

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cinryze 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

500 nemzetközi egység (NE), humán donorok plazmájából előállított humán C1-észteráz-inhibítort tartalmaz port tartalmazó, egyszer használatos injekciós üvegenként.

Feloldás után 500 NE humán C1-észteráz-inhibítort tartalmaz 5 ml-es injekciós üvegenként, ami 100 NE/ml-es koncentrációnak felel meg. Egy NE 1 ml normál humán plazma C1-észteráz-inhibitor-tartalmával egyenértékű.

Feloldás után az oldat teljes fehérjetartalma 15 ± 5 mg/ml.

Ismert hatású segédanyagok

Minden egyes Cinryze injekciós üveg körülbelül 11,5 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

Fehér por.

Az oldószer tiszta, színtelen oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Örökletes angiooedemában (hereditary angioedema – HAE) szenvedő felnőttek, serdülők és gyermekek (2 éves és idősebb) angiooedemás rohamainak kezelésére vagy beavatkozások előtti megelőzésére.

Angiooedemás rohamok rutinszerű megelőzésére örökletes angiooedema (HAE) súlyos, visszatérő rohamaiban szenvedő felnőtteknél, serdülőknél és (6 éves és idősebb) gyermekeknél, akik a szájon át adott megelőző kezeléseket nem tolerálják vagy ezek nem nyújtanak megfelelő védelmet számukra, illetve akik ismételt akut kezeléssel nem kezelhetők megfelelően.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Cinryze-kezelést az örökletes angiooedemában (HAE) szenvedő betegek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell megkezdeni.

Adagolás

Felnőttek

Angiooedemás rohamok kezelése

- 1000 NE Cinryze az angiooedemás roham kezdetének első jelére.
- Egy második 1000 NE-es dózis adható, ha a beteg 60 perc elteltével nem reagált megfelelően.
- Olyan betegeknél, akiknél a géget érintő rohamok lépnek fel, vagy ha a kezelést későn kezdték meg, akkor a második adag beadható 60 percnél hamarabb.

Angiooedemás rohamok rutinszerű megelőzése

- Angiooedemás rohamok rutinszerű megelőzése céljából az ajánlott kezdő adag 1000 NE Cinryze 3-4 naponta. Lehetséges, hogy az adagok között eltelő időszakok hosszát az egyéni válasznak megfelelően módosítani kell. A Cinryze-zel végzett rendszeres profilaxis további szükségességét rendszeresen felül kell vizsgálni.

Angiooedemás rohamok beavatkozások előtti megelőzése

- 1000 NE Cinryze az orvosi, fogorvosi vagy sebészi beavatkozást megelőző 24 órán belül.

Gyermekek és serdülők

Serdülők

12 és 17 év közötti gyermekek és serdülők esetében a kezelésre, rutinszerű megelőzésre vagy beavatkozások előtti megelőzésre ugyanaz az adag alkalmazandó, mint felnőtteknél.

Gyermekek

A Cinryze biztonságosságát és hatásosságát 2 évnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A 6 évnél fiatalabb gyerekekre vonatkozó adagolási javaslatokat korlátozott mennyiségű adat támasztja alá. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található.

Az angiooedemás rohamok kezelése	Az angiooedemás rohamok beavatkozás előtti megelőzése	Az angiooedemás rohamok rutinszerű megelőzése
<u>2-11 év, >25 kg:</u> 1000 NE Cinryze az akut roham első jelének megjelenésekor. Egy második 1000 NE-es adag adható, ha a beteg 60 perc után sem reagál megfelelően.	<u>2-11 év, >25 kg:</u> 1000 NE Cinryze az orvosi, fogorvosi vagy sebészeti beavatkozást megelőző 24 órán belül.	<u>6-11 év:</u> 500 NE Cinryze 3-4 naponta a javasolt mennyiség az angiooedemás rohamok rutinszerű megelőzésének kezdő adagjaként. Az egyéni választól függően szükség lehet az adagolási gyakoriság és az adag módosítására. A folyamatos Cinryze profilaxis szükségességét rendszeresen felül kell vizsgálni.
<u>2-11 év, 10-25 kg:</u> 500 NE Cinryze az akut roham első jelének megjelenésekor. Egy második 500 NE-es adag adható, ha a beteg 60 perc után sem reagál megfelelően	<u>2-11 év, 10-25 kg:</u> 500 NE Cinryze az orvosi, fogorvosi vagy sebészeti beavatkozást megelőző 24 órán belül.	

Idősek

Specifikus vizsgálatokat nem végeztek. Idős, 65 éves és idősebb betegek esetében a kezelésre, rutinszerű megelőzésre vagy beavatkozások előtti megelőzésre ugyanaz az adag alkalmazandó, mint felnőtteknél.

Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek

Specifikus vizsgálatokat nem végeztek. Vese- vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében a kezelésre, rutinszerű megelőzésre vagy beavatkozások előtti megelőzésre ugyanaz az adag alkalmazandó, mint felnőtteknél.

Az alkalmazás módja

Kizárólag intravénás alkalmazásra.

A feloldott készítményt intravénás injekció formájában kell beadni, 1 ml per perc sebességgel. A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Thromboticus események

Thromboticus eseményekről számoltak be olyan újszülöttek és csecsemők esetében, akik cardialis bypass műtéten estek át, miközben egy másik C1-észteráz-inhibitor készítményt nagy adagokban (akár 500 Egység^(*)/ttkg) kaptak az alkalmazási előírásban nem szereplő javallatban, kapilláris szivárgás szindróma megelőzésére. Állatokon végzett vizsgálat alapján van egy potenciális thrombogen küszöb 200 Egység^(*)/ttkg-ot meghaladó adagoknál. Azokat a betegeket, akiknél a thromboticus események ismert kockázati tényezői állnak fenn (beleértve a tartós kanülöket is), gondosan ellenőrizni kell.

() [Korábban a vonatkozó hatásereősség értékek meghatározása egy házon belüli referencia standardhoz viszonyítva történt, ahol 1 Egység (E) 1 ml normál humán plazmában található átlagos C1-észteráz-inhibitor mennyiségnek felelt meg.] Jelenleg bevezetésre került egy nemzetközi referencia standard (NE), amelynél a NE-t szintén az 1 ml normál humán plazmában található C1-észteráz-inhibitor mennyiségként határozták meg.*

Átvihető ágensek

Az emberi vérből vagy plazmából előállított gyógyszerek alkalmazásából eredő fertőzések megelőzésére szolgáló standard eljárások közé tartozik a donorok kiválasztása, az egyes donoroktól levett anyagok, valamint a plazmakeverékek (poolok) szűrővizsgálata specifikus infekciós markerek irányába, és hatékony vírusinaktiváló/-eliminációs eljárások beillesztése a gyártási folyamatba. Mindezek ellenére emberi vérből illetve plazmából előállított gyógyszerek alkalmazása esetén a fertőző ágensek átvitelének lehetősége nem zárható ki teljes mértékben. Ez érvényes az ismeretlen, illetve újonnan felbukkanó vírusokra és egyéb kórokozókra is.

Az alkalmazott módszerek hatékonynak tekinthetők a burokkal rendelkező vírusok, például a HIV, HBV és HCV, valamint a burokkal nem rendelkező HAV és parvovírus B19 esetében.

A megfelelő védőoltások (hepatitis A és B) megfontolandók azoknál a betegeknél, akik rendszeresen/ismételten kapnak humán plazma eredetű C1-észteráz-inhibitor készítményt.

Túlérzékenység

Túlérzékenységi reakciók jelentkezhetnek, mint bármely biológiai készítmény esetében. A túlérzékenységi reakciók az angiooedemás roham tüneteivel hasonló tünetekkel járhatnak. A betegeket tájékoztatni kell a túlérzékenységi reakciók korai tüneteiről, ezek közé tartozik a csalánkiütés, a generalizált urticaria, a mellkasi szorító érzés, a sípoló légzés, a hypotonia és az anaphylaxia. Amennyiben a készítmény beadása után ilyen tünetek jelentkeznek, azonnal értesíteni kell az orvost. Anaphylaxiás reakciók vagy sokk esetén sürgősségi kezelést kell alkalmazni.

Otthoni kezelés és öninjekciózás

A gyógyszer otthoni kezelés során, illetve öninjekciózással történő alkalmazásáról korlátozottak az adatok. Az otthoni kezeléssel járó lehetséges kockázatok magával a beadással függnek össze, valamint a mellékhatások, főként a túlérzékenység kezelésével. Adott betegnél az otthoni kezelés alkalmazására vonatkozó döntést a kezelőorvosnak kell meghoznia, akinek gondoskodnia kell a beteg megfelelő oktatásáról és az alkalmazás rendszeres ellenőrzéséről.

Gyermekek

Thromboticus eseményekről számoltak be olyan újszülöttek és csecsemők esetében, akik cardialis bypass műtéten estek át, miközben egy másik C1-észteráz-inhibitor készítményt nagy adagokban (akár 500 Egység^{*}/ttkg) kaptak az alkalmazási előírásban nem szereplő javallatban, kapilláris szivárgás szindróma megelőzésére.

Nátrium

Ez a gyógyszer 11,5 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott napi 2 g maximális nátriumbevitel 0,5%-ának felnőtteknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A humán C1-észteráz-inhibitor terhesség alatti alkalmazására vonatkozó korlátozott számú adat nem jelez a terhességre vagy a magzat/újszülött egészségére gyakorolt káros hatást. Jelenleg egyéb releváns epidemiológiai adat nem áll rendelkezésre. Patkányokkal folytatott reprodukciós vizsgálatok során nem figyelték meg a kezelés anyai vagy embryofoetalis hatásait olyan dózisszintek mellett, amelyek 70 kg-os átlagos felnőtt testtömegből kiindulva az ajánlott humán dózis (1000 NE) legfeljebb 28-szorosának feleltek meg. Emberben a potenciális veszély nem ismert.

Ezért a Cinryze terhes nőknek csak akkor adható, ha egyértelműen indokolt.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a humán C1-észteráz-inhibitor kiválasztódik-e az anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Cinryze alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nem végeztek a termékenységre, a korai embrionális és postnatalis fejlődésre vagy a karcinogenitásra vonatkozó specifikus vizsgálatokat (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A jelenleg rendelkezésre álló klinikai adatok alapján a Cinryze kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Klinikai vizsgálatok során a Cinryze-infúzió után megfigyelt nagyon gyakori mellékhatások a fejfájás és a hányinger voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások előfordulási gyakoriságait két pivotális placebo kontrollos és két nyílt elrendezésű, összesen 251 betegen végzett vizsgálat alapján határozták meg. A gyakorisági kategória meghatározásánál csak a klinikai vizsgálatok keretein belül jelentett esetszámokat használják fel.

Az 1. táblázat mutatja be a Cinryze-kezelés mellékhatásait a MedDRA szervrendszeri kategóriák alapján osztályozva, valamint azok abszolút gyakoriságait. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra. A gyakoriságok meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($\leq 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: Klinikai vizsgálatok során és forgalomba hozatal utáni beszámolókból jelentett mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hypersensitivitás
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Hyperglykaemia
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
Érbetegségek és tünetek	Nem gyakori	Vénás thrombosis, phlebitis, égő érzés a véna területén, hóhullám
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nem gyakori	Köhögés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger
	Gyakori	Hányás
	Nem gyakori	Hasmenés, hasi fájdalom
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Kiütés, erythema, pruritus
	Nem gyakori	Kontakt dermatitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Ízületi duzzanat, arthralgia, myalgia

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatás
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Kiütés/erythema az injekció beadásának helyén, fájdalom az infúzió beadásának helyén, láz
	Nem gyakori	Mellkasi diszkomfort

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

A vénás thrombosisról szóló beszámolóban a háttérben húzódó leggyakoribb kockázati tényező a tartós kanül volt.

Az infúzió beadásának helyén jelentkező helyi reakciók a „nem gyakori” kategóriába tartoztak. Klinikai vizsgálatok során az infúziók hozzávetőleg 0,2%-a járt helyi reakciókkal (fájdalom, égő érzés vagy kiütés az injekció beadásának/a kanül helyén, égő érzés a véna területén vagy phlebitis).

Gyermekek és serdülők

Klinikai vizsgálatok során 61 gyermeket és serdülőt vontak be, és kezeltek több mint 2500 adag Cinryze infúzióval (2-5 éves, n = 3; 6-11 éves, n = 32; 12-17 éves, n = 26). Ezen gyermekek és serdülők körében a Cinryze alkalmazása mellett mellékhatásként csak fejfájás, hányinger, láz és az infúzió beadásának helyén jelentkező erythema lépett fel. Ezen mellékhatások közül egyik sem volt súlyos, és egyik sem vezetett a gyógyszer abbahagyásához. Összességében a Cinryze biztonságossága és tolerálhatósága gyermekek, serdülők és felnőttek esetében hasonló.

Az átvihető ágensek tekintetében a biztonságosságot illetően lásd a 4.4 pontot.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolásról nem számoltak be.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Örökletes angiooedema esetén alkalmazott gyógyszerek, C1-észteráz-inhibitor, plazmaszármozak, ATC kód: B06AC01.

Hatásmechanizmus

A C1-észteráz-inhibitor a szerin-proteáz-gátló vagy szerpin fehérje-szupercsalád tagja. A szerpinek fő funkciója a szerin-proteázok aktivitásának szabályozása. A C1-észteráz-inhibitor plazmában található egyláncú glikoprotein, amely érett állapotában 478 aminosavból áll, látszólagos molekulásúlya 105 kD.

A C1-észteráz-inhibitor gátolja a komplementrendszer a klasszikus úton a komplementrendszer első komponensének (C1) két aktív enzimalegységéhez, a C1r és C1s alegységeihez, valamint a lektin úton a mannózkötő lektin-asszociált szerinproteázokhoz kötődve. Az aktivált C1-enzim elsődleges szubsztátja a C4. A nem gátolt C1 csökkent C4-szinteket eredményez. A C1 az alvadás kontaktus

útján történő aktiválódásának legjelentősebb gátlója, valamint a kallikreinhez és a XIIa faktorhoz kötődve és ezeket inaktíválva szabályozza a kontakt rendszert és az intrinszik alvadási utat. Mivel ezek az utak az enzimamplifikációs kaszkádok részei, a C1-észteráz-inhibitor nélkül ezeknek az utaknak a spontán vagy trigger-indukált aktiválása nem ellensúlyozott aktiválódáshoz és vizenyőhöz vezethet.

Farmakodinámiai hatások

Klinikai vizsgálatok során a Cinryze intravénás beadása az antigén és funkcionális C1-észteráz-inhibitor szisztémás szintjeinek jelentős emelkedését eredményezte a beadást követő 1 órán belül. A C1-észteráz-inhibitor adása emeli a szérumban a C1-észteráz-inhibitor szintjét, és átmenetileg helyreállítja a kontakt, komplement- és fibrinolitikus rendszerek természetes szabályozását, ezáltal korlátozva az oedema-képződést vagy az oedema-képződésre való hajlamot.

A szérumban alacsony C4-szintje gyakran korrelál az örökletes angiooedemás rohamokkal. A Cinryze-zel végzett kezelés 12 óra elteltével a C4-szintek emelkedését eredményezte. Statisztikailag szignifikáns ($p = 0,0017$) különbség volt a két kezelési csoport között az átlagértékekben a kezdeti értékekhez képest 12 óra elteltével bekövetkezett változásokban, ami azt igazolta, hogy a Cinryze-kezelés a C4-aktivitás emelkedésével jár (Cinryze + 2,9 mg/dl versus placebo + 0,1 mg/dl).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Két randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatból (LEVP 2005-1/A és LEVP 2005-1/B), két nyílt elrendezésű vizsgálatból (LEVP 2006-1 és LEVP 2006-4), valamint 2 gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatból (0624-203 and 0624-301) származó adatok igazolták a Cinryze hatásosságát HAE-ben szenvedő betegek angiooedemás rohamainak megelőzésében és kezelésében.

Cinryze a HAE-rohamok kezelésére

A randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, párhuzamos csoportos elrendezésű LEVP 2005-1/A vizsgálatban 71, akut HAE-rohamban szenvedő beteget randomizáltak (36 Cinryze, 35 placebo). A vizsgálat azt igazolta, hogy a Cinryze-kezelés a HAE-roham kezdetét követő 4 órán belül több mint kétszeres mértékben rövidítette le a HAE-rohamot meghatározó tünetek egyértelmű enyhülésének kezdetéig eltelt időt a placebohoz képest (a Cinryze esetében a medián érték 2 óra vs. placebo esetében >4 óra, $p = 0,048$). A Cinryze-kezelés a HAE-roham teljes elmúlásáig eltelt időben is több mint kétszeres rövidülést eredményezett placebohoz képest (12,3 órás medián érték vs. 31,6 óra, $p = 0,001$). Azoknak a betegeknek a százalékos aránya, akiknél a beadástól számított 4 órán belül a meghatározó tünetek egyértelmű enyhülése kezdődött meg, 60% volt a Cinryze és 42% a placebo esetében ($p = 0,062$). A Cinryze-zel laryngealis HAE-roham miatt nyílt elrendezésben kezelt 15 beteg közül egyet sem kellett intubálni.

A nyílt elrendezésű LEVP 2006-1 vizsgálatban 101 beteget kezeltek összesen 609, akut HAE-roham miatt (a rohamok betegenkénti medián száma 3, tartomány: 1-57). A Cinryze beadása után 4 órán belül a rohamok 87%-ában következett be a meghatározó tünetek egyértelmű enyhülése. A rohamok 95%-ában tünetek klinikai enyhülését figyelték meg és/vagy a betegeket 4 órán belül hazaengedték. A több mint 1 rohamot elszenvedő betegek esetében a Cinryze-kezelésre 4 órán belül reagáló rohamok aránya és a reakcióig eltelt idő a kezelt rohamok számától függetlenül hasonló volt. A 84, különálló laryngealis HAE-roham esetében a Cinryze-kezelés után egyik beteget sem kellett intubálni.

Cinryze a HAE-rohamok rutinszerű megelőzésére

A randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos, keresztezett elrendezésű LEVP 2005-1/B vizsgálatban 22 beteg volt értékelhető a hatásosság szempontjából (akiket mindkét keresztezett periódusban randomizáltak és kezeltek). A vizsgálat igazolta, hogy a Cinryze-zel végzett profilaxis a placebohoz képest több mint kétszeresen csökkentette a HAE-rohamok számát (az átlag 6,3 roham a Cinryze esetében vs. 12,8 roham a placebo esetében, $p < 0,0001$). A profilaktikus Cinryze-terápia során az angiooedemás rohamok is kevésbé voltak súlyosak, mint a placebo esetén (az átlagos

súlyossági pontszám 1,3 vs. 1,9, vagyis 32%-os csökkenés, $p = 0,0008$) és rövidebb ideig tartottak (átlagosan 2,1 nap vs. 3,4 nap, vagyis 38%-os csökkenés, $p = 0,0004$). A profilaktikus Cinryze-terápia alatt az oedemával járó napok összes száma a placebohoz képest csökkent (átlag 10,1 nap vs. 29,6 nap, vagyis 66%-os csökkenés, $p < 0,0001$). Továbbá placebohoz képest nyílt elrendezésben kevesebb Cinryze-infúzióra volt szükség a HAE-rohamok kezeléséhez a Cinryze-terápia során (átlag 4,7 infúzió vs. 15,4 infúzió, vagyis 70%-os csökkenés, $p < 0,0001$).

A nyílt elrendezésű LEVP 2006-4 vizsgálatban 146 beteg kapott Cinryze-t HAE-profilaxisként 8 naptól hozzávetőleg 32 hónapig terjedő időszakok alatt (medián érték: 8 hónap). A vizsgálatba való bevonás előtt a betegek beszámolója alapján a havi HAE-rohamok gyakoriságának mediánja 3,0 volt (tartomány: 0,08-28,0); a profilaktikus Cinryze-kezelés esetében ez a gyakoriság 0,21 volt (tartomány: 0-4,56) és a betegek 86%-a tapasztalt átlagosan legfeljebb 1 rohamot havonta. A legalább 1 évig profilaktikus Cinryze-kezelésben részesülő betegek esetében a rohamok havi gyakorisága következetesen alacsony maradt (0,34 roham havonta) a vizsgálat előtti gyakoriságokhoz képest.

Cinryze a HAE-rohamok beavatkozások előtti megelőzésére

A klinikai program során összesen 91 betegnek adtak nyílt elrendezésben Cinryze-t orvosi, fogorvosi vagy sebészeti beavatkozások végzése előtti 24 órán belül (40 beavatkozást végeztek gyermekeken és 51 beavatkozást felnőtteken). A beavatkozások 98%-ánál nem jelentettek HAE-rohamot a Cinryze-dózis beadását követő 72 órán belül.

Gyermekek (6–11 éves korcsoport)

Cinryze a HAE-rohamok kezelésére

A LEVP 2006-1-es vizsgálat: A vizsgálat során 22 gyermeknél és serdülőnél kezeltek 121 akut HAE-rohamot. Azon HAE-rohamok aránya, amelyeknél a meghatározó tünetek egyértelmű enyhülését lehetett elérni a Cinryze-kezelést követő 4 órán belül, hasonló volt a 22, vizsgálatba bevont gyermek és serdülő (életkor-tartomány: 2-17) és a felnőttek között, a gyermekeknél és serdülőknél 89%, a felnőtteknél pedig 86% volt azoknak a rohamoknak az aránya, amelyekben enyhülést lehetett elérni.

A 0624-203-as vizsgálat: Kilenc beteget (életkor-tartomány: 6-11 év) vontak be a vizsgálatba, ahol minden résztvevő egy adag Cinryze-t kapott: 3 beteg (10-25 kg) 500 Egységet^(*), 3 alany (>25 kg) 1000 Egységet^(*) és 3 alany (>25 kg) 1500 Egységet^(*). Mind a 9 betegnél (100%) a meghatározó tünet egyértelmű enyhülése kezdődött meg a Cinryze beadását követő 4 órán belül. A medián időtartam 0,5 óra volt (tartomány 0,25-2,5 óra): 1,25; 0,25 és 0,5 óra sorrendben az 500 Egységes^(*), az 1000 Egységes^(*) és az 1500 Egységes^(*) Cinryze csoportokban. A 9 betegnél a HAE-roham teljes megszűnéséig eltelt medián időtartam 13,6 óra volt (tartomány 1,6-102,3 óra).

Cinryze a HAE-rohamok megelőzésére

A LEVP 20064 vizsgálat: A vizsgálatba való bevonás előtt 23 gyermek és serdülő (életkor-tartomány: 3-17 év) esetében számoltak be 3,0-es havi medián HAE-rohamgyakoriságról (tartomány: 0,5-28,0). A különböző korcsoportokba tartozó gyermekek és serdülők a vizsgálat idején, amíg Cinryze-profilaxisban részesültek (1000 Egység^(*) 3-7 naponta, kivéve a 3 éves gyermek esetén, aki 500 Egységet^(*) kapott 3-7 naponta), havonta 0,4-es medián gyakorisággal tapasztaltak HAE-rohamot (tartomány: 0-3,4) és a gyermekek és serdülők 87%-a számolt be átlagosan havonta legfeljebb 1 rohamról. Ezek az eredmények hasonlóak voltak a felnőtteknél megfigyeltekhez.

A 0624-301-es vizsgálat: Hat gyermeket (életkor-tartomány: 6-11 év) vontak be és randomizálták 12 héten keresztül tartó, heti kétszeri adagolással és 2 kezelési sorozattal végzett vizsgálatba (500/1000 Egység^(*) vagy 1000/500 Egység^(*) Cinryze). Mindkét dózis esetén hasonló volt a rohamok gyakoriságának csökkenése, és klinikai előnyt mutattak ki a rohamok súlyossága, időtartama és az akut kezelés szükségessége tekintetében.

Gyermekek (6 éves kor alatti korcsoport)

A három, 6 évesnél fiatalabb alany estén a Cinryze (500 Egység^(*) vagy 1000 Egység^(*)) alkalmazása a C1-észteráz-inhibitor-szintek emelkedésével járt, és a Cinryze klinikailag hatásos volt a rohamok megelőzésére és akut kezelésére. Összességében a Cinryze alkalmazását jól tolerálták.

A Cinryze adása az infúzió utáni értékek infúzió előtti értékekkel végzett összehasonlítása alapján az antigén- és funkcionális C1-észteráz-inhibitor-szintek emelkedését eredményezte minden vizsgálatban, és hasonló trendek voltak megfigyelhetők gyermekek és felnőttek esetében is.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A Cinryze-zel végeztek egy randomizált, párhuzamos csoportú, nyílt elrendezésű vizsgálatot tünetmentes HAE-ban szenvedő betegek bevonásával. A betegek vagy 1000 Egység^(*) egyszeri intravénás dózist kaptak vagy egy 1000 Egység^(*) tartalmazó adagot, amelyet 60 perc elteltével újabb 1000 Egység^(*) tartalmazó adag követett. A kiindulási adatokra korrigált koncentrációadatokról származtatott funkcionális humán C1-észteráz-inhibitor esetében az átlagos farmakokinetikai paramétereket a 2. táblázat mutatja be.

2. táblázat: A Cinryze beadása utáni funkcionális C1-észteráz-inhibitor átlagos farmakokinetikai paraméterek

Paraméterek	Egyszeri adag (1000 Egység^(*))	Kétszeres adag (1000 Egység^(*) tartalmazó adag, amelyet 60 perc elteltével újabb 1000 Egység^(*) tartalmazó adag követ)
C _{kiindulási} (E/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (E/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
Kiindulásra korrigált C _{max} (E/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (óra) [medián (tartomány)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (E*óra/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
Kiindulásra korrigált AUC _(0-t) (E*óra/ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
Clearance (ml/perc)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Eliminációs felezési idő (óra)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n = értékelt betegek száma.

*A korábban megállapított hatáserősség értékek házon belüli standardhoz viszonyítva meghatározott egységek (E) formájában vannak kifejezve.

A Cinryze egyszeri dózisának HAE-ban szenvedő betegeknek történt intravénás adása után a szérum funkcionális C1-észteráz-inhibitor koncentrációja 1-2 órán belül megduplázódott. A maximális szérumkoncentráció (C_{max}) és a szérumkoncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) az egyszeri adag dupla adaggal történő összehasonlításakor emelkedést mutatott, bár az emelkedés nem volt dózisarányos. A funkcionális C1-észteráz-inhibitor átlagos eliminációs felezési ideje a Cinryze beadása után 56 óra volt az egyszeri és 62 óra a dupla adag esetében.

Mivel a C1-észteráz-inhibitor endogén humán plazmafehérje, nem metabolizálják a citokróm P450 izoenzim, nem választódik ki, és nem mutatja a számos alacsony molekulatömegű vegyületre jellemző farmakokinetikai gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatásokat. A glikoproteinek metabolizációjának várt következménye a kis peptidekké és egyedi aminosavakká történő lebomlás. Emiatt a Cinryze farmakokinetikáját és kiválasztódását várhatóan nem változtatja meg a vese- vagy májkárosodás.

Gyermekek és serdülők

A funkcionális C1-észteráz-inhibitor aktivitást gyermekek esetében két nyílt elrendezésű vizsgálat során mérték (lásd 5.1 pont). A 2 és <18 éves kor közötti gyermekeknél és serdülőknél 1 órával az adag beadása után a kiindulási funkcionális C1-észteráz-inhibitor aktivitásban az átlagos emelkedés a LEVP 2006-1 (kezelési) vizsgálatban 20-88%-os volt a kiindulási szinthez képest, a felnőttek 21-66%-os értékével szemben, az LEVP 2006-4 (megelőzési) vizsgálat során pedig 22-46%-os volt a felnőttek 25-32%-os értékéhez képest. Két további vizsgálat keretében értékelték a plazmaszinteket (6-11 éves) gyermekeknél.

A 0624-203-as vizsgálatban a plazma C1-észteráz-inhibitor antigénszintjét és funkcionális aktivitását vizsgálták 9 olyan betegnél, akik egyszeri iv. 500 Egység(*), 1000 Egység(*) vagy 1500 Egység(*) Cinryze-t kaptak a testtömegük alapján (lásd 5.1 pont). A C1-észteráz-inhibitor antigénszintek és a funkcionális aktivitás kiindulási értékhez viszonyított emelkedését az adagolás után 1 és 24 órával is kimutatták.

A 0624-301-es vizsgálatban a plazma C1-észteráz-inhibitor antigénszintjét és funkcionális aktivitását mérték hat betegnél az adagolás előtt, majd a Cinryze kétféle (500 Egységes(*) és 1000 Egységes(*)) adagjának iv. beadása után 1 órával, 12 héten keresztül, 3 vagy 4 naponta. Mindkét Cinryze adag releváns C1-észteráz-inhibitor plazma antigénszintet és funkcionális aktivitást eredményezett.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – általános toxicitási és reprodukcióra kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Genotoxicitási vizsgálatokat nem végeztek, mivel a hatóanyag DNS-sel vagy más kromoszóma eredetű anyaggal történő közvetlen interakciója valószínűtlen. A fertilitásra, a korai embrionális és postnatalis fejlődésre, valamint a karcinogenitásra vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat, mivel állatoknál krónikus adagolás során várhatóan neutralizáló antitestek képződnek a humán fehérjék ellen.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Por:

Nátrium-klorid
Szacharóz
Nátrium-citrát
L-valin
L-alanin
L-treonin

Oldószer:

Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

A készítmény beadásához kizárólag szilikonmentes fecskendő használható (a csomagoláshoz mellékelve).

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

A készítményt feloldás után azonnal fel kell használni. Ugyanakkor a készítmény felbontás utáni kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten bizonyítottan 3 óra (15°C - 25°C).

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer feloldás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

500 NE humán C1-észteráz-inhibitor színtelen injekciós üvegben (I-es típusú), gumidugóval (I-es típusú) és lepatintható műanyag kupakkal ellátott alumíniumzárral lezárva.

5 ml injekcióhoz való víz színtelen üvegből készült injekciós üvegben (I-es típusú), gumidugóval (I-es típusú) és lepatintható műanyag kupakkal ellátott alumíniumzárral lezárva.

Mindegyik csomag tartalmaz:

Két db, port tartalmazó injekciós üveg.

Két db, oldószert tartalmazó injekciós üveg.

2 db szűrős áttöltő eszköz, 2 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő, 2 db vénapunkciós készlet, és 2 db védőalátét.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A készlet tartalma egyszer 1000 NE adag vagy kétszer 500 NE adag beadására szolgál.

A Cinryze feloldása és beadása

A gyógyszer feloldását, a készítmény beadását és a beadásra szolgáló készlet, valamint tűk kezelését körültekintéssel kell végezni.

Vagy a Cinryze-hez biztosított szűrős áttöltő eszközt, vagy egy kereskedelmi forgalomban kapható kettős tűs végű eszközt kell használni.

A készítmény elkészítése és kezelése

A Cinryze injekcióhoz való vízzel történt feloldás után, intravénás alkalmazásra szolgál.

A Cinryze injekciós üveg csak egyszer használható.

Feloldás

Egy 500 NE adag elkészítéséhez az alábbiakra van szükség: 1 db, port tartalmazó injekciós üveg, 1 db, oldószert tartalmazó injekciós üveg, 1 db szűrős áttöltő eszköz, 1 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő, 1 db vénapunkciós készlet, és 1 db védőalátét.

Az 1000 NE adag elkészítéséhez az alábbiakra van szükség: 2 db, port tartalmazó injekciós üveg, 2 db, oldószert tartalmazó injekciós üveg, 2 db szűrős áttöltő eszköz, 1 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő, 1 db vénapunkciós készlet, és 1 db védőalátét.

Mindegyik injekciós üveg tartalmát 5 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani.

Egy injekciós üvegben feloldott Cinryze egy 500 NE adagnak felel meg.

Két injekciós üvegnyi feloldott Cinryze felel meg egy 1000 NE adagnak. Ezért az 1000 NE adaghoz mindkét injekciós üveg tartalmát be kell adni.

1. A mellékelt védőalátétet dolgozzon, és mosson kezet, mielőtt elvégezné az alábbi eljárásokat.
2. A feloldási eljárás során aszeptikus technikát kell alkalmazni.
3. Ügyeljen rá, hogy a port tartalmazó injekciós üveg és az oldószert tartalmazó injekciós üveg szobahőmérsékletű (15 °C – 25 °C) legyen.
4. Tegye szabaddá a port tartalmazó injekciós üveg címkéjét a lila csík lefelé húzásával a nyíl által jelzett irányban.
5. Távolítsa el a műanyag kupakot a port és az oldószert tartalmazó injekciós üvegekről.
6. Tisztítsa meg a dugókat fertőtlenítő törlővel, és használat előtt hagyja megszáradni.
7. Távolítsa el a védőcsomagolást az áttöltő eszköz csomagjának tetejéről. Ne vegye ki az eszközt a csomagolásból.
8. Figyelem: az áttöltő eszközt a port tartalmazó injekciós üveghez való csatlakoztatása előtt az oldószeres injekciós üveghez kell csatlakoztatni, hogy a port tartalmazó injekciós üvegben uralkodó vákuum ne vesszen el. Helyezze az oldószeres injekciós üveget lapos felületre, és az áttöltő eszköz kék végét illessze az oldószeres injekciós üvegbe, lefelé nyomva mindaddig, amíg a tűske át nem szúrja az oldószeres injekciós üveg dugójának közepét, és az eszköz a helyére nem pattan. Az áttöltő eszköznek függőleges helyzetben kell lennie a dugó átszúrása előtt.
9. Távolítsa el az áttöltő eszköztől a műanyag csomagolást, és dobja ki. Ügyeljen rá, hogy ne érjen hozzá az áttöltő eszköz szabadon lévő végéhez.
10. Helyezze a port tartalmazó injekciós üveget lapos felületre. Fordítsa meg az áttöltő eszközt és az injekcióhoz való vizet tartalmazó oldószeres üveget, és helyezze az áttöltő eszköz átlátszó végét a port tartalmazó injekciós üvegbe, lefelé nyomva mindaddig, amíg a tűske át nem hatol a gumidugón, és az áttöltő eszköz a helyére nem pattan. Az áttöltő eszköznek függőleges helyzetben kell lennie a port tartalmazó injekciós üveg dugójának átszúrása előtt. A port tartalmazó üvegben uralkodó vákuum beszívja az oldószert. Ha az injekciós üvegben nincs vákuum, ne használja fel a készítményt.
11. Óvatosan mozgassa körkörösén a port tartalmazó üveget, amíg az összes por fel nem oldódik. Ne rázza a port tartalmazó injekciós üveget. Bizonyosodjon meg arról, hogy az összes por teljesen feloldódott.
12. Válassza le az oldószeres injekciós üveget az óramutató járásával ellentétes irányba lecsavarva. Ne távolítsa el a port tartalmazó injekciós üvegből az áttöltő eszköz átlátszó végét.

Egy injekciós üvegnyi feloldott Cinryze 500 NE humán C1-észteráz-inhibitort tartalmaz 5 ml-ben, ami 100 NE/ml-es koncentrációt eredményez. Folytassa a beadással, ha a betegnek *500 NE adagot* ad be.

Egy dózis elkészítéséhez (1000 NE/10 ml) két injekciós üvegnyi Cinryze port kell feloldani. Ezért egy új, áttöltő eszközt tartalmazó csomag használatával ismételje meg az utasításokat 1-től 12-ig egy további, port tartalmazó injekciós üveg tartalmának feloldásához. Az áttöltő eszközt ne használja újra. Ha mindkét injekciós üveg tartalmát feloldotta, akkor folytassa a beadással, ha a betegnek *1000 NE adagra* van szüksége.

A beadás folyamata 500 NE esetén

1. A beadás alatt aszeptikus technikát kell alkalmazni.
2. Feloldás után a Cinryze-oldat szintelen vagy enyhén kékes színű és tiszta. Ne használja fel a készítményt, ha az oldat zavaros vagy elszíneződött.
3. A dugattyú visszahúzásával szívjon fel körülbelül 5 ml levegőt egy steril, egyszer használatos 10 ml-es fecskendőbe.
4. Az óramutató járásával egyező irányba csavarva csatlakoztassa a fecskendőt az áttöltő eszköz átlátszó végéhez.
5. Óvatosan fordítsa meg az injekciós üveget, és fecskendezzen levegőt az oldatba, majd lassan szívja fel az elkészített Cinryze-oldatot a fecskendőbe.

6. Az óramutató járásával ellentétes irányba csavarva válassza le a fecskendőt az injekciós üvegről, levéve az áttöltő eszköz átlátszó végéről.
7. Beadás előtt nézze meg az elkészített Cinryze oldatot, hogy van-e benne szemcsés anyag. Ne használja fel, ha szemcsék észlelhetők benne.
8. Csatlakoztassa a vénapunkciós készletet a Cinryze-oldatot tartalmazó fecskendőhöz, és intravénásan fecskendezze be a betegnek. Adja be az 500 NE (5 ml injekcióhoz való vízben feloldott) Cinryze-t intravénás injekció formájában 1 ml per perc sebességgel, 5 percen keresztül.

A beadás folyamata 1000 NE esetén

1. A beadás alatt aszeptikus technikát kell alkalmazni.
2. Feloldás után a Cinryze-oldat szintelen vagy enyhén kékes színű és tiszta. Ne használja fel a készítményt, ha az oldat zavaros vagy elszíneződött.
3. A dugattyú visszahúzásával szívjon fel körülbelül 5 ml levegőt egy steril, egyszer használatos 10 ml-es fecskendőbe.
4. Az óramutató járásával egyező irányba csavarva csatlakoztassa a fecskendőt az áttöltő eszköz átlátszó végéhez.
5. Óvatosan fordítsa meg az injekciós üveget, és fecskendezzen levegőt az oldatba, majd lassan szívja fel az elkészített Cinryze-oldatot a fecskendőbe.
6. Az óramutató járásával ellentétes irányba csavarva válassza le a fecskendőt az injekciós üvegről, levéve az áttöltő eszköz átlátszó végéről.
7. Ugyanezen fecskendőt használva ismételje meg a 3-6. lépést a másik feloldott Cinryze injekciós üveggel, hogy egy teljes, 10 ml-es dózist kapjon.
8. Beadás előtt nézze meg az elkészített Cinryze oldatot, hogy van-e benne szemcsés anyag. Ne használja fel, ha szemcsék észlelhetők benne.
9. Csatlakoztassa a vénapunkciós készletet a Cinryze-oldatot tartalmazó fecskendőhöz, és intravénásan fecskendezze be a betegnek. Adja be az 1000 NE (10 ml injekcióhoz való vízben feloldott) Cinryze-t intravénás injekció formájában 1 ml per perc sebességgel, 10 percen keresztül.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Takeda Manufacturing Austria AG
 Industriestrasse 67
 1221 Bécs
 Ausztria
 medinfoEMEA@takeda.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/11/688/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2011. június 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. május 26.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Bécs
Ausztria

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvénnyel kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

• Gyártási tételek hivatalos végfelszabadítása

A gyártási tétel hivatalos végfelszabadítása: az Európai Parlament és Tanács 2001/83/EK irányelvének 114. cikke értelmében, a gyártási tétel hivatalos végfelszabadítását egy állami laboratórium vagy egy erre a célra kijelölt laboratórium végezheti.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések

A készítmény egyes tagállamokban való bevezetését megelőzően a forgalomba hozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az országos szakhatósággal az oktatási anyag tartalmát és formátumát.

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának biztosítania kell, hogy minden olyan egészségügyi szakember megkapjon egy oktatási csomagot, aki várhatóan felírja majd a Cinryze-t.

Az oktatási csomagnak a következőket kell tartalmaznia:

A Cinryze alkalmazási előírása és betegájékoztatója

Egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyag

Nem egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagok

Az egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagnak a következő fő pontokról kell információkat tartalmazniuk:

A gyógyszer otthoni alkalmazásáról, illetve a beteg által, önmagának történő beadásáról rendelkezésre álló adatok korlátozottak.

A gyógyszert felíró orvos feladata annak meghatározása, hogy mely betegek lehetnek alkalmasak a Cinryze otthoni, illetve önmaguknak történő beadására.

A gyógyszert felíró orvos feladata megfelelő oktatást biztosítani a gyógyszer otthoni beadását végző nem egészségügyi szakembereknek, például a gyógyszert saját maguknak beadó betegeknek vagy a beteg családtagjának. A beteg/gondozó általi beadást rendszeresen ellenőrizni kell annak biztosítása érdekében, hogy ez mindig megfelelő gyakorlat alkalmazásával történjen.

Az oktatásnak a következő pontokra kell kiterjednie

Tárolási előírások

Adagok és a kezelés javallatai

Egy adag (500 NE) Cinryze elkészítése egy injekciós üveg tartalmának feloldásával

Egy adag (1000 NE) Cinryze elkészítése két injekciós üveg tartalmának feloldásával

Az egyes injekciós üvegek tartalmának feloldási módja

Az intravénás injekció beadásának technikája

Egy adag Cinryze (500 NE) beadásának módja és sebessége

Egy adag Cinryze (1000 NE) beadásának módja és sebessége

Utasítás arra vonatkozóan, hogy egészségügyi szakember által nyújtandó sürgősségi kezelést kell kérni, amennyiben nem lehet vénát szúrni vagy nem hatásos a készítmény.
Utasítások a lehetséges gyógyszer mellékhatások kezelésére vonatkozóan

Tájékoztatás arról, hogy naplót kell vezetni az otthon kapott minden egyes kezelés dokumentálása céljából, és a naplót minden vizitre el kell vinni. A következő információkat kell feljegyezni:

A kezelés dátumát és időpontját
A gyártási számot és a kapott adagot
A kezelés javallatát (akut roham vagy profilaxis)
A kezelésre adott választ
Bármilyen mellékhatást

A gyógyszert felíró orvos feladata annak ellenőrzése, hogy a nem egészségügyi szakember megszerezte az összes szükséges ismeretet, és a Cinryze biztonságosan és hatásosan beadható otthon.

A forgalomba hozatal utáni nyilvántartás létezése, amelybe az egészségügyi szakembereknek törekedniük kell bejegyezni a betegeket.

A nem egészségügyi szakembereknek szóló oktatási anyagnak információkat kell tartalmazniuk a következő fő pontokról:

A gyógyszer otthoni alkalmazásáról, illetve a beteg által, önmagának történő beadásáról rendelkezésre álló adatok korlátozottak.

Bizonyos betegek esetében a gyógyszert felíró orvos dönthet úgy, hogy a Cinryze-t beadhatja otthon egy nem egészségügyi dolgozó, például családtag vagy a beteg önmagának.

A nem egészségügyi szakembernek szert kell tennie a szükséges ismeretekre ahhoz, hogy a Cinryze-t biztonságosan és hatásosan beadhassa otthon.

A felíró orvos a következő pontokról nyújt oktatást:

Tárolási előírások

Adagok és a kezelés javallatai

Egy adag (500 NE) Cinryze elkészítése egy injekciós üveg tartalmának feloldásával

Egy adag (1000 NE) Cinryze elkészítése két injekciós üveg tartalmának feloldásával

Az egyes injekciós üvegek tartalmának feloldási módja

Az intravénás injekció beadásának technikája

Egy adag Cinryze (500 NE) beadásának módja és sebessége

Egy adag Cinryze (1000 NE) beadásának módja és sebessége

Utasítás arra vonatkozóan, hogy egészségügyi szakember által nyújtandó sürgősségi kezelést kell kérni, amennyiben nem lehet vénát szúrni vagy nem hatásos a készítmény.

Utasítások a lehetséges gyógyszer mellékhatások kezelésére vonatkozóan

Tájékoztatás arról, hogy naplót kell vezetni az otthon kapott minden egyes kezelés dokumentálása céljából, és a naplót minden vizitre el kell hozni. A következő információkat kell feljegyezni:

A kezelés dátumát és időpontját
A gyártási számot és a kapott adagot
A kezelés javallatát (akut roham vagy profilaxis)
A kezelésre adott választ
Bármilyen mellékhatást

Az oktatás fő pontjairól részletes információkat nyújtó füzet, amelyet otthon meg kell őrizni, hogy a későbbiekben is tájékozódni lehessen belőle.

- **Forgalomba hozatal követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
Egy forgalomba hozatal utáni nyilvántartási rendszert kell felállítani azzal a céllal, hogy a Cinryze EU-ban történő alkalmazásáról és biztonságosságáról további információkat lehessen szerezni. A gyűjtendő további információk közé tartoznak a gyógyszerexpozícióra, a gyógyszer mellékhatásokra, a rohamok gyakoriságára, a hosszú távú biztonságosságra, a terhes betegeknél történő alkalmazásra és a terhességek kimenetelére, valamint a gyermekeknél történő alkalmazásra vonatkozó adatok. Különös figyelmet kell fordítani a súlyos és laryngealis rohamokkal járó, valamint olyan esetek monitorozására, amelyeknél a kezelést a roham kezdete után több mint 4 órával kezdték meg. Jelenteni kell a beadott dózissra, a dózis időzítésére, a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatokat. A nyilvántartásban összegyűjtött adatokat az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (PSUR-ok) benyújtásának időpontjában jelenteni kell a CHMP-nek.	PSUR ciklus

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cinryze 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz
humán C1-észteráz-inhibitor

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Feloldás után egy injekciós üveg 500 NE (E) humán C1-észteráz-inhibitor tartalmaz 5 ml-enként, ami 100 NE/ml-es koncentrációnak felel meg. Két injekciós üvegnyi feloldott Cinryze együtt alkot egy egyszeri dózist.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Port tartalmazó injekciós üveg: nátrium-klorid, szacharóz, nátrium-citrát, L-valin, L-alanin, L-treonin
Oldószeres injekciós üveg: injekcióhoz való víz

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

2 db injekciós üveg
2 db oldószeres injekciós üveg
2 db szűrős áttöltő eszköz
2 db egyszer használatos 10 ml-es fecskendő
2 db vénapunkciós készlet
2 db védőalátét

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravénás alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Bécs
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/11/688/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Cinryze

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A CINRYZE INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Cinryze 500 NE por oldatos injekcióhoz
humán C1-észteráz-inhibitor
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

500 NE

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ OLDÓSZERES INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Oldószer Cinryze-hoz
Injekcióhoz való víz

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Cinryze 500 NE por és oldószer oldatos injekcióhoz humán C1-észteráz-inhibitor

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Cinryze és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Cinryze alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Cinryze-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Cinryze-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Cinryze és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Cinryze a C1-észteráz-inhibitor nevű emberi fehérjét tartalmazza hatóanyagként.

A C1-észteráz-inhibitor természetesen előforduló fehérje, amely normál körülmények között is jelen van a vérben. Vizenyővel járó (úgynevezett angioödémás) rohamok kialakulásához vezethet, ha az Ön vérében alacsony a C1-észteráz-inhibitor szintje vagy a C1-észteráz-inhibitor nem működik megfelelően. A tünetek közé tartozhat a hasi fájdalom és az alábbiak duzzanata:

- kezek és lábak,
- arc, szemhéjak, ajkak és nyelv,
- gége, ami légzési nehézséget okozhat,
- nemi szervek.

A Cinryze képes a felnőttek, serdülők és gyermekek vérében megemelni a C1-észteráz-inhibitor mennyiségét, és megelőzni a vizenyővel járó rohamok kialakulását (orvosi, illetve fogászati beavatkozások előtt), vagy – ha már kialakult – megállítani a rohamokat.

Felnőtteknél, serdülőknel és gyermekeknél (6 éves és idősebb) a Cinryze képes megemelni a vér C1-észteráz-inhibitor szintjét, és ezáltal rutinszerűen megelőzni a vizenyővel járó rohamokat.

2. Tudnivalók a Cinryze alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Cinryze-t

- ha allergiás a humán C1-észteráz-inhibitorra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha úgy gondolja, hogy régebben bármikor volt már túlérzékenységi reakciója a Cinryze bármely összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

- A Cinryze-kezelés megkezdése előtt fontos, hogy elmondja kezelőorvosának, ha véralvadási problémái (trombózissal járó események) vannak vagy voltak. Ebben az esetben állapotát gondosan ellenőrzik majd.
- Ha a Cinryze alkalmazását követően kiütéseket, mellkasi szorító érzést, sípoló légzést vagy gyors szívverést tapasztal, **azonnal** szóljon kezelőorvosának. Lásd 4. pont.
- Amikor emberi vérből vagy plazmából készítenek gyógyszereket, bizonyos intézkedéseket kell hozni a fertőzések betegekre történő átvitelének megelőzése érdekében. Ezek közé tartozik a vért vagy plazmát adó személyek (donorok) gondos kiválasztása, hogy kizárják azokat, akiknél fennáll a fertőzések hordozásának kockázata, valamint minden egyes levett anyag és plazmakeverék vizsgálata vírusokra/fertőzésekre utaló jelek irányába. E készítmények gyártói a vér vagy plazma feldolgozási folyamatába is beiktatnak olyan lépéseket, amelyekkel a vírusok inaktiválhatók vagy eltávolíthatók. Ezen intézkedések ellenére az emberi vérből, illetve plazmából előállított gyógyszerek beadása esetén a fertőzések átvitelének lehetősége nem zárható ki teljes mértékben. Ez érvényes az esetleges ismeretlen, illetve újonnan felbukkanó vírusokra és a fertőzések egyéb típusaira is.
- Az alkalmazott eljárások hatékonynak tekinthetők a burokkal rendelkező vírusok, például a humán immunhiány vírus (HIV), a hepatitisz B és a hepatitisz C vírus, valamint a burokkal nem rendelkező hepatitisz A és parvovírus B19 esetében.
- Amennyiben Ön rendszeresen vagy ismételten kap emberi plazmából előállított C1-észteráz-inhibitor készítményeket, kezelőorvosa javasolhatja a hepatitisz A és B elleni védőoltás beadatását megfontolását.
- A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát az ápolójának vagy az orvosának egyértelműen fel kell jegyeznie.

Gyermekek

A Cinryze nem használható 6 évesnél fiatalabb gyermekeknél az angioödémás rohamok rutinszerű megelőzésére.

Egyéb gyógyszerek és a Cinryze

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a Cinryze alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Cinryze terhesség és szoptatás alatti alkalmazásának biztonságosságáról csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Orvosa meg fogja beszélni Önnel a gyógyszer alkalmazásának lehetséges kockázatait és előnyeit.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Cinryze kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Cinryze nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 11,5 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,5%-ának felnőtteknél.

3. Hogyan kell alkalmazni a Cinryze-t?

Az Ön kezelését az örökletes angioödémában (HAE) szenvedő betegek ellátásban jártas orvos felügyelete alatt fogják megkezdeni és végezni.

A Cinryze-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember készítheti el és injekciózhatja be Önnek. Ha kezelőorvosa úgy dönt, hogy Ön magának is beadhatja a készítményt, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megtanítja Önnek vagy egy családtagjának, hogyan kell elkészíteni és befecskendezni a Cinryze-t. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önnél, illetve családtagjánál vagy gondozójánál az elkészítés és a beadás folyamatát.

A Cinryze ajánlott adagja felnőttek, serdülők, gyermekek és idős betegek, valamint vese- vagy májbetegségekben szenvedő betegek számára a következő:

Alkalmazása felnőtteknél, 12 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél

Vizenyővel járó rohamok kezelése

- 1000 NE (két injekciós üveg) Cinryze-t kell injekcióban beadni a vizenyővel járó roham első jelének észlelésekor.
- Egy második, 1000 NE-t tartalmazó injekció adható be, ha a tünetek 60 perc elteltével nem enyhülnek.
- Amennyiben súlyos rohamot tapasztal, különösképpen, ha a gége is érintett, illetve ha a kezelést későn kezdik meg, akkor a második 1000 NE a klinikai választól függően az első adag után 60 percnél korábban is beadható.
- A Cinryze-t intravénás (vénába adott) injekció formájában kell beadni.

Vizenyővel járó rohamok rutinszerű megelőzése

- 1000 NE-t (két injekciós üveg) kell injekcióban beadni 3-4 naponta a vizenyővel járó rohamok rutinszerű megelőzése céljából.
- Kezelőorvosa az adagok közötti időtartamot az Ön Cinryze-re adott reakciójától függően módosíthatja.
- A Cinryze-t intravénás (vénába adott) injekció formájában kell beadni.

Vizenyővel járó rohamok megelőzése műtét előtt

- 1000 NE (két injekciós üveg) Cinryze-t kell injekció formájában beadni a tervezett orvosi, fogorvosi vagy sebészi beavatkozást megelőző 24 órán belül.
- A Cinryze-t intravénás (vénába adott) injekció formájában kell beadni.

Alkalmazása gyermekeknél

Az angioödémás rohamok kezelése	Az angioödémás rohamok beavatkozás előtti megelőzése	Az angioödémás rohamok rutinszerű megelőzése
<u>2-11 év, >25 kg:</u> 1000 NE (2 injekciós üveg) Cinryze-t kell beadni a vizenyővel járó roham első jelének megjelenése esetén. Egy második 1000 NE adagú injekció adható, ha a tünetek 60 perc után sem javulnak. <u>2-11 év, 10-25 kg:</u> 500 NE Cinryze (1 injekciós üveg) injekciót kell beadni a vizenyővel járó roham első jelének megjelenése esetén. Egy második, 500 NE adagot tartalmazó injekció adható, ha a tünetek 60 perc után sem javulnak.	<u>2-11 év, >25 kg:</u> 1000 NE (2 injekciós üveg) Cinryze-t kell beadni az orvosi, fogorvosi vagy sebészeti beavatkozást megelőző 24 órán belül. <u>2-11 év, 10-25 kg:</u> 500 NE (1 injekciós üveg) Cinryze-t kell beadni az orvosi, fogorvosi vagy sebészeti beavatkozást megelőző 24 órán belül.	<u>6-11 év:</u> 500 NE (1 injekciós üveg) Cinryze-t kell beadni 3-4 naponta az angioödémás rohamok rutinszerű megelőzésére. A Cinryze-re adott reakciótól függően orvosa módosíthat az adagolási gyakoriságon.

Feloldás és a beadás módja

A Cinryze-t általában a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be az egyik vénába (intravénásan). Ön vagy gondozója szintén beadhatja a Cinryze-t injekció formájában, de kizárólag miután megfelelő oktatásban részesült. Ha Ön magának fecskendezi be a Cinryze-t, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Amennyiben kezelőorvosa úgy dönt, hogy az Ön számára megfelelő lehet az otthoni kezelés, el fogja látni Önt részletes utasításokkal. Vezetnie kell majd egy naplót, amelybe be kell jegyeznie az otthon kapott valamennyi kezelést, és ezt a naplót minden alkalommal magával kell vinnie kezelőorvosához. Rendszeresen ellenőrizni fogják, hogy Ön, illetve gondozója megfelelő technikával adja-e be az injekciót. Erre azért van szükség, hogy meggyőződjenek róla, az injekció beadását továbbra is megfelelően végzik.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Ezek közé tartozhatnak allergiás típusú reakciók is.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja a gyógyszer alkalmazása után. Bár a tünetek ritkán fordulnak elő, súlyosak lehetnek.

Hirtelen kialakuló sípoló légzés, nehézlégzés, a szemhéjak, az arc, az ajkak duzzanata, kiütés vagy viszketés (főleg az egész testre kiterjedő).

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthetnek): fejfájás, hányinger.

Gyakori mellékhatások (10 betegbőlül legfeljebb 1-et érinthetnek): túlérzékenység, szédülés, hányás, kiütés, viszketés vagy bőrpír, az injekció beadásának helyén jelentkező kiütés vagy fájdalom, láz.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegbőlül legfeljebb 1-et érinthetnek): magas vércukorszint, vérrög képződése, fájdalmas vénák, hőhullámok, köhögés, gyomorfájdalom, hasmenés, hámló bőr, ízületi duzzanat és fájdalom, izomfájdalom és mellkasi diszkomfort.

A gyermekeknél és serdülőknél jelentkező mellékhatások várhatóan a felnőtteknél tapasztaltakhoz hasonlóak.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Cinryze-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az injekciós üvegeken feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Feloldás után a Cinryze-oldatot azonnal fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Cinryze?

A készítmény hatóanyaga humán donorok plazmájából előállított humán C1-észteráz-inhibitor. 500 NE humán C1-észteráz-inhibitor tartalmaz port tartalmazó injekciós üvegenként. Feloldás után egy darab injekciós üveg 500 NE humán C1-észteráz-inhibitor tartalmaz 5 ml-enként, ami 100 NE/ml-es koncentrációnak felel meg. Két injekciós üvegnyi feloldott Cinryze 10 ml-ben 1000 NE humán C1-észteráz-inhibitor tartalmaz, ami 100 NE/ml-es koncentrációnak felel meg.

Az elkészített oldat összfehérje tartalma 15 ± 5 mg/ml.

Egy Nemzetközi Egység (NE) 1 ml normál humán plazmában található C1-észteráz-inhibitor mennyiségének felel meg.

Egyéb összetevők: nátrium-klorid, szacharóz, nátrium-citrát, L-valin, L-alanin és L-treonin (lásd 2. pont).

Oldószer: injekcióhoz való víz

Milyen a Cinryze külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Por és oldószer oldatos injekcióhoz.

A Cinryze fehér por injekciós üvegben.

Injekcióhoz való vízben történt feloldása után az oldat színtelen és tiszta vagy enyhén kékes színű.

Mindegyik csomag tartalma:

2 db injekciós üveg Cinryze 500 NE por oldatos injekcióhoz

2 db injekciós üveg injekcióhoz való víz (injekciós üvegenként 5 ml)

2 db szűrős áttöltő eszközt

2 db egyszer használatos 10 ml-es fecskendőt

2 db vénapunkciós készletet

2 db védőalátétet

A készítmény beadásához kizárólag szilikonmentes fecskendő használható (a csomagoláshoz mellékelve).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Bécs
Ausztria

Gyártó

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Bécs
Ausztria

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor 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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0) 3333 000 181

medinfoEMEA@takeda.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:.**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A Cinryze feloldása és beadása

A gyógyszer feloldását, a készítmény beadását és a beadásra szolgáló készlet, valamint tűk kezelését körültekintéssel kell végezni.

Vagy a Cinryze-hez biztosított szűrős áttöltő eszközt, vagy egy kereskedelmi forgalomban kapható kettős végű eszközt kell használni.

A készítmény beadásához kizárólag szilikonmentes fecskendő használható (a csomagoláshoz mellékelve).

A készítmény elkészítése és kezelése

A Cinryze injekcióhoz való vízzel történt feloldás után, intravénás alkalmazásra (vénába történő beadásra) szolgál.

A Cinryze injekciós üveg csak egyszer használható.

Feloldás

Egy 500 NE adag elkészítéséhez az alábbiakra van szükség: 1 db, port tartalmazó injekciós üveg, 1 db, oldószert tartalmazó injekciós üveg, 1 db szűrős áttöltő eszköz, 1 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő, 1 db vénapunkciós készlet, és 1 db védőalátét.

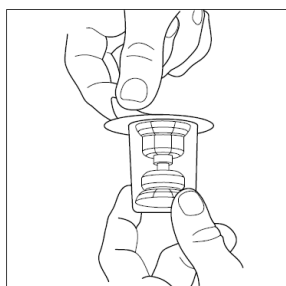
Az 1000 NE adag elkészítéséhez az alábbiakra van szükség: 2 db, port tartalmazó injekciós üveg, 2 db, oldószert tartalmazó injekciós üveg, 2 db szűrős áttöltő eszköz, 1 db 10 ml-es egyszer használatos fecskendő, 1 db vénapunkciós készlet, és 1 db védőalátét.

Mind egyik injekciós üveg tartalmát 5 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani.

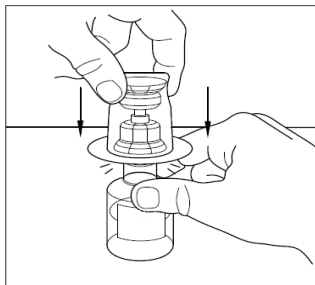
Egy injekciós üvegben feloldott Cinryze egy 500 NE adagnak felel meg. Ezért 500 NE adaghoz csak egy Cinryze injekciós üveg tartalmát oldja fel.

Két injekciós üvegnyi feloldott Cinryze felel meg egy 1000 NE adagnak. Ezért az 1000 NE adaghoz mindkét üveg tartalmát be kell adni.

1. A mellékelt védőalátétet dolgozzon, és mosson kezet, mielőtt elvégezné az alábbi eljárásokat.
2. A feloldási eljárás során aseptikus technikát kell alkalmazni.
3. Győződjön meg arról, hogy a port tartalmazó injekciós üveg és az oldószert tartalmazó injekciós üveg szobahőmérsékletűre melegedett (15°C - 25°C).
4. Tegye szabaddá a port tartalmazó injekciós üveg címkéjét a lila csík lefelé húzásával a nyíl által jelzett irányban.
5. Távolítsa el a műanyag kupakot a port és az oldószert tartalmazó injekciós üvegekről.
6. Tisztítsa meg a dugókat fertőtlenítő törlővel, és használat előtt hagyja megszáradni.
7. Távolítsa el a védőcsomagolást az áttöltő eszköz csomagjának tetejéről. Ne vegye ki az eszközt a csomagolásból.



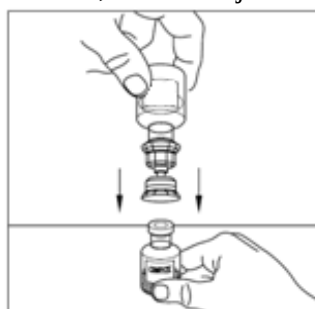
8. Figyelem: az áttöltő eszközt a port tartalmazó injekciós üveghez való csatlakoztatása előtt az oldószeres injekciós üveghez kell csatlakoztatni, hogy a port tartalmazó injekciós üvegben uralkodó vákuum ne vesszen el. Helyezze az oldószeres injekciós üveget lapos felületre, és az áttöltő eszköz kék végét illessze az oldószeres injekciós üvegbe, lefelé nyomva mindaddig, amíg a tűske át nem szúrja az oldószeres injekciós üveg dugójának közepét, és az eszköz a helyére nem pattan. Az áttöltő eszköznek függőleges helyzetben kell lennie a dugó átszúrása előtt.



9. Távolítsa el az áttöltő eszköztől a műanyag csomagolást, és dobja ki. Ügyeljen rá, hogy ne érjen hozzá az áttöltő eszköz szabadon lévő végéhez.



10. Helyezze a port tartalmazó injekciós üveget lapos felületre. Fordítsa meg az áttöltő eszközt és az injekcióhoz való vizet tartalmazó oldószeres üveget, és helyezze az áttöltő eszköz átlátszó végét a port tartalmazó injekciós üvegbe, lefelé nyomva mindaddig, amíg a tűske át nem hatol a gumidugón és az áttöltő eszköz a helyére nem pattan. Az áttöltő eszköznek függőleges helyzetben kell lennie a port tartalmazó injekciós üveg dugójának átszúrása előtt. A port tartalmazó üvegben uralkodó vákuum beszívja az oldószert. Ha az injekciós üvegben nincs vákuum, ne használja fel a készítményt.



11. Óvatosan mozgassa körkörösén a port tartalmazó üveget, amíg az összes por fel nem oldódik. Ne rázza a port tartalmazó injekciós üveget. Bizonyosodjon meg arról, hogy az összes por teljesen feloldódott.



12. Válassza le az oldószeres injekciós üveget az óramutató járásával ellentétes irányba lecsavarva. Ne távolítsa el a port tartalmazó injekciós üvegből az áttöltő eszköz átlátszó végét.

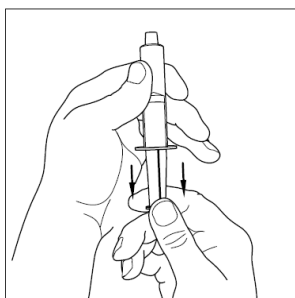


Egy injekciós üvegnyi feloldott Cinryze 500 NE humán C1-észteráz-inhibitort tartalmaz 5 ml-ben, ami 100 NE/ml-es koncentrációt eredményez. Folytassa a beadással, ha a betegnek 500 NE adagot ad be.

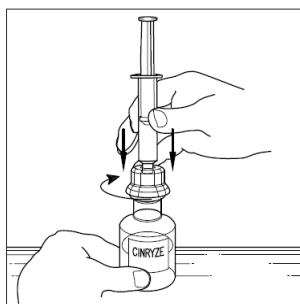
Egy dózis elkészítéséhez (1000 NE/10 ml) két injekciós üvegnyi Cinryze port kell feloldani. Ezért egy új, áttöltő eszközt tartalmazó csomag használatával ismételve meg az utasításokat 1-től 12-ig egy további, port tartalmazó injekciós üveg tartalmának feloldásához. Az áttöltő eszközt ne használja újra. Ha mindkét üveg tartalmát feloldotta, akkor folytassa a beadással, ha a betegnek 1000 NE adagra van szüksége.

A beadás folyamata 500 NE esetén

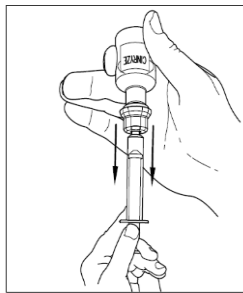
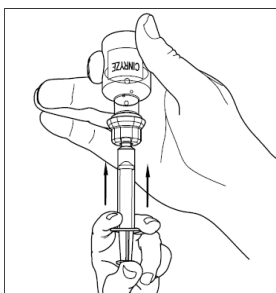
1. A beadási eljárás során aszeptikus technikát kell alkalmazni.
2. Feloldás után a Cinryze-oldat szintelen vagy enyhén kékes színű és tiszta. Ne használja fel a készítményt, ha az oldat zavaros vagy elszíneződött.
3. A dugattyú visszahúzásával szívjon fel körülbelül 5 ml levegőt egy steril, egyszer használatos 10 ml-es fecskendőbe.



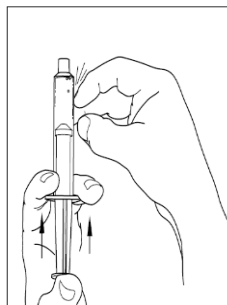
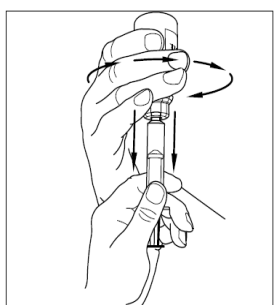
4. Csatlakoztassa a fecskendőt az áttöltő eszköz átlátszó végéhez az óramutató járásával megegyező irányba csavarva.



5. Óvatosan fordítsa meg az injekciós üveget, és fecskendezzen levegőt az oldatba, majd lassan szívja fel az elkészített Cinryze-oldatot a fecskendőbe.



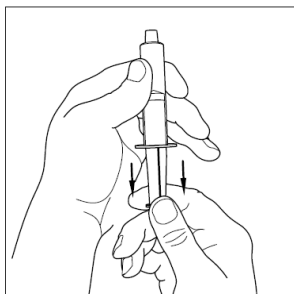
6. Válassza le a fecskendőt az injekciós üvegről az óramutató járásával ellentétes irányba csavarva, és az áttöltő eszköz átlátszó végéről leoldva.



7. Beadás előtt nézze meg az elkészített Cinryze oldatot, hogy van-e benne szemcsés anyag. Ne használja fel, ha szemcsék észlelhetők benne.
8. Csatlakoztassa a vénapunkciós készletet a Cinryze-oldatot tartalmazó fecskendőhöz, és intravénásan (vénába) fecskendezze be a betegnek. Adja be az 500 NE (5 ml injekcióhoz való vízben feloldott) Cinryze-t intravénás injekció formájában 1 ml per perc sebességgel, 5 percen keresztül.

A beadás folyamata 1000 NE esetén

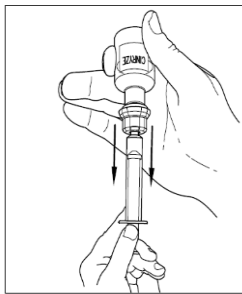
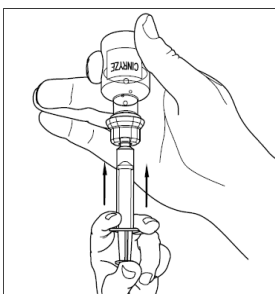
1. A beadási eljárás során aszeptikus technikát kell alkalmazni.
2. Feloldás után a Cinryze-oldat szintelen vagy enyhén kékes színű és tiszta. Ne használja fel a készítményt, ha az oldat zavaros vagy elszíneződött.
3. A dugattyú visszahúzásával szívjon fel körülbelül 5 ml levegőt egy steril, egyszer használatos 10 ml-es fecskendőbe.



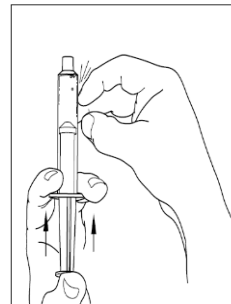
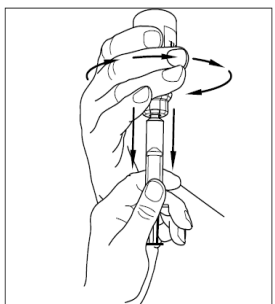
4. Csatlakoztassa a fecskendőt az áttöltő eszköz átlátszó végéhez az óramutató járásával megegyező irányba csavarva.



5. Óvatosan fordítsa meg az injekciós üveget, és fecskendezzen levegőt az oldatba, majd lassan szívja fel az elkészített Cinryze-oldatot a fecskendőbe.



6. Válassza le a fecskendőt az injekciós üvegről az óramutató járásával ellentétes irányba csavarva és az áttöltő eszköz átlátszó végéről leoldva.



7. Ugyanezen fecskendőt használva ismételje meg a 3-6. lépést a másik feloldott Cinryze injekciós üveggel, hogy egy teljes, 10 ml-es dózist kapjon.
8. Beadás előtt nézze meg az elkészített Cinryze oldatot, hogy van-e benne szemcsés anyag. Ne használja fel, ha szemcsék észlelhetők benne.
9. Csatlakoztassa a vénapunkciós készletet a Cinryze-oldatot tartalmazó fecskendőhöz, és intravénásan (vénába) fecskendezze be a betegnek. Adja be az 1000 NE (10 ml injekcióhoz való vízben feloldott) Cinryze-t intravénás (vénába adott) injekció formájában 1 ml per perc sebességgel, 10 percen keresztül.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.