditary angioedema).

Zdravilo Cinryze bo za vas najbrž pripravil in vam ga injiciral zdravnik ali medicinska sestra. Če se bo zdravnik odločil, da si lahko zdravilo dajete sami, bo on ali medicinska sestra naučil vas ali vašega družinskega člana pripravljati in injicirati zdravilo Cinryze. Zdravnik bo redno ocenjeval, kako vi ali vaš družinski član/negovalec pripravljata in dajeta zdravilo.

Priporočeni odmerek zdravila Cinryze za odrasle, mladostnike, otroke, starejše bolnike in bolnike, ki imajo težave z ledvicami ali jetri, je:

#### **Uporaba pri odraslih in mladostnikih (starih 12 let in več)**

##### **Zdravljenje napadov otekanja**

- Pri prvem znaku napada otekanja je treba injicirati odmerek 1000 i.e. (dve viali) zdravila Cinryze.
- Drugo injekcijo 1000 i.e. lahko prejmete, če se simptomi po 60 minutah ne izboljšajo.
- Če dobite hud napad, posebno otekanje grla (larinksa), in v primerih, ko je začetek zdravljenja prestavljen, lahko prejmete drugi odmerek 1000 i.e. prej kot 60 minut po prvem odmerku, odvisno od vašega kliničnega odziva.
- Zdravilo Cinryze se mora injicirati intravensko (v veno).

##### **Rutinsko preprečevanje napadov otekanja**

- Za preprečevanje napadov otekanja je treba injicirati odmerek 1000 i.e. (dve viali) zdravila Cinryze vsake 3 ali 4 dni.
- Presledek med odmerki lahko vaš zdravnik prilagodi vašemu odzivu na zdravilo Cinryze.
- Zdravilo Cinryze se mora injicirati intravensko (v veno).

##### **Preprečevanje napadov otekanja pred operacijo**

- Odmerek 1000 i.e. (dve viali) zdravila Cinryze je treba injicirati do 24 ur pred internističnim, stomatološkim ali kirurškim posegom.
- Zdravilo Cinryze se mora injicirati intravensko (v veno).

## Uporaba pri otrocih

Zdravljenje napadov angioedema	Predoperativno preprečevanje napadov angioedema	Rutinsko preprečevanje napadov angioedema
<p><u>Od 2 do 11 let, &gt; 25 kg:</u> Odmerek 1000 i.e. (dve viali) zdravila Cinryze je treba injicirati ob prvem znaku napada otekanja.</p> <p>Če se v 60 minutah vaši simptomi ne izboljšajo, lahko dobite še eno injekcijo s 1000 i.e.</p> <p><u>Od 2 do 11 let, 10–25 kg:</u> Odmerek 500 i.e. (ena viala) zdravila Cinryze je treba injicirati ob prvem znaku napada otekanja.</p> <p>Če se v 60 minutah vaši simptomi ne izboljšajo, lahko dobite še eno injekcijo s 500 i.e.</p>	<p><u>Od 2 do 11 let, &gt; 25 kg:</u> Do 24 ur pred internističnim, stomatološkim ali kirurškim posegom je treba injicirati 1000 i.e. (dve viali) zdravila Cinryze.</p> <p><u>Od 2 do 11 let, 10–25 kg:</u> Do 24 ur pred internističnim, stomatološkim ali kirurškim posegom je treba injicirati 500 i.e. (eno vialo) zdravila Cinryze.</p>	<p><u>Od 6 do 11 let:</u> Za rutinsko preprečevanje napadov otekanja je treba injicirati odmerek 500 i.e. (eno vialo) zdravila Cinryze vsake 3 ali 4 dni.</p> <p>Zdravnik lahko prilagodi interval odmerjanja glede na vaš odziv na zdravilo Cinryze.</p>

## Rekonstitucija in način uporabe

Zdravilo Cinryze vam navadno injicira v veno (intravensko) vaš zdravnik ali medicinska sestra. Zdravilo Cinryze si lahko injicirate tudi sami ali vam ga injicira vaš negovalec, vendar le po tem, ko se ustrezno izobrazita. Če si zdravilo Cinryze injicirate sami, ga vedno uporabljajte natančno tako, kot vam je naročil zdravnik. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom. Če se vaš zdravnik odloči, da bi utegnili biti primerni za tako zdravljenje na domu, vam bo dal natančna navodila. Voditi boste morali dnevnik, da boste dokumentirali vsak doma prejeti odmerek zdravila, in ga pri vsakem obisku prinesli zdravniku. Zdravnik bo tudi redno ocenjeval vašo tehniko injiciranja oziroma tehniko injiciranja vašega negovalca, da bo zagotovljeno stalno ustrezno ravnanje z zdravilom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

To lahko vključuje tudi alergijske reakcije.

**Nemudoma** povejte zdravniku, če po uporabi tega zdravila opazite enega ali več od naslednjih simptomov. Čeprav so simptomi redki, so lahko zelo hudi.

Nenadna zasoplost, oteženo dihanje, otekanje vek, obraza ali ustnic, izpuščaj ali srbenje (posebno po vsem telesu).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov): glavobol, navzea.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov): preobčutljivost, omotičnost, bruhanje, izpuščaj, srbenje ali rdečica, izpuščaj ali bolečina na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov): zvišan krvni sladkor, krvni strdek, bolečina v venah, vročinski oblivi, kašelj, bolečine v trebuhu, driska, luščenje kože, otekanje sklepov in mišic, bolečine v mišicah in bolečine v prsnem košu.

Pričakujemo, da bodo neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih podobni kot pri odraslih.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Cinryze**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in vialah poleg oznake "EXP". Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po rekonstituciji je treba raztopino zdravila Cinryze uporabiti takoj.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Cinryze**

Zdravilna učinkovina je zaviralec C1, izdelan iz plazme človeških dajalcev. Ena viala praška vsebuje 500 i.e. zaviralca C1. Po rekonstituciji vsebuje ena viala 500 i.e. zaviralca C1 (humanega) na 5 ml, kar ustreza koncentraciji 100 i.e./ml. Dve viali rekonstituiranega zdravila Cinryze vsebujeta 1000 i.e. zaviralca C1 (humanega) na 10 ml, kar ustreza koncentraciji 100 i.e./ml.

Celotna vsebnost beljakovin rekonstituirane raztopine je  $15 \pm 5$  mg/ml.

Ena mednarodna enota (i.e.) ustreza količini zaviralca C1 v 1 ml normalne humane plazme.

Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, saharoza, natrijev citrat, L-valin, L-alanin in L-treonin. (Glejte poglavje 2.)

Vehikel: voda za injekcije.

### **Izgled zdravila Cinryze in vsebina pakiranja**

Prašek in vehikel za raztopino za injiciranje.

Zdravilo Cinryze je bel prašek v viali.

Potem ko se prašek raztopi v vodi za injekcije, je raztopina bistra in brezbarvna do rahlo modra.

Eno pakiranje vsebuje:

2 viali zdravila Cinryze 500 i.e. prašek za raztopino za injiciranje,  
2 viali vode za injekcije (po 5 ml),  
2 pripravi za prenos s filtrom,  
2 10-mililitrski brizgi za enkratno uporabo,  
2 kompleta za punkcijo vene,  
2 zaščitni podlogi.

Za dajanje zdravila uporabljajte samo injekcijske brizge brez silikona (na voljo v pakiranju).

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

#### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Shire Services BVBA  
Rue Montoyer 47  
B - 1000 Brussels Belgija  
[medinfoEMEA@shire.com](mailto:medinfoEMEA@shire.com)  
Tel: +800 668 384 70

#### **Proizvajalec**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Dunaj  
Avstrija

Baxter AG  
Industriestrasse 67  
1221 Dunaj  
Avstrija

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano.**

#### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.



Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### Rekonstitucija in dajanje zdravila Cinryze

Pri rekonstituciji, uporabi zdravila in ravnanju s kompletom za dajanje zdravila in iglami je potrebna pazljivost.

Uporabite bodisi pripravo za prenos s filtrom, ki je priložena zdravilu Cinryze, bodisi iglo z dvema koncema, ki je komercialno na voljo.

Za dajanje zdravila uporabljajte samo injekcijske brizge brez silikona (na voljo v pakiranju).

### Priprava in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Cinryze je namenjeno za intravensko uporabo (v veno) po rekonstituciji z vodo za injekcije. Viala zdravila Cinryze je samo za enkratno uporabo.

### Rekonstitucija

Za odmerek 500 i.e.: potrebujete 1 vialo s praškom, 1 vialo z vehiklom, 1 pripravo za prenos s filtrom, 1 10-mililitrsko brizgo za enkratno uporabo, 1 komplet za punkcijo vene in 1 zaščitno podlogo. Preostalo vialo in pripomočke za dajanje zdravila shranite za naslednji odmerek.

Za odmerek 1000 i.e.: potrebujete 2 viali s praškom, 2 viali z vehiklom, 2 pripravi za prenos s filtrom, 1 10-mililitrsko brizgo za enkratno uporabo, 1 komplet za punkcijo vene in 1 zaščitno podlogo.

Vsako vialo z zdravilom rekonstituirajte s 5 ml vode za injekcije.

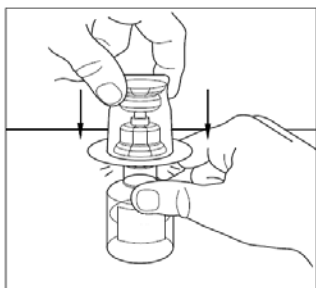
Ena viala rekonstituiranega zdravila Cinryze ustreza odmerku 500 i.e. Zato rekonstituirajte samo eno vialo zdravila Cinryze za en odmerek s 500 i.e.

Dve viali rekonstituiranega zdravila Cinryze ustrezata odmerku 1000 i.e. Zato za en odmerek 1000 i.e. združite dve viali.

1. Delo opravite na priloženi zaščitni podlogi, pred opravljanjem naslednjih postopkov si umijte roke.
2. Med postopkom rekonstituiranja uporabljajte aseptično tehniko.
3. Poskrbite, da bosta viala s praškom in viala z vehiklom segreti na sobno temperaturo (15 °C - 25 °C).
4. Z viale s praškom strgajte perforirani trak, kot nakazuje obrnjen trikotnik, da postane vidna oznaka.
5. Odstranite plastična pokrovčka z vial s praškom in vehiklom.
6. Obrišite zamaška z zložencem za dezinfekcijo in ju pustite, da se pred uporabo posušita.
7. Odstranite zaščitno pokrivalo z vrha pakiranja priprave za prenos. Ne vzemite priprave iz pakiranja.



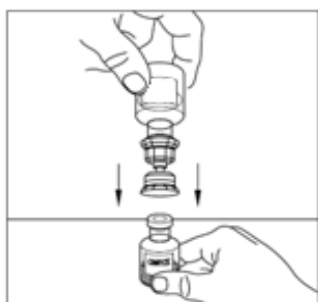
8. Opozorilo: pripravo za prenos morate pritrditi na vialo z vehiklom, preden jo pritrdite na vialo s praškom, da se ne izgubi vakuum v viali s praškom. Položite vialo z vehiklom na ravno površino in zabodite modri konec priprave za prenos v vialo z vehiklom. Pritiskajte navzdol, dokler konica ne prodre skozi sredino zamaška vialo z vehiklom in priprava ne zdrsne na svoje mesto. Preden priprava prodre zamašek, mora biti v navpični legi.



9. Odstranite plastični oмот s priprave za prenos in ga zavržite. Pazite, da se ne boste dotaknili nezaščitenega konca priprave za prenos.



10. Položite vialo s praškom na ravno površino. Zasukajte pripravo za prenos in vialo z vehiklom, ki vsebuje vodo za injekcije, na glavo in zapčite prozorni konec priprave za prenos v vialo s praškom. Pritiskajte navzdol, dokler konica ne prodre skozi gumijasti zamašek in priprava ne zdrsne na svoje mesto. Preden priprava prodre zamašek vialo z vehiklom, mora biti v navpični legi. Vakuum v viali s praškom bo vsrkal vehikel. Če v viali ni vakuuma, ne uporabite zdravila. Nežno sukajte vialo s praškom, dokler se ne raztopi ves prašek. Vialo s praškom ne stresajte. Prepričajte se, da je ves prašek popolnoma raztopljen.



11. Nežno sukajte vialo s praškom, dokler se ne raztopi ves prašek. Vialo s praškom ne stresajte. Prepričajte se, da je ves prašek popolnoma raztopljen.



- Ločite vialo z vehiklom od priprave za prenos, tako da jo zasukate v nasprotni smeri urnega kazalca. Ne odstranite prozornega konca priprave za prenos z viale z vehiklom.

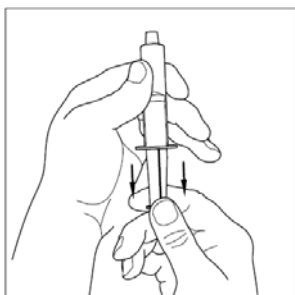


Ena viala rekonstituiranega zdravila Cinryze vsebuje 500 i.e. zaviralca C1 v 5 ml, koncentracija je 100 i.e. /ml. Nadaljujte s postopkom dajanja zdravila, če bolniki dobijo odmerek 500 i.e.

Za en odmerek (1000 i.e. /10 ml) morate rekonstituirati dve viali praška Cinryze. Zato ponovite zgornje korake 1 do 12 in uporabite dodatno pakiranje s pripravo za prenos, da boste rekonstituirali drugo vialo s praškom. Ne uporabite še enkrat že uporabljene priprave za prenos. Ko sta viali rekonstituirani, nadaljujte s postopkom dajanja odmerka 1000 i.e.

*Postopek dajanja zdravila za odmerek 500 i.e.*

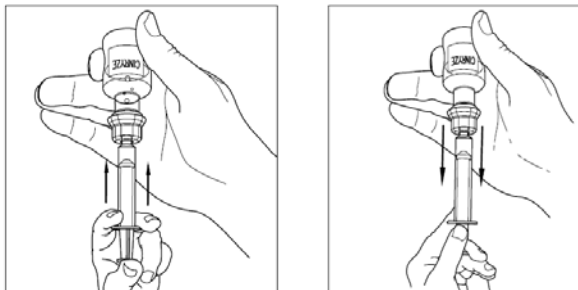
- Med postopkom dajanja zdravila uporabljajte aseptično tehniko.
- Po rekonstituciji je raztopina zdravila Cinryze brezbarvna do rahlo modra in bistra. Ne uporabite zdravila, če je katera od raztopin motna ali obarvana.
- Povlecite bat sterilne 10-militske brizge za enkratno uporabo nazaj, da bo v brizgo vstopilo približno 5 ml zraka.



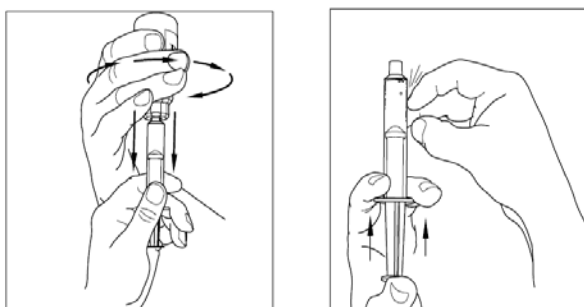
- Pritrdite brizgo na vrh prozornega konca priprave za prenos tako, da jo zasukate v smeri urnega kazalca.



5. Nežno zasukajte vialo na glavo, vbrizgajte zrak v raztopino in nato počasi vsrkajte rekonstituirano raztopino zdravila Cinryze v brizgo.



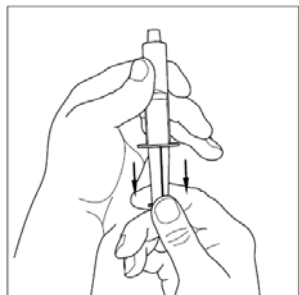
6. Ločite brizgo od viale tako, da jo zasukate v smeri urnega kazalca in jo snamete s prozornega konca priprave za prenos.



7. Pred dajanjem rekonstituirano raztopino zdravila Cinryze preglejte, ali vsebuje delce, in je ne uporabite, če opazite delce.
8. Na brizgo, ki vsebuje raztopino zdravila Cinryze, pritrdite komplet za punkcijo vene in intravensko (v veno) injicirajte vsebino brizge bolniku. Bolniku dajte 500 i.e. (rekonstituiranih v 5 ml vode za injekcije) zdravila Cinryze intravensko (v veno) s hitrostjo 1 ml na minuto v 5 minutah.

*Postopek dajanja zdravila za odmerek 1000 i.e.*

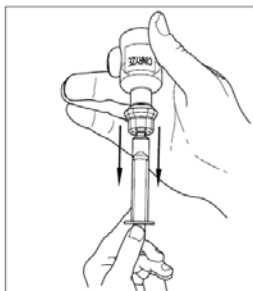
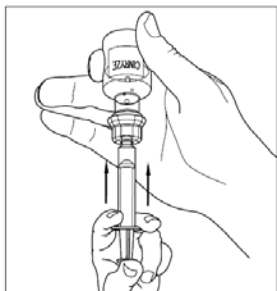
1. Med postopkom dajanja zdravila uporabljajte aseptično tehniko.
2. Po rekonstituciji je raztopina zdravila Cinryze brezbarvna do rahlo modra in bistra. Ne uporabite zdravila, če je katera od raztopin motna ali obarvana.
3. Povlecite bat sterilne 10-militske brizge za enkratno uporabo nazaj, da bo v brizgo vstopilo približno 5 ml zraka.



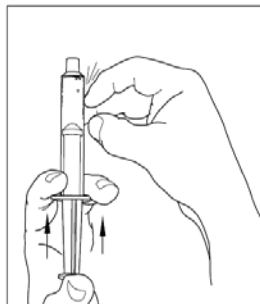
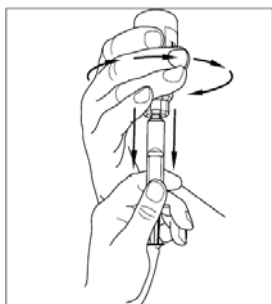
4. Pritrdite brizgo na vrh prozornega konca priprave za prenos, tako da jo zasukate v smeri urnega kazalca.



5. Nežno zasukajte vialo na glavo, vbrizgajte zrak v raztopino in nato počasi vsrkajte rekonstituirano raztopino zdravila Cinryze v brizgo.



6. Ločite brizgo od viale, tako da jo zasukate v smeri urnega kazalca in jo snamete s prozornega konca priprave za prenos.



7. Z isto brizgo ponovite korake 3 do 6 z drugo vialo rekonstituiranega zdravila Cinryze, da boste dobili kompleten 10-mililitrski odmerek.
8. Pred dajanjem rekonstituirano raztopino zdravila Cinryze preglejte, ali vsebuje delce, in je ne uporabite, če opazite delce.
9. Na brizgo, ki vsebuje raztopino zdravila Cinryze, pritrdite komplet za punkcijo vene in intravensko (v veno) injicirajte vsebino brizge bolniku. Bolniku dajte 1000 i.e. (rekonstituiranih v 10 ml vode za injekcije) zdravila Cinryze intravensko (v veno) s hitrostjo 1 ml na minuto v 10 minutah.

Neuporabljen zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.