

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cinryze 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename vienkartinio vartojimo miltelių flakone yra 500 tarptautinių vienetų (TV) žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus, pagaminto iš žmonių donorų plazmos.

Paruošus, viename flakone yra 500 TV žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus 5 ml; tai atitinka 100 TV/ml koncentraciją. Vienas TV atitinka C1-esterazės inhibitoriaus kiekį, esantį 1 ml normalios žmogaus plazmos.

Bendras baltymo kiekis paruoštame tirpale yra 15 ± 5 mg/ml.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas:

kiekviename Cinryze flakone yra maždaug 11,5 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Balti milteliai.

Tirpiklis yra skaidrus, bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Angioneurozinės edemos priepuolių gydymas ir ikiprocedūrinė profilaktika suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams (2 metų ir vyresniems), sergantiems paveldima angioneurozine edema (PAE).

Įprasta angioneurozinės edemos priepuolių profilaktika suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams (6 metų ir vyresniems), kuriems pasireiškia sunkūs ir pasikartojantys paveldimos angioneurozinės edemos (PAE) priepuoliai ir kurie netoleruoja profilaktinio gydymo per burną vartojamais vaistais arba kuriuos toks gydymas apsaugo nepakankamai, arba pacientams, kuriems pakartotinis neatidėliotinas gydymas nėra pakankamai veiksmingas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Cinryze reikia pradėti tik prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties gydant pacientus, kuriems nustatyta paveldima angioneurozinė edema (PAE).

Dozavimas

Suaugusieji

Angioneurozinės edemos priepuolių gydymas

- 1 000 TV Cinryze, pastebėjus pirmąjį angioneurozinės edemos priepuolio pradžios požymį.
- Antrąją 1 000 TV dozę galima skirti, jei paciento atsakas po 60 minučių nebuvo pakankamas.
- Pacientams, kuriems pasireiškia laringiniai priepuoliai, arba jei gydymas atidedamas, gali reikėti antrąją dozę vartoti anksčiau nei po 60 minučių.

Įprasta angioneurozinės edemos priepuolių profilaktika

- Rekomenduojama pradinė dozė, taikant įprastą angioneurozinės edemos priepuolių profilaktiką, yra 1 000 TV Cinryze, vartojama kas 3 ar 4 dienas; intervalą tarp dozių reikia pakoreguoti pagal individualų atsaką. Reikia reguliariai peržiūrėti reguliaraus profilaktinio gydymo Cinryze būtinybę.

Iki procedūrinė angioneurozinės edemos priepuolių profilaktika

- 1 000 TV Cinryze dozė, vartojama per 24 valandas prieš medicininę, dantų arba chirurginę procedūrą.

Vaikų populiacija

Paaugliai

Gydymui, įprastai profilaktikai ir iki procedūrinei profilaktikai 12–17 metų paaugliams dozė tokia pati kaip suaugusiesiems.

Vaikai

Cinryze saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 2 metų vaikams dar neištirti. Dozavimo rekomendacijas jaunesniems nei 6 metų vaikams pagrindžiančių duomenų yra labai nedaug. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Angioneurozinės edemos priepuolių gydymas	Iki procedūrinė angioneurozinės edemos priepuolių profilaktika	Įprasta angioneurozinės edemos priepuolių profilaktika
<p><u>Nuo 2 iki 11 metų vaikai, sveriantys > 25 kg</u> Suleidžiama 1 000 TV Cinryze, pastebėjus pirmąjį priepuolio pradžios požymį.</p> <p>Antrąją 1 000 TV dozę galima skirti, jei paciento atsakas po 60 minučių nebuvo pakankamas.</p>	<p><u>Nuo 2 iki 11 metų vaikai, sveriantys > 25 kg</u> 1 000 TV Cinryze dozė, vartojama per 24 valandas prieš medicininę, dantų arba chirurginę procedūrą.</p>	<p><u>Nuo 6 iki 11 metų vaikai</u> Rekomenduojama pradinė dozė, taikant įprastą angioneurozinės edemos priepuolių profilaktiką, yra 500 TV Cinryze, vartojama kas 3 ar 4 dienas. Intervalą tarp dozių reikia pakoreguoti pagal individualų atsaką. Reikia reguliariai peržiūrėti reguliaraus profilaktinio gydymo Cinryze būtinybę.</p>
<p><u>Nuo 2 iki 11 metų, 10–25 kg:</u> 500 TV Cinryze pastebėjus pirmąjį priepuolio pradžios požymį.</p> <p>Antrąją 500 TV dozę galima skirti, jei paciento atsakas po 60 minučių nebuvo pakankamas.</p>	<p><u>Nuo 2 iki 11 metų, 10–25 kg:</u> 500 TV Cinryze dozė, vartojama per 24 valandas prieš medicininę, dantų arba chirurginę procedūrą.</p>	

Senyvi pacientai

Specialių tyrimų neatlikta. Gydymui, įprastai profilaktikai ir iki procedūrinei profilaktikai 65 metų arba vyresniems senyviems pacientams dozė tokia pati kaip suaugusiesiems.

Pacientai, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi

Specialių tyrimų neatlikta. Gydymui, įprastai profilaktikai ir iki procedūrinei profilaktikai inkstų arba kepenų nepakankamumu sergantiems pacientams dozė tokia pati kaip suaugusiesiems.

Vartojimo metodas

Leisti tik į veną.

Paruoštą vaistinį preparatą reikia leisti į veną 1 ml per minutę greičiu.

Vaistinio preparato ruošimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Trombozės reiškiniai

Trombozės reiškinų nustatyta tiriamiems naujagimiams ir kūdikiams, kuriems buvo atliekamos širdies šuntavimo procedūros, vartojant dideles kito C1-esterazės inhibitoriaus preparato dozes (iki 500 vienetų^(*)/kg) pagal nepatvirtintas indikacijas, kad būtų išvengta padidėjusio kapiliarų pralaidumo sindromo. Remiantis su gyvūnais atliktais tyrimais, vartojant didesnes kaip 200 vienetų^(*)/kg dozes, gali būti pasiektas trombogeninis slenkstis. Pacientus, kuriems nustatyta trombozės reiškinų rizikos veiksnų (įskaitant įstatytus kateterius), reikia atidžiai stebėti.

() [Istoriškai priskiriamos stiprumo vertės buvo susijusios su įstaigos pamatiniu etalonu, kuriame 1 vienetas (V) yra lygus vidutiniam C1-esterazės inhibitoriaus kiekiui, esančiam 1 ml normalios žmogaus plazmos.] Dabar buvo įgyvendintas tarptautinis pamatinis etalonas (TV), pagal kurį TV taip pat apibrėžiamas kaip C1-esterazės inhibitoriaus kiekis, esantis 1 ml normalios žmogaus plazmos.*

Perduodamos medžiagos

Standartinės priemonės, taikomos siekiant išvengti infekcijų, kurias sukelia iš žmogaus kraujo arba plazmos paruošti preparatai, yra šios: donorų atranka, specifinių infekcijos žymenų patikra individualių donorų kraujyje ir plazmos depuose bei efektyvūs gamybos etapai inaktyvinant virusus ir (arba) juos pašalinant. Nepaisant to, kai vartojami vaistiniai preparatai, pagaminti iš žmogaus kraujo arba plazmos, negalima visiškai atmesti infekcinių medžiagų pernešimo rizikos galimybes. Tai taikytina ir nežinomiems arba naujai atsiradusiems virusams bei kitiems patogenams.

Taikomos priemonės laikomos efektyviomis veikiant virusus su apvalkalu, pvz., žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV), hepatito B virusą (HBV) ir hepatito C virusą (HCV), ir virusus be apvalkalo hepatito A virusą (HAV) ir parvovirusą B19.

Reikia apsvarstyti atitinkamos vakcinacijos (hepatito A ir hepatito B) taikymą pacientams, kurie reguliariai ir (arba) pakartotinai vartoja iš žmogaus plazmos gautą C1-esterazės inhibitoriaus preparatą.

Padidėjęs jautrumas

Kaip ir vartojant biologinius preparatus, gali pasireikšti padidėjusio jautrumo reakcijų. Padidėjusio jautrumo reakcijų simptomai gali būti panašūs į angioneurozinės edemos priepuolių. Pacientus reikia informuoti apie padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, generalizuotos urtikarijos, krūtinės spaudimo, švokštimo, hipotenzijos ir anafilaksijos, ankstyvus požymius. Jei po vartojimo pasireiškia šie simptomai, pacientai turi įspėti gydytoją. Anafilaksinės reakcijos arba šoko atveju reikia taikyti neatidėliotiną medicininį gydymą.

Gydymasis namie ir vaistinio preparato leidimasis

Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą namie arba preparato leidimąsi nėra daug. Galimi gydymosi namie pavojai yra susiję su preparato leidimusi ir nepageidaujamų reakcijų, ypač padidėjusio jautrumo, gydymu. Sprendimą dėl tam tikro paciento gydymosi namie turi priimti gydantis gydytojas, kuris turi užtikrinti, kad būtų teikiamas atitinkamas apmokymas ir vartojimas būtų reguliariai peržiūrimas.

Vaikų populiacija

Trombozės reiškinių nustatyta tiriamiems naujagimiams ir kūdikiams, kuriems buvo atliekamos širdies šuntavimo procedūros, vartojant dideles kito C1-esterazės inhibitoriaus preparato dozes (iki 500 vienetų^(*)/kg) pagal nepatvirtintas indikacijas, kad būtų išvengta padidėjusio kapiliarų pralaidumo sindromo.

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra 11,5 mg natrio, tai atitinka 0,5 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Žmogaus C1-esterazės inhibitorius yra žmogaus plazmos fiziologinis komponentas, todėl nepageidaujamo poveikio žmonių vaisingumui, prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi nesitikima.

Atlikti poveikio gyvūnų reprodukcijai tyrimai, duodant iki 28 kartų didesnę už žmogui rekomenduojamą dozę (1 000 TV), remiantis vidutiniu 70 kg suaugusiojo kūno svoriu, poveikio patelei arba embrionui ir vaisiui neparodė.

Duomenys apie negausius vaistinio preparato vartojimo nėštumo metu atvejus gauti iš klinikinių tyrimų ir patirties po pateikimo į rinką (įskaitant dviejų stebėjimo tyrimų duomenis) ir neigiamo žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus poveikio nėštumui arba vaisiaus ar naujagimio sveikatai nerodo (žr. 5.1 skyrių).

Cinryze nėščioms moterims reikia skirti tik jeigu aiškiai indikuotina.

Žindymas

Nežinoma, ar žmogaus C1-esterazės inhibitorius išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams ir (arba) kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti ir (arba) susilaikyti nuo gydymo Cinryze.

Vaisingumas

Specifinių poveikio vaisingumui, ankstyvam embriono ir postnataliniam vystymuisi arba kancerogeniškumo tyrimų neatlikta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Remiantis turimais klinikiniais duomenimis, Cinryze gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Labai dažnos nepageidaujamos reakcijos, nustatytos po Cinryze infuzijos klinikinių tyrimų metu, buvo galvos skausmas ir pykinimas.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamų reakcijų dažnis vertintas remiantis 2 pagrindinių placebo kontroliuojamų ir 2 atvirųjų tyrimų su 251 specifiniu tiriamuoju duomenimis. Dažnio kategorijai priskirti remtasi tik klinikinių tyrimų metu gautų pranešimų apie nepageidaujamas reakcijas dažniu.

Nepageidaujamų reakcijų į gydymą Cinryze klasifikacija pagal MedDRA organų sistemų klases ir absoliutų dažnį pateikta 1 lentelėje. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis apibrėžiamas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu ir preparatą pateikus į rinką

Organų sistemos klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija į vaistą
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnas	Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Nedažnas	Hiperglikemija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Svaigulys
Kraujagyslių sutrikimai	Nedažnas	Venų trombozė, flebitas, venų deginimas, karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Nedažnas	Kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Pykinimas
	Dažnas	Vėmimas
	Nedažnas	Viduriavimas, pilvo skausmas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas, eritema, niežėjimas
	Nedažnas	Kontaktinis dermatitas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Nedažnas	Šnarių patinimas, artralgija, mialgija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažnas	Išbėrimas ir (arba) eritema injekcijos vietoje, skausmas infuzijos vietoje, karščiavimas
	Nedažnas	Diskomfortas krūtinėje

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Nustatytais venų trombozės atvejais dažniausias rizikos veiksnys buvo įstatytas kateteris.

Vietinės reakcijos injekcijos vietoje pasireiškė nedažnai. Klinikinių tyrimų metu vietinės reakcijos (apibūdinamos kaip skausmas, kraujosruvos arba išbėrimas injekcijos ir (arba) kateterio vietoje, venų deginimas arba flebitas) pasireiškė maždaug 0,2 % infuzijos atvejų.

Vaikų populiacija

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavo 61 skirtingas tiriamasis vaikas (2–5 metų, n = 3; 6–11 metų, n = 32; 12–17 metų, n = 26). Šiems vaikams buvo suleista daugiau kaip 2 500 Cinryze infuzijų. Šiems vaikams leidžiant Cinryze pasireiškė tik šios nepageidaujamos reakcijos: galvos skausmas, pykinimas, karščiavimas ir eritema infuzijos vietoje. Nė viena iš šių nepageidaujamų reakcijų nebuvo sunki ir nė dėl vienos nereikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimo.

Bendrai vaikų, paauglių bei suaugusiųjų Cinryze saugumas ir toleravimas yra panašus. Saugumas perduodamų medžiagų požiūriu aprašytas 4.4 skyriuje.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Pranešimų apie perdozavimą negauta.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistai, vartojami sergant paveldima angioneurozine edema, C1-esterazės inhibitorius, gautas iš plazmos, ATC kodas – B06AC01.

Veikimo mechanizmas

C1-esterazės inhibitorius priklauso serino proteazės inhibitorių (serpino) baltymų superšeimai. Pagrindinė serpinų funkcija yra reguliuoti serino proteazių aktyvumą. C1-esterazės inhibitorius yra plazmoje aptinkamas vienos grandinės glikoproteinas, kuris būdamas brandžios būsenos susideda iš 478 aminorūgščių, kurių tariamasis molekulinis svoris yra 105 kD.

C1-esterazės inhibitorius slopina komplemento sistemą, prijungdamas C1r ir C1s – du iš komplemento sistemos pirmojo komponento aktyvių fermentų subvienetų (C1) klasikiniame kelyje, taip pat prisijungdamas prie manozę prijungiančių su lektinu susijusių serino proteazių lektino kelyje. Pirminis aktyvinto C1 fermento substratas yra C4; neslopinamas C1 mažina C4 lygį. C1 yra svarbiausias kontaktinio aktyvinimo inhibitorius, jis reguliuoja kontaktinę sistemą ir vidinį krešėjimo kelią, prisijungdamas prie kalikreino ir XIIa faktoriaus bei juos inaktyvindamas. Kadangi šie keliai yra fermentų amplifikacijos kaskadų dalis, be C1-esterazės inhibitoriaus, savaiminis arba paskatintas šių kelių aktyvinimas gali sąlygoti pasipriešinimo nesutinkantį aktyvinimą ir patinimą.

Farmakodinaminis poveikis

Klinikinių tyrimų metu leidžiant Cinryze į veną, per 1 valandą po leidimo labai padidėjo antigeninio ir funkcinio C1-esterazės inhibitoriaus lygis organizme. C1-esterazės inhibitoriaus vartojimas didina aktyvaus C1-esterazės inhibitoriaus kiekį serume ir laikinai atkuria natūralų kontaktinės, komplemento ir fibrinolizinės sistemų reguliavimą, taip kontroliuojant patinimą arba polinkį į patinimą.

Mažas C4 lygis serume koreliuoja su PAE priepuoliais. Gydytas Cinryze sukėlė C4 lygio pakilimą praėjus 12 valandų. Praėjus 12 valandų tarp grupių nustatytas statistiškai reikšmingas ($p = 0,0017$) vidutinių verčių pokyčio skirtumas, palyginti su pradiniais duomenimis, rodantis gydymo Cinryze ryšį su C4 aktyvumo padidėjimu (Cinryze + 2,9 mg/dl, palyginti su placebo + 0,1 mg/dl).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Dviejų atsitiktinių imčių, dvigubai aklų, placebo kontroliuojamų tyrimų (LEVP 2005-1/A ir LEVP 2005-1/B), dviejų atvirųjų tyrimų (LEVP 2006-1 ir LEVP 2006-4) ir 2 pediatriinių klinikinių tyrimų (0624-203 ir 0624-301) duomenys parodė Cinryze veiksmingumą vartojant angioneurozinės edemos priepuolių gydymui bei profilaktikai tiriamiesiems, kuriems yra PAE.

Dviejų stebėjimo tyrimų (SHP616-401, IOS), kuriuose dalyvavo 8–83 metų tiriamieji, duomenys atitiko esamas saugumo savybes ir vartojant Cinryze naujų saugumo problemų nenustatyta.

Cinryze, vartojamas PAE priepuoliams gydyti

Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo, lygiagrečių grupių tyrimo LEVP 2005-1/A metu 71 tiriamasis, kuriam pasireiškė ūminių PAE priepuolių, buvo atrinkti atsitiktinių imčių keliu (36 Cinryze, 35 placebo). Tyrimas parodė, kad gydymas Cinryze per 4 valandas nuo PAE priepuolio pradžios daugiau kaip 2 kartus sutrumpino laiką iki PAE priepuoliui būdingo simptomo aiškaus silpnėjimo pradžios, palyginti su placebo (2 val. mediana vartojant Cinryze ir > 4 val. mediana vartojant placebo, $p = 0,048$). Gydymas Cinryze taip pat daugiau kaip 2 kartus sutrumpino laiką iki visiško PAE priepuolio pasibaigimo, palyginti su placebo (12,3 val. ir 31,6 val. mediana, $p = 0,001$). Tiriamųjų, kuriems per 4 valandas po dozės vartojimo pradėjo aiškiai silpnėti būdingas simptomas, procentinė dalis vartojant Cinryze buvo 60 %, placebo – 42 % ($p = 0,062$). Nė vienam iš 15 tiriamųjų, kuriems atvirojo tyrimo metu Cinryze buvo gydomi laringiniai PAE priepuoliai, neprireikė intubacijos.

Atvirojo tyrimo LEVP 2006-1 metu 101 tiriamajam buvo gydomi iš viso 609 ūminiai PAE priepuoliai (mediana – 3 priepuoliai vienam tiriamajam; intervalas: 1–57). Per 4 val. nuo Cinryze dozės vartojimo 87 % priepuolių atvejų buvo pasiekta aiškaus būdingo simptomo silpnėjimo. Per 4 val. klinikinis pagerėjimas nustatytas ir (arba) tiriamieji išleisti namo 95 % priepuolių atvejų. Tiriamiesiems, kuriems buvo > 1 priepuolis, priepuolių dalis, kai atsakas pasiektas per 4 val. po Cinryze dozės vartojimo, ir laikas iki atsako buvo panašus, nepriklausomai nuo gydytų priepuolių skaičiaus. Nė vienu iš 84 atskirų laringinių PAE priepuolių atveju intubacijos po gydymo Cinryze neprireikė.

Cinryze, vartojamas įprastai PAE priepuolių profilaktikai

Atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamo, kryžminio tyrimo LEVP 2005-1/B metu buvo vertinamas preparato veiksmingumas 22 tiriamiesiems (atsitiktinių imčių keliu atrinktiems ir gydytiems abiejų kryžminių laikotarpių metu). Tyrimas parodė, kad profilaktiškai vartojamas Cinryze daugiau kaip 2 kartus sumažino PAE priepuolių skaičių, palyginti su placebo (vidutiniškai 6,3 priepuolio vartojant Cinryze ir 12,8 priepuolio vartojant placebo, $p < 0,0001$). Profilaktinio gydymo Cinryze metu angioneurozinės edemos priepuoliai taip pat buvo mažiau sunkūs nei vartojant placebo (vidutinis sunkumo balas buvo 1,3 ir 1,9 arba sumažėjo 32 %, $p = 0,0008$) ir trumpesni (vidutiniškai truko 2,1 dienos ir 3,4 dienos arba sumažėjo 38 %, $p = 0,0004$). Profilaktinio gydymo Cinryze metu sumažėjo bendras dienų, kai buvo patinimas, skaičius, palyginti su placebo (vidutiniškai 10,1 dienos ir 29,6 dienos arba sumažėjo 66 %, $p < 0,0001$). Be to, atvirojo tyrimo metu gydant Cinryze prireikė mažiau Cinryze infuzijų PAE priepuoliams gydyti nei vartojant placebo (vidutiniškai 4,7 infuzijos ir 15,4 infuzijos arba sumažėjo 70 %, $p < 0,0001$).

Atvirojo tyrimo LEVP 2006-4 metu Cinryze PAE profilaktikai 146 tiriamiesiems buvo skiriamas nuo 8 dienų iki maždaug 32 mėnesių laikotarpiais (mediana – 8 mėnesiai). Prieš dalyvaujant tyrime tiriamųjų PAE priepuolių dažnio per mėnesį mediana buvo 3,0 (intervalas: 0,08–28,0); profilaktiškai vartojant Cinryze šis rodiklis buvo 0,21 (intervalas: 0–4,56), 86 % tiriamųjų pasireiškė vidutiniškai ≤ 1 priepuolis per mėnesį. Tiriamiesiems, kurie profilaktiškai vartojo Cinryze ne trumpiau kaip 1 metus, priepuolių dažnio per mėnesį rodiklis vienam tiriamajam išliko nuosekliai mažas (0,34 priepuolio per mėnesį), palyginti su rodikliais iki tyrimo pradžios.

Cinryze, vartojamas ikiprocedūrinei PAE priepuolių profilaktikai

Atliekant atvirąjį tyrimą, Cinryze buvo vartojamas per 24 val. iki iš viso 91 medicininės, dantų arba chirurginės procedūros visos klinikinės programos metu (40 procedūrų vaikams ir 51 procedūra suaugusiesiems). 98 % procedūrų atvejais per 72 val. po Cinryze dozės vartojimo PAE priepuolių nenustatyta.

Vaikų populiacija (6–11 metų amžiaus grupė)

Cinryze, vartojamas PAE priepuoliams gydyti

LEVP 2006-1 tyrimas: dvidešimt du tiriamieji vaikai buvo gydomi dėl 121 ūminio PAE priepuolio. PAE priepuolių, kai per 4 valandas po Cinryze vartojimo pradėjo aiškiai silpnėti būdingas simptomas, dalis iš 22 dalyvavusių vaikų (amžiaus intervalas: 2–17) ir suaugusiųjų buvo panaši, silpnėjimo pasiekta atitinkamai 89 % ir 86 % priepuolių.

0624-203 tyrimas: buvo įtraukti devyni tiriamieji (amžiaus intervalas: 6–11), jiems skirta viena Cinryze dozė: 3 tiriamiesiems (10–25 kg) skirta 500 vienetų^(*); 3 tiriamiesiems (> 25 kg) – 1 000 vienetų^(*) ir 3 tiriamiesiems (> 25 kg) – 1 500 vienetų^(*). Suleidus Cinryze visiems 9 tiriamiesiems (100 %) per 4 valandas pradėjo aiškiai silpnėti būdingas simptomas. Intervalų mediana buvo 0,5 val. (intervalas: 0,25–2,5 val.): 1,25, 0,25 ir 0,5 val., atitinkamai 500 vienetų^(*), 1 000 vienetų^(*) ir 1 500 vienetų^(*) Cinryze grupėse. Laiko iki visiško PAE priepuolio pasibaigimo mediana, remiantis 9 tiriamųjų duomenimis, buvo 13,6 val. (intervalas: 1,6–102,3 val.).

Cinryze, vartojamas PAE priepuolių profilaktikai

LEVP 2006-4 tyrimas: prieš dalyvaujant tyrime 23 vaikams (amžiaus intervalas: 3–17 metų) nustatyta PAE priepuolių dažnio per mėnesį mediana buvo 3,0 (intervalas: 0,5–28,0). Tyrimo metu profilaktiškai vartojant Cinryze (1 000 vienetų^(*) kas 3–7 dienas; išskyrus 3 metų vaiką, kuriam buvo skiriama 500 vienetų^(*) kas 3–7 dienas), įvairių amžiaus pogrupių vaikų priepuolių dažnio per mėnesį mediana buvo 0,4 (intervalas: 0–3,4); 87 % vaikų nustatytas ≤ 1 priepuolio per mėnesį vidurkis; šie rezultatai buvo panašūs į suaugusiųjų.

0624-301 tyrimas: įtraukti šeši tiriamieji vaikai (nuo 6 iki 11 metų) atsitiktinės atrankos būdu suskirstyti į grupes, kurioms du kartus per savaitę 12 savaitių buvo skiriamos 2 gydymo sekos (500/1 000 vienetų^(*) arba 1 000/500 vienetų^(*) Cinryze). Abi dozės vienodai sumažino priepuolių dažnį ir kliniškai reikšmingai sumažino priepuolių sunkumą, trukmę ir gydymo skyrimo poreikį.

Vaikų populiacija (< 6 metų amžiaus grupė)

Cinryze (500 vienetų^(*) arba 1 000 vienetų^(*)) skyrimas 3 jaunesniems nei 6 metų tiriamiesiems buvo susijęs su C1-esterazės inhibitoriaus koncentracijos ir klinikinio veiksmingumo padidėjimu, neatidėliotino gydymo metu jo skiriant priepuoliams gydyti ir jų profilaktikai. Apskritai Cinryze buvo gerai toleruojamas.

Visų tyrimų metu vartojant Cinryze antigeninio ir funkcinio C1-esterazės inhibitoriaus kiekis po infuzijos padidėjo tiek vaikų, tiek ir suaugusiųjų grupėse.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Buvo atliktas atsitiktinių imčių, lygiagrečių grupių, atvirasis farmakokinetikos Cinryze tyrimas, kuriame dalyvavo tiriamieji, kuriems pasireiškė besimptomų PAE. Tiriamiesiems į veną buvo skiriama vienkartinė 1 000 vienetų^(*) dozė arba 1 000 vienetų^(*) dozė su po 60 minučių skiriama antrąja 1 000 vienetų^(*) dozė. Vidutiniai funkcinio žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus farmakokinetikos parametrai, gauti naudojant pagal pradinę koncentraciją pakoreguotus koncentracijos duomenis, pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Vidutiniai funkcinio C1-esterazės inhibitoriaus farmakokinetikos parametrai po Cinryze vartojimo

Parametrai	Vienkartinė dozė (1 000 vienetų*)	Dviguba dozė (1 000 vienetų dozė, po 60 minučių skiriant antrąją 1 000 vienetų dozę)
C _{pradinė} (V/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (V/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
Pagal pradinę koncentraciją pakoreguota C _{max} (V/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (h) [mediana (intervalas)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (V*h/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
Pagal pradinę koncentraciją pakoreguota AUC _(0-t) (V*h/ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
CL (ml/min.)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Pusinės eliminacijos laikas (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n = vertintų tiriamųjų skaičius.

* Istoriskai priskiriamos stiprumo vertės išreiškiamos įstaigos vienetais (V).

Tiriamiesiems, kuriems pasireiškia PAE, į veną suleidus vienkartinę Cinryze dozę, funkcinio C1-esterazės inhibitoriaus koncentracija serume per 1–2 val. padidėjo du kartus. Maksimali koncentracija serume (C_{max}) ir plotas po koncentracijos serume ir laiko kreivė (AUC) nuo vienkartinės iki dvigubos dozės tariamai padidėjo, nors šis didėjimas nebuvo proporcingas dozei. Po Cinryze vartojimo funkcinio C1-esterazės inhibitoriaus vidutinis pusinės eliminacijos laikas buvo 56 valandos vartojant vienkartinę dozę ir 62 valandos vartojant dvigubą dozę.

Kadangi C1-esterazės inhibitorius yra vidinis žmogaus plazmos baltymas; jam nebūdingas citochromo P450 izofermentų metabolizmas, šalinimas arba farmakokinetinė vaistų tarpusavio sąveika, kuri būdinga daugeliui mažos molekulinės masės junginių. Numatoma glikoproteino metabolizmo pasekmė yra irimas į mažus peptidus ir atskiras aminorūgštis. Inkstų arba kepenų nepakankamumas Cinryze farmakokinetikos ir šalinimo kaip tokių veikti neturėtų.

Vaikų populiacija

Vaikų funkcinio C1-esterazės inhibitoriaus aktyvumas buvo vertinamas dviejų atvirųjų tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių). Vidutinis funkcinio C1-esterazės inhibitoriaus aktyvumo augimas, palyginti su pradiniais duomenimis, vertintas praėjus 1 valandai po dozės vartojimo nuo 2 iki < 18 metų amžiaus vaikams, svyravo nuo 20 % iki 88 % tyrimo LEVP 2006-1 (gydymo) metu ir nuo 22 % iki 46 % tyrimo LEVP 2006-4 (profilaktikos) metu, palyginti su atitinkamai nuo 21 % iki 66 % bei nuo 25 % iki 32 % suaugusiesiems. Dviejų papildomų tyrimų metu įvertinta koncentracija plazmoje, vaistinio preparato skiriant vaikams (6–11 metų).

0624-203 tyrimo metu buvo gauta C1-esterazės inhibitoriaus antigeno koncentracija plazmoje ir funkcinis aktyvumas 9 pacientams skiriant vienkartinę 500 vienetų^(*), 1 000 vienetų^(*) arba 1 500 vienetų^(*) Cinryze dozę į veną, atsižvelgiant į kūno svorį (žr. 5.1 skyrių). Nustatytas C1-esterazės inhibitoriaus antigeno koncentracijos ir funkcinio aktyvumo padidėjimas nuo pradinių verčių vertinant po 1 val. ir po 24 val. suleidus dozę.

0624-301 tyrimo metu C1-esterazės inhibitoriaus antigeno koncentracija plazmoje ir funkcinis aktyvumas buvo matuojami 6 pacientams iki dozės suleidimo ir 1 val. po dviejų dydžių Cinryze dozių (500 vienetų^(*) ir 1 000 vienetų^(*)) suleidimo į veną kas 3 ar 4 dienas, 12 savaičių. Vartojant abi Cinryze dozes pasiektos reikiamos C1-esterazės inhibitoriaus antigeno koncentracijos plazmoje ir reikiamas funkcinis aktyvumas.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Cinryze sudėtyje yra veikliosios medžiagos C1-esterazės inhibitoriaus. Jis gaunamas iš žmogaus plazmos ir veikia kaip vidinė plazmos sudedamoji dalis.

Įprastų bendrojo toksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Genotoksiškumo tyrimų neatlikta, nes veikliosios medžiagos tiesioginė sąveika su DNR arba kita chromosomine medžiaga nėra tikėtina. Poveikio vaisingumui, ankstyvam embriono ir postnataliniam vystymuisi arba kancerogeniškumo tyrimų neatlikta, nes tikėtina, kad ilgą laiką gyvūnams skiriamas preparatas būtų susijęs su neutralizuojančiųjų antikūnų į žmogaus baltymą susidarymu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Milteliai

Natrio chloridas
Sacharozė
Natrio citratas
L-valinas
L-alaninas
L-treoninas

Tirpiklis

Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Vaistiniam preparatui leisti naudokite tik švirkštą, kurio sudėtyje nėra silikono (pateiktą pakuotėje).

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Paruošus, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Tačiau nustatyta, kad vartojamas vaistinis preparatas išlieka chemiškai ir fiziškai stabilus 3 valandas, laikant kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos. Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

500 TV žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus bespalvio stiklo flakone (I tipo), užkimštame guminiu kamščiu (I tipo) su nuimamu aliuminio ir plastiko dangteliu.

5 ml injekcinio vandens bespalvio stiklo flakone (I tipo), užkimštame guminiu kamščiu (I tipo) su nuimamu aliuminio ir plastiko dangteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra:

du miltelių flakonai.

du tirpiklio flakonai.

2 filtruojamieji perpylimo įtaisai, 2 vienkartiniai 10 ml švirkštai, 2 venos punkcijos rinkiniai ir

2 apsauginiai paklotai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kiekviename rinkinyje yra vienai 1 000 TV dozei arba dviem 500 TV dozėms paruošti skirtos priemonės.

Cinryze ruošimas ir vartojimas

Ruošti, leisti vaistinį preparatą ir naudoti leidimo sistemą bei adatas reikia atsargiai.

Naudokite su Cinryze pateiktą filtruojamąjį perpylimo įtaisą arba rinkoje esančią adatą dviem galais.

Ruošimas ir naudojimas

Cinryze skirtas leisti į veną, praskiedus injekciniu vandeniu.

Cinryze flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Ruošimas

Vienai 500 TV dozei paruošti reikalingas vienas miltelių flakonas, 1 tirpiklio flakonas, 1 filtruojamasis perpylimo įtaisas, 1 vienkartinis 10 ml švirkštas, 1 venos punkcijos rinkinys ir 1 apsauginis paklotas.

Vienai 1 000 TV dozei paruošti reikalingi du miltelių flakonai, 2 tirpiklio flakonai, 2 filtruojamieji perpylimo įtaisai, 1 vienkartinis 10 ml švirkštas, 1 venos punkcijos rinkinys ir 1 apsauginis paklotas.

Kiekvieno vaistinio preparato flakono turinį reikia praskiesti 5 ml injekcinio vandens.

Vienas flakonas paruošto Cinryze atitinka 500 TV dozę.

Du flakonai paruošto Cinryze atitinka 1 000 TV dozę. Todėl du flakonai yra skirti vienai 1 000 TV dozei.

1. Dirbkite ant pateikto pakloto; prieš vykdydami toliau nurodytas procedūras nusiplaukite rankas.
2. Ruošimo procedūros metu reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
3. Užtikrinkite, kad miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas būtų kambario temperatūros (15 °C – 25 °C).
4. Atlaisvinkite miltelių flakono etiketę, nuplėsdami rodykle pažymėtą violetinę juostelę.
5. Nuimkite nuo miltelių ir tirpiklio flakonų plastikinius dangtelius.
6. Nuvalykite kamščius dezinfekuojamuoju tamponu ir prieš naudodami palaukite, kol išdžius.
7. Nuimkite nuo perpylimo įtaiso pakuotės viršaus apsauginę dangą. Neišimkite įtaiso iš pakuotės.
8. Pastaba: perpylimo įtaisą reikia pritvirtinti prie tirpiklio flakono prieš pritvirtinant prie miltelių flakono, kad miltelių flakone išliktų vakuumas. Padėkite tirpiklio flakoną ant lygaus paviršiaus ir įkiškite mėlynąjį perpylimo įtaiso galą į tirpiklio flakoną, spausdami žemyn, kol smaigalys pradurs tirpiklio flakono kamščio centrą ir įtaisas užsifiksuos reikiamoje vietoje. Prieš praduriant kamščio uždorį perpylimo įtaisas turi būti vertikalioje padėtyje.
9. Nuimkite nuo perpylimo įtaiso plastikinę pakuotę ir ją išmeskite. Būkite atsargūs, kad nepaliesumėte perpylimo įtaiso atvirojo galo.
10. Padėkite miltelių flakoną ant lygaus paviršiaus. Apverskite perpylimo įtaisą bei tirpiklio flakoną su injekciniu vandeniu ir įkiškite permatomą perpylimo įtaiso galą į miltelių flakoną, spausdami žemyn, kol smaigalys pradurs guminį kamštį ir perpylimo įtaisas užsifiksuos reikiamoje vietoje. Prieš praduriant miltelių flakono kamščio uždorį perpylimo įtaisas turi būti vertikalioje padėtyje.

Miltelių flakone esantis vakuumas įtrauks tirpiklį. Jei flakone nėra vakuumo, vaistinio preparato nevartokite.

11. Atsargiai pasukiokite miltelių flakoną, kol visi milteliai ištirps. Miltelių flakono nekratykite. Įsitikinkite, kad visi milteliai ištirpo.
12. Atjunkite tirpiklio flakoną sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę. Neištraukite perpilimo įtaiso permatomo galo iš miltelių flakono.

Viename paruošto Cinryze flakone yra 500 TV žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus 5 ml; tai atitinka 100 TV/ml koncentraciją. Jeigu pacientui skiriama *500 TV dozė*, pradėkite leidimo procesą.

Du Cinryze miltelių flakonus reikia paruošti vienai dozei gauti (1 000 TV/10 ml). Todėl pakartokite pirmiau nurodytus 1–12 veiksmus, naudodami papildomą pakuotę su perpilimo įtaisu, kad paruoštumėte antrąjį iš dviejų miltelių flakonų. Perpilimo įtaiso nenaudokite pakartotinai. Paruošę abu flakonus pradėkite *1 000 TV dozės* leidimo procesą.

500 TV dozės leidimo procesas

1. Leidimo procedūros metu reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
2. Paruošti Cinryze tirpalai yra bespalviai arba šiek tiek melsvi ir skaidrūs. Nevartokite vaistinio preparato, jei tirpalai yra drumsti arba pakeitę spalvą.
3. Naudodami sterilų vienkartinį 10 ml švirkštą, atitraukite stūmoklį, kad į švirkštą įtrauktumėte beveik 5 ml oro.
4. Sukdami pagal laikrodžio rodyklę, pritvirtinkite švirkštą prie perpilimo įtaiso permatomo galo viršaus.
5. Švelniai apverskite flakoną ir suleiskite į tirpalą oro, tada iš lėto įtraukite į švirkštą paruoštą Cinryze tirpalą.
6. Atjunkite švirkštą nuo flakono, sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę ir atjungdami nuo perpilimo įtaiso permatomo galo.
7. Prieš leisdami apžiūrėkite, ar paruoštame Cinryze tirpale nėra dalelių; pastebėję dalelių, tirpalo nevartokite.
8. Pritvirtinkite venos punkcijos rinkinį prie švirkšto su Cinryze tirpalu ir suleiskite pacientui į veną. Per 5 minutes 1 ml per minutę greičiu suleiskite į veną 500 TV (praskiedę 5 ml injekcinio vandens) Cinryze.

1 000 TV dozės leidimo procesas

1. Leidimo procedūros metu reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
2. Paruošus, Cinryze tirpalai yra bespalviai arba šiek tiek melsvi ir skaidrūs. Nevartokite vaistinio preparato, jei tirpalai yra drumsti arba pakeitę spalvą.
3. Naudodami sterilų vienkartinį 10 ml švirkštą, atitraukite stūmoklį, kad į švirkštą įtrauktumėte beveik 5 ml oro.
4. Sukdami pagal laikrodžio rodyklę, pritvirtinkite švirkštą prie perpilimo įtaiso permatomo galo viršaus.
5. Švelniai apverskite flakoną ir suleiskite į tirpalą oro, tada iš lėto įtraukite į švirkštą paruoštą Cinryze tirpalą.
6. Atjunkite švirkštą nuo flakono, sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę ir atjungdami nuo perpilimo įtaiso permatomo galo.
7. Naudodami tą patį švirkštą, pakartokite 3–6 veiksmus su antruoju paruošto Cinryze flakonu, kad paruoštumėte visą vieną 10 ml dozę.
8. Prieš leisdami apžiūrėkite, ar paruoštame Cinryze tirpale nėra dalelių; pastebėję dalelių, tirpalo nevartokite.
9. Pritvirtinkite venos punkcijos rinkinį prie švirkšto su Cinryze tirpalu ir suleiskite pacientui į veną. Per 10 minučių 1 ml per minutę greičiu suleiskite į veną 1 000 TV (praskiedę 10 ml injekcinio vandens) Cinryze.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/688/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. birželio 15 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. gegužės 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

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

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

- **Oficialus serijų išleidimas**

Pagal direktyvos 2001/83/EB 114 straipsnio reikalavimus oficialiai serijas išleis valstybinė arba tam skirta laboratorija.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SAŁYOGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŐTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelę naudą ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• Papildomos rizikos mažinimo priemonės

Prieš preparatui patenkant į rinką valstybėje narėje, registruotojas turi suderinti mokomosios medžiagos turinį ir formatą su nacionalinė kompetentinga institucija.

Registruotojas turi užtikrinti, kad visiems sveikatos priežiūros specialistams, kurie skirs Cinryze, būtų pateiktas mokomosios medžiagos rinkinys.

Į mokomosios medžiagos rinkinį turi įeiti:

- Cinryze preparato charakteristikų santrauka ir informacijos pacientui lapelis;
- Mokomoji medžiaga, skirta sveikatos priežiūros specialistams;
- Mokomoji medžiaga, skirta ne sveikatos priežiūros specialistams.

Į mokomąją medžiagą, skirtą sveikatos priežiūros specialistams, turi būti įtraukta toliau nurodyta pagrindinė informacija:

- Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą namie arba preparato leidimąsi nėra daug.
- Preparatą skiriantis gydytojas privalo nustatyti, kurie pacientai gali būti tinkami gydytis namie arba patys susileisti Cinryze.
- Preparatą skiriantis gydytojas privalo tinkamai apmokyti ne sveikatos priežiūros specialistą, kuris taikys gydymą namie, pvz., pacientą, kuris pats leis preparatą, arba šeimos narį. Siekiant užtikrinti optimalią praktiką, turi būti reguliariai tikrinama Jūsų ir (arba) Jūsų globėjo preparato leidimo metodika.
- Teikiamas apmokymas turi apimti šiuos elementus:
 - o Laikymo sąlygos
 - o Dozės ir gydymo indikacijos
 - o Vienos Cinryze dozės (500 TV) ruošimas paruošiant vieną flakoną
 - o Vienos Cinryze dozės (1 000 TV) ruošimas paruošiant du flakonus
 - o Kiekvieno flakono ruošimo metodas
 - o Intraveninės injekcijos leidimo metodika
 - o Vienos Cinryze dozės (500 TV) leidimo metodas ir greitis
 - o Vienos Cinryze dozės (1 000 TV) leidimo metodas ir greitis
 - o Nurodymas kreiptis dėl sveikatos priežiūros specialistų teikiamo nedelsiamo gydymo, jei nepavyko pataikyti į veną arba veiksmingai suleisti preparato.
 - o Nurodymas, kaip gydyti galimas nepageidaujamas reakcijas

Informacija apie būtinybę vesti dienyną, kad būtų dokumentuojamas kiekvienas namie taikytas gydymas, ir atsinešti dienyną kiekvieno apsilankymo metu. Turi būti renkama ši informacija:

- Gydymo data ir laikas
- Serijos numeris ir suleista dozė
- Gydymo indikacija (ūminis priepuolis arba profilaktika)
- Atsakas į gydymą
- Visos nepageidaujamos reakcijos

- Preparatą skiriantis gydytojas privalo užtikrinti, kad ne sveikatos priežiūros specialistas įgijo visus reikiamus įgūdžius ir kad Cinryze galima saugiai ir veiksmingai vartoti namie.

Į mokomąją medžiagą, skirtą ne sveikatos priežiūros specialistams, turi būti įtraukta toliau nurodyta pagrindinė informacija:

- Duomenų apie šio vaistinio preparato vartojimą namie arba preparato leidimąsi nėra daug.

- Preparatą skiriantis gydytojas gali nuspręsti, kad Cinryze gali leisti namie ne sveikatos priežiūros specialistas, pvz., šeimos narys, arba pacientas gali leisti pats.

- Būtinai įgūdžiai, kuriuos ne sveikatos priežiūros specialistai turi įgyti, kad galėtų saugiai ir veiksmingai leisti preparatą namie.

- Preparatą skiriantis gydytojas teiks apmokymą, apimantį šiuos elementus:
 - o Laikymo sąlygos
 - o Dozės ir gydymo indikacijos
 - o Vienos Cinryze dozės (500 TV) ruošimas paruošiant vieną flakoną
 - o Vienos Cinryze dozės (1 000 TV) ruošimas paruošiant du flakonus
 - o Kiekvieno flakono ruošimo metodas
 - o Intraveninės injekcijos leidimo metodika
 - o Vienos Cinryze dozės (500 TV) leidimo metodas ir greitis
 - o Vienos Cinryze dozės (1 000 TV) leidimo metodas ir greitis
 - o Nurodymas kreiptis dėl sveikatos priežiūros specialistų teikiamo nedelsiamo gydymo, jei nepavyko pataikyti į veną arba veiksmingai suleisti preparato.
 - o Nurodymas, kaip gydyti galimas nepageidaujamas reakcijas
 - o Informacija apie būtinybę vesti dienyną, kad būtų dokumentuojamas kiekvienas namie taikytas gydymas, ir atsinešti dienyną kiekvieno apsilankymo metu. Turi būti renkama ši informacija:
 - o Gydymo data ir laikas
 - o Serijos numeris ir suleista dozė
 - o Gydymo indikacija (ūminis priepuolis arba profilaktika)
 - o Atsakas į gydymą
 - o Visos nepageidaujamos reakcijos
 - o Lapelis su išsamia informacija apie pagrindinius mokymo elementus, kurių reikia laikyti namie, kad prireikus būtų galima peržiūrėti.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Cinryze 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui
žmogaus C1-esterazės inhibitorius

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Paruošus, viename flakone yra 500 TV žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus 5 ml; tai atitinka 100 TV/ml koncentraciją. Du flakonai paruošto Cinryze yra skirti vienai dozei.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Miltelių flakonas: natrio chloridas, sacharozė, natrio citratas, L-valinas, L-alaninas, L-treoninas
Tirpiklio flakonas: injekcinis vanduo

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

2 miltelių flakonai
2 tirpiklio flakonai
2 filtruojamieji perpilimo įtaisai
2 vienkartiniai 10 ml švirkštai
2 venos punkcijos rinkiniai
2 apsauginiai paklotai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti į veną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/11/688/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Cinryze

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

CINRYZE FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Cinryze 500 TV milteliai injekciniam tirpalui
žmogaus C1-esterazės inhibitorius
Leisti i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

500 TV

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

TIRPIKLIO FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Cinryze tirpiklis
Injekcinis vanduo

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 ml

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Cinryze 500 TV milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui žmogaus C1-esterazės inhibitorius

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikta Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Cinryze ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Cinryze
3. Kaip vartoti Cinryze
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Cinryze
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Cinryze ir kam jis vartojamas

Cinryze sudėtyje yra žmogaus baltymo, vadinamo „C1-esterazės inhibitoriumi“ (veiklioji medžiaga).

C1-esterazės inhibitorius yra natūraliai susidarantis baltymas, kurio paprastai yra kraujyje. Jei Jūsų kraujyje yra mažas C1-esterazės inhibitoriaus kiekis arba C1-esterazės inhibitorius veikia netinkamai, gali pasireikšti tinimo priepuoliai (vadinami angioneurozine edema). Tarp simptomų gali būti skrandžio skausmai ir šių organų patinimas:

- plaštakų ir pėdų;
- veido, akių vokų, lūpų arba liežuvio;
- balso aparato (gerklų), kuris gali apsunkinti kvėpavimą;
- lytinių organų.

Suaugusiesiems ir vaikams Cinryze gali padidinti C1-esterazės inhibitoriaus kiekį kraujyje ir padėti išvengti (prieš atliekant medicinines ar dantų procedūras) šių tinimo priepuolių pasireiškimo arba sustabdyti prasidėjusius priepuolius.

Suaugusiesiems, paaugliams ir vaikams (6 metų ir vyresniems) Cinryze gali padidinti C1-esterazės inhibitoriaus kiekį kraujyje ir padėti įprastai išvengti atsirandančių tinimo priepuolių pasireiškimo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Cinryze

Cinryze vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija žmogaus C1-esterazės inhibitoriui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad Jums kada nors buvo pasireiškusi alerginė reakcija į bet kurią pagalbines Cinryze medžiagas, svarbu pasakyti apie tai gydytojui.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Prieš pradėdant gydymą Cinryze svarbu pasakyti gydytojui, jei Jums yra arba buvo kraujo krešėjimo sutrikimų (trombozės reiškiniai). Tokiu atveju Jus atidžiai stebės.
- Jeigu pavartojus Cinryze, Jums pasireiškė išbėrimas, krūtinės spaudimas, švokštimas arba pagreitejo širdies plakimas, turite **nedelsdami** pasakyti gydytojui. Žr. 4 skyrių.
- Jeigu vaistai yra pagaminti iš žmogaus kraujo arba plazmos, imamasi tam tikrų priemonių, kad būtų išvengta infekcijų pernešimo pacientams. Viena iš tokių priemonių yra atidi kraujo ir plazmos donorų atranka, užtikrinant, kad nebūtų atrinkti donoriai, galintys pernešti infekcijas, ir tikrinant kiekvieno donoro medžiagą bei sukauptą plazmą, ar nėra virusų ir (arba) infekcijų požymių. Šių preparatų gamintojai taip pat taiko tam tikras priemones kraujo arba plazmos apdorojimo metu, kuriomis galima nuslopinti arba pašalinti virusus. Nepaisant šių priemonių, kai vartojami vaistai, pagaminti iš žmogaus kraujo arba plazmos, infekcijos pernešimo rizikos negalima visiškai atmesti. Tai taikytina ir nežinomiems arba naujai atsiradusiems virusams ar kitų tipų infekcijoms.
- Manoma, kad taikomos priemonės veiksmingai veikia virusus su apvalkalu, pvz., žmogaus imunodeficito virusą (ŽIV), hepatito B ir hepatito C virusus, taip pat hepatito A bei parvoviruso B19 virusus be apvalkalo.
- Jeigu reguliariai arba pakartotinai vartojate žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus preparatus, gautus iš žmogaus plazmos, gydytojas gali rekomenduoti apsvarstyti galimybę pasiskiepyti nuo hepatito A ir B.
- Siekiant pagerinti biologinių vaistų atsekamumą, jūsų slaugytojas arba gydytojas turėtų aiškiai užrašyti paskirto vaisto pavadinimą ir serijos numerį.

Vaikams

Cinryze nėra skirtas vartoti jaunesniems nei 6 metų vaikams įprastai tinimo priepuolių profilaktikai.

Kiti vaistai ir Cinryze

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama Cinryze pasitarkite su gydytoju. Informacijos apie Cinryze vartojimo nėštumo ir žindymo laikotarpiu saugumą nėra daug. Gydytojas aptars su Jumis šio vaisto vartojimo riziką ir naudą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Cinryze gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai.

Cinryze sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 11,5 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,5 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip vartoti Cinryze

Jūsų gydymą pradės ir jam vadovaus gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, segančius paveldimą angioneurozinę edemą (PAE).

Cinryze Jums gali paruošti ir suleisti gydytojas arba slaugė. Jeigu gydytojas nuspręs, kad galite vaisto leisti patys, gydytojas arba slaugytoja apmokys Jus arba Jūsų šeimos narį paruošti ir suleisti Cinryze. Gydytojas su Jumis arba Jūsų šeimos nariu ar Jus prižiūrinčiuoju asmeniu reguliariai tikrins ruošimo ir leidimo metodiką.

Rekomenduojama Cinryze dozė suaugusiesiems, paaugliams, vaikams, senyviems žmonėms arba pacientams, kuriems yra inkstų arba kepenų sutrikimų, nurodyta toliau.

Vartojimas suaugusiesiems ir paaugliams (12 metų ir vyresniems)

Tinimo priepuolių gydymas

- 1 000 TV (dviejų flakonų) Cinryze dozė reikia suleisti, pastebėjus pirmąjį tinimo priepuolio požymį.
- Antrąją 1 000 TV dozę galima suleisti, jei po 60 minučių simptomai nesusilpnėjo.
- Jeigu Jums pasireiškė sunkus priepuolis, ypač balso aparato (gerklų) patinimas, arba jeigu gydymas atidedamas, gali reikėti antrąją 1 000 TV dozę vartoti anksčiau nei praėjus 60 minučių po pirmosios dozės, priklausomai nuo Jūsų klinikinio atsako.
- Cinryze reikia leisti į veną.

Įprasta tinimo priepuolių profilaktika

- Taikant įprastą tinimo priepuolių profilaktiką, 1 000 TV (dviejų flakonų) Cinryze dozė reikia leisti kas 3 arba 4 dienas.
- Dozavimo intervalą gydytojas gali koreguoti, priklausomai nuo Jūsų atsako į Cinryze.
- Cinryze reikia leisti į veną.

Tinimo priepuolių profilaktika prieš operaciją

- 1 000 TV (dviejų flakonų) Cinryze dozė reikia suleisti likus ne daugiau kaip 24 valandoms iki medicininės, dantų arba chirurginės procedūros.
- Cinryze reikia leisti į veną.

Vartojimas vaikams

Tinimo priepuolių gydymas	Tinimo priepuolių profilaktika prieš operaciją	Įprasta tinimo priepuolių profilaktika
<p><u>Nuo 2 iki 11 metų vaikai, sveriantys > 25 kg</u> 1 000 TV (dviejų flakonų) Cinryze dozė reikia suleisti pastebėjus pirmąjį tinimo priepuolio požymį.</p> <p>Antrąją 1 000 TV dozę galima suleisti, jei po 60 minučių simptomai nesusilpnėjo.</p>	<p><u>Nuo 2 iki 11 metų vaikai, sveriantys > 25 kg</u> 1 000 TV (dviejų flakonų) Cinryze dozė reikia suleisti likus ne daugiau kaip 24 valandoms iki medicininės, dantų arba chirurginės procedūros.</p>	<p><u>Nuo 6 iki 11 metų vaikai</u> Taikant įprastą tinimo priepuolių profilaktiką, 500 TV (vieno flakono) Cinryze dozė reikia leisti kas 3 arba 4 dienas.</p> <p>Dozavimo intervalą gydytojas gali koreguoti, priklausomai nuo Jūsų atsako į Cinryze.</p>
<p><u>Nuo 2 iki 11 metų vaikai, sveriantys 10–25 kg</u> 500 TV (vieno flakono) Cinryze dozė reikia suleisti pastebėjus pirmąjį tinimo priepuolio požymį.</p> <p>Antrąją 500 TV dozę galima suleisti, jei po 60 minučių simptomai nesusilpnėjo.</p>	<p><u>Nuo 2 iki 11 metų vaikai, sveriantys 10–25 kg</u> 500 TV (vieno flakono) Cinryze dozė reikia suleisti likus ne daugiau kaip 24 valandoms iki medicininės, dantų arba chirurginės procedūros.</p>	

Ruošimas ir vartojimo metodas

Cinryze paprastai suleidžia į veną gydytojas arba slaugė. Jūs arba Jus prižiūrintysis asmuo taip pat gali suleisti Cinryze injekciją, tačiau tik po tinkamo apmokymo. Jeigu patys leidžiatės Cinryze, visada vartokite jį tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją. Jeigu gydytojas nusprendė, kad esate tinkami tokiam gydymuisi namie, ji(s) pateiks Jums išsamius nurodymus. Jums reikės vesti dienyną, kad būtų dokumentuojamas kiekvienas namie taikytas gydymas, ir atsinešti dienyną į kiekvieną apsilankymą pas gydytoją. Siekiant užtikrinti tinkamą vartojimą, bus reguliariai peržiūrima Jūsų ir (arba) Jus prižiūrinčiojo asmens vaisto leidimo technika.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Tai gali apimti alerginio tipo reakcijas.

Jeigu pavartojus šį vaistą Jums pasireiškė bent vienas iš toliau išvardytų simptomų, nedelsdami pasakykite gydytojui. Nors šie simptomai yra reti, jie gali būti sunkūs.

Staigus švokštimas, pasunkėjęs kvėpavimas, akių vokų, veido arba lūpų tinimas, išbėrimas arba niežulys (ypač apimantis visą kūną).

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų): galvos skausmas, pykinimas.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų): padidėjęs jautrumas, svaigulys, vėmimas, išbėrimas, niežulys arba paraudimas, išbėrimas arba skausmas injekcijos vietoje, karščiavimas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų): didelis cukraus kiekis kraujyje, kraujo krešuliai, skausmingos venos, karščio pylimas, kosulys, skrandžio skausmas, viduriavimas, odos lupimasis, sąnarių patinimas ir skausmas, raumenų skausmas ir diskomfortas krūtinėje.

Tikėtina, kad šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams bus panašus kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Cinryze

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir flakonų po „Tinka iki / EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošus, Cinryze tirpalą reikia suvartoti nedelsiant.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Cinryze sudėtis

Veiklioji medžiaga yra žmogaus C1-esterazės inhibitorius, pagamintas iš žmonių donorų plazmos. Kiekviename miltelių flakone yra 500 TV žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus. Paruošus, viename flakone yra 500 TV žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus 5 ml, tai atitinka 100 TV/ml koncentraciją. Cinryze, paruošto naudojant dviejų flakonų turinį, 10 ml tirpalo yra 1 000 TV žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus; tai atitinka 100 TV/ml koncentraciją.

Bendras baltymo kiekis paruoštame tirpale yra 15 ± 5 mg/ml.

Vienas tarptautinis vienetas (TV) atitinka C1-esterazės inhibitoriaus kiekį, esantį 1 ml normalios žmogaus plazmos.

Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas, sacharozė, natrio citratas, L-valinas, L-alaninas, L-treoninas (žr. 2 skyrių.).

Tirpiklis: injekcinis vanduo

Cinryze išvaizda ir kiekis pakuotėje

Milteliai ir tirpiklis injekciniam tirpalui.

Cinryze yra balti milteliai, tiekiami flakone.

Ištirpinus injekciniame vandenyje, tirpalas yra skaidrus ir bespalvis arba šiek tiek melsvas.

Kiekvienoje pakuotėje yra:

2 flakonai Cinryze 500 TV miltelių injekciniam tirpalui,

2 flakonai injekcinio vandens (kiekviename po 5 ml),

2 filtruojamieji perpylimo įtaisai,

2 vienkartiniai 10 ml švirkštai,

2 venos punkcijos rinkiniai,

2 apsauginiai paklotai.

Vaistui leisti naudokite tik švirkštą, kurio sudėtyje nėra silikono (pateiktą vaisto pakuotėje).

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

Gamintojas

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Vienna
Austrija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Cinryze ruošimas ir vartojimas

Ruošti, leisti vaistinį preparatą ir naudoti leidimo sistemą bei adatas reikia atsargiai.

Naudokite su Cinryze pateiktą filtruojamąjį perpylimo įtaisą arba rinkoje esančią adatą dviem galais.

Vaistiniam preparatui leisti naudokite tik švirkštą, kurio sudėtyje nėra silikono (pateiktą pakuotėje).

Ruošimas ir naudojimas

Cinryze skirtas leisti į veną, praskiedus injekciniu vandeniu.

Cinryze flakonas skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Ruošimas

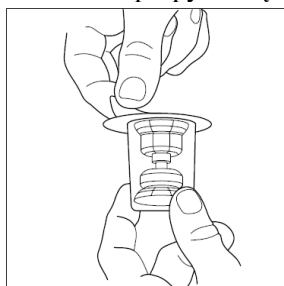
500 TV dozei reikalingas vienas miltelių flakonas, 1 tirpiklio flakonas, 1 filtruojamasis perpylimo įtaisas, 1 vienkartinis 10 ml švirkštas, 1 venos punkcijos rinkinys ir 1 apsauginis paklotas. Likusį flakoną ir leidimo įrangą pasilikite kitai dozei.

1 000 TV dozei: reikalingi du miltelių flakonai, 2 tirpiklio flakonai, 2 filtruojamieji perpylimo įtaisai, 1 vienkartinis 10 ml švirkštas, 1 venos punkcijos rinkinys ir 1 apsauginis paklotas.

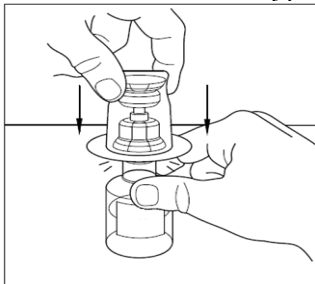
Kiekvieno vaistinio preparato flakono turinį reikia praskiesti 5 ml injekcinio vandens. Vienas flakonas paruošto Cinryze atitinka 500 TV dozę. Todėl, jeigu reikalinga viena 500 TV dozė, paruoškite tik vieną Cinryze flakoną.

Du flakonai paruošto Cinryze atitinka 1 000 TV dozę. Todėl du flakonai yra skirti vienai 1 000 TV dozei.

1. Dirbkite ant pateikto pakloto; prieš vykdydami toliau nurodytas procedūras nusiplaukite rankas.
2. Ruošimo procedūros metu reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
3. Užtikrinkite, kad miltelių flakonas ir tirpiklio flakonas būtų kambario temperatūros (15 °C – 25 °C).
4. Atlaisvinkite miltelių flakono etiketę, nuplėsdami rodykle pažymėtą violetinę juostelę.
5. Nuimkite nuo miltelių ir tirpiklio flakonų plastikinius dangtelius.
6. Nuvalykite kamščius dezinfekuojamuoju tamponu ir prieš naudodami palaukite, kol išdžius.
7. Nuimkite nuo perpylimo įtaiso pakuotės viršaus apsauginę dangą. Neišimkite įtaiso iš pakuotės.



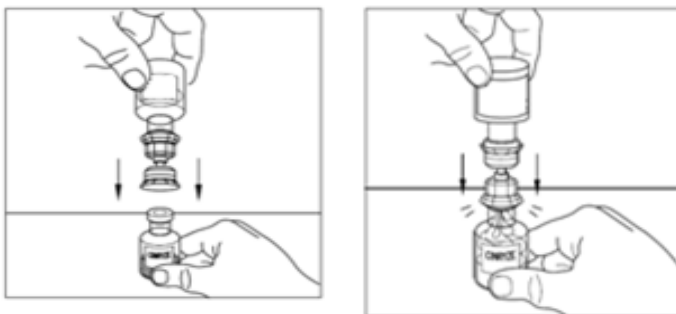
8. Pastaba: perpylimo įtaisą reikia pritvirtinti prie tirpiklio flakono prieš pritvirtinant prie miltelių flakono, kad miltelių flakone išliktų vakuumas. Padėkite tirpiklio flakoną ant lygaus paviršiaus ir įkiškite mėlynąjį perpylimo įtaiso galą į tirpiklio flakoną, spausdami žemyn, kol smaigalys pradurs tirpiklio flakono kamščio centrą ir įtaisas užsifiksuos reikiamoje vietoje. Prieš praduriant kamščio uždorį perpylimo įtaisas turi būti vertikalioje padėtyje.



9. Nuimkite nuo perpylimo įtaiso plastikinę pakuotę ir ją išmeskite. Būkite atsargūs, kad nepaliesumėte perpylimo įtaiso atvirojo galo.



10. Padėkite miltelių flakoną ant lygaus paviršiaus. Apverskite perpylimo įtaisą bei tirpiklio flakoną su injekciniu vandeniu ir įkiškite permatomą perpylimo įtaiso galą į miltelių flakoną, spausdami žemyn, kol smaigalys pradurs guminį kamštį ir perpylimo įtaisas užsifiksuos reikiamoje vietoje. Prieš praduriant miltelių flakono kamščio uždorį perpylimo įtaisas turi būti vertikaliaje padėtyje. Miltelių flakone esantis vakuumas įtrauks tirpiklį. Jei flakone nėra vakuomo, vaistinio preparato nevartokite.



11. Atsargiai pasukiokite miltelių flakoną, kol visi milteliai ištirps. Miltelių flakono nekratykite. Įsitikinkite, kad visi milteliai ištirpo.



12. Atjunkite tirpiklio flakoną sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę. Neištraukite perpylimo įtaiso permatomo galo iš miltelių flakono.



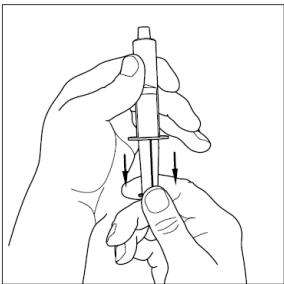
Viename paruošto Cinryze flakone yra 500 TV žmogaus C1-esterazės inhibitoriaus 5 ml; tai atitinka 100 TV/ml koncentraciją. Jeigu pacientui skiriama 500 TV dozė, pradėkite leidimo procesą.

Du Cinryze miltelių flakonus reikia paruošti vienai dozei gauti (1 000 TV/10 ml). Todėl pakartokite pirmiau nurodytus 1–12 veiksmus, naudodami papildomą pakuotę su perpylimo įtaisu, kad paruoštumėte antrąjį iš dviejų miltelių flakonų. Perpylimo įtaiso nenaudokite pakartotinai. Paruošę abu flakonus pradėkite 1 000 TV dozės leidimo procesą.

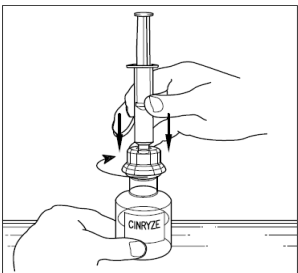
500 TV dozės leidimo procesas

1. Leidimo procedūros metu reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
2. Paruošti Cinryze tirpalai yra bespalviai arba šiek tiek melsvi ir skaidrūs. Nevartokite vaistinio preparato, jei tirpalai yra drumsti arba pakeitę spalvą.

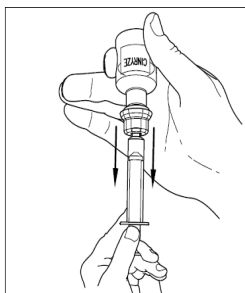
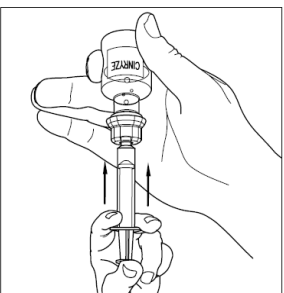
3. Naudodami sterilų vienkartinį 10 ml švirkštą, atitraukite stūmoklį, kad į švirkštą įtrauktumėte beveik 5 ml oro.



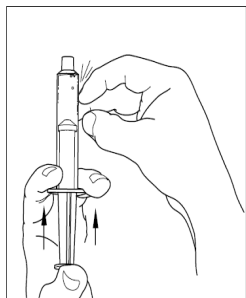
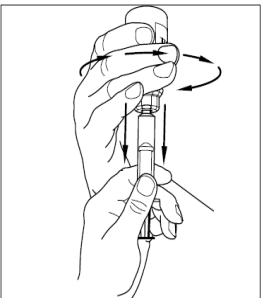
4. Sukdami pagal laikrodžio rodyklę, pritvirtinkite švirkštą prie perpylimo įtaiso permatomo galo viršaus.



5. Švelniai apverskite flakoną ir suleiskite į tirpalą oro, tada iš lėto įtraukite į švirkštą paruoštą Cinryze tirpalą.



6. Atjunkite švirkštą nuo flakono, sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę ir atjungdami nuo perpylimo įtaiso permatomo galo.

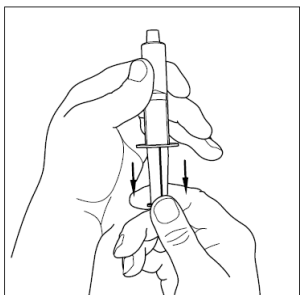


7. Prieš leisdami apžiūrėkite, ar paruoštame Cinryze tirpale nėra dalelių; pastebėję dalelių, tirpalo nevertokite.
8. Pritvirtinkite venos punkcijos rinkinį prie švirkšto su Cinryze tirpalu ir suleiskite pacientui į veną. Per 5 minutes 1 ml per minutę greičiu suleiskite į veną 500 TV (praskiedę 5 ml injekcinio vandens) Cinryze.

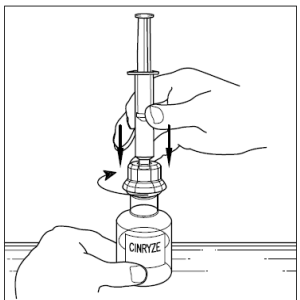
1 000 TV dozės leidimo procesas

1. Leidimo procedūros metu reikia laikytis aseptikos reikalavimų.
2. Paruošus, Cinryze tirpalai yra bespalviai arba šiek tiek melsvi ir skaidrūs. Nevertokite vaistinio preparato, jei tirpalai yra drumsti arba pakeitę spalvą.

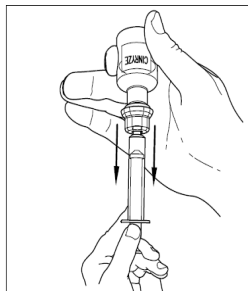
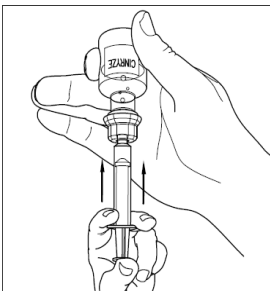
3. Naudodami sterilų vienkartinį 10 ml švirkštą, atitraukite stūmoklį, kad į švirkštą įtrauktumėte beveik 5 ml oro.



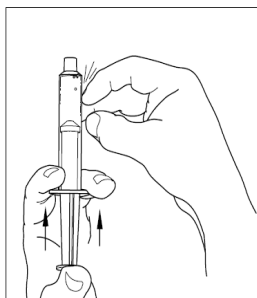
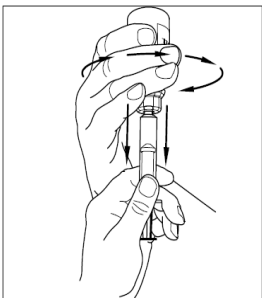
4. Sukdami pagal laikrodžio rodyklę, pritvirtinkite švirkštą prie perpilimo įtaiso permatomo galo viršaus.



5. Švelniai apverskite flakoną ir suleiskite į tirpalą oro, tada iš lėto įtraukite į švirkštą paruoštą Cinryze tirpalą.



6. Atjunkite švirkštą nuo flakono, sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę ir atjungdami nuo perpilimo įtaiso permatomo galo.



7. Naudodami tą patį švirkštą, pakartokite 3–6 veiksmus su antruoju paruošto Cinryze flakonu, kad paruoštumėte visą vieną 10 ml dozę.
8. Prieš leisdami apžiūrėkite, ar paruoštame Cinryze tirpale nėra dalelių; pastebėję dalelių, tirpalo nevertokite.
9. Pritvirtinkite venos punkcijos rinkinį prie švirkšto su Cinryze tirpalu ir suleiskite pacientui į veną. Per 10 minučių 1 ml per minutę greičiu suleiskite į veną 1 000 TV (praskiedę 10 ml injekcinio vandens) Cinryze.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.