

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cinryze 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem przeznaczona do jednorazowego użycia zawiera 500 jednostek międzynarodowych (j.m.) ludzkiego inhibitora C1-esterazy wytwarzanego z osocza ludzkiego od dawców.

Po rekonstytucji jedna fiolka zawiera 500 j.m. ludzkiego inhibitora C1-esterazy w 5 ml, co odpowiada stężeniu 100 j.m./ml. Jedna j.m. odpowiada ilości inhibitora C1-esterazy, jaka znajduje się w 1 ml normalnego osocza ludzkiego.

Całkowita zawartość białka w roztworze po rekonstytucji wynosi 15 ± 5 mg/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka produktu leczniczego Cinryze zawiera około 11,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały proszek.

Rozpuszczalnik jest klarownym, bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie przed zabiegiem napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE, *ang. hereditary angioedema*).

Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i powyżej) z ciężkimi i nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u pacjentów z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku naczynioruchowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Cinryze należy rozpocząć pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE).

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie napadów obrzęku naczynioruchowego

- 1000 j.m. produktu leczniczego Cinryze przy pierwszym objawie rozpoczęcia napadu obrzęku naczynioruchowego.
- W przypadku niedostatecznej odpowiedzi można pacjentowi podać drugą dawkę 1000 j.m. po 60 minutach.
- U pacjentów z napadami krtaniowymi lub gdy rozpoczęcie leczenia opóźnia się, druga dawka może być podana wcześniej niż po 60 minutach.

Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego

- W rutynowym zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego zaleca się dawkę początkową 1000 j.m. produktu leczniczego Cinryze co 3 lub 4 doby; może być konieczne dostosowanie odstępów między kolejnymi dawkami w zależności od indywidualnej odpowiedzi. Należy regularnie rozważać stałą potrzebę zapobiegania z zastosowaniem produktu leczniczego Cinryze.

Zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego przed zabiegiem

- 1000 j.m. produktu leczniczego Cinryze w ciągu 24 godzin przed zabiegiem medycznym, dentystycznym lub chirurgicznym.

Dzieci i młodzież

Młodzież

W leczeniu, rutynowym zapobieganiu oraz zapobieganiu przed zabiegiem u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat stosowana dawka jest taka sama jak u dorosłych.

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cinryze u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane potwierdzające zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat są bardzo ograniczone. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Leczenie napadów obrzęku naczynioruchowego	Zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego przed zabiegiem	Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego
<u>2 do 11 lat, >25 kg:</u> 1000 j.m. produktu leczniczego Cinryze przy pierwszym objawie rozpoczęcia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi można podać drugą dawkę 1000 j.m. po 60 minutach. <u>2 do 11 lat, 10-25 kg:</u> 500 j.m. produktu leczniczego Cinryze przy pierwszym objawie rozpoczęcia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego. W przypadku niedostatecznej odpowiedzi można podać drugą dawkę 500 j.m. po 60 minutach.	<u>2 do 11 lat, >25 kg:</u> 1000 j.m. produktu leczniczego Cinryze w ciągu 24 godzin przed zabiegiem medycznym, dentystycznym lub chirurgicznym. <u>2 do 11 lat, 10-25 kg:</u> 500 j.m. produktu leczniczego Cinryze w ciągu 24 godzin przed zabiegiem medycznym, dentystycznym lub chirurgicznym.	<u>6 do 11 lat:</u> W rutynowym zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego zaleca się dawkę początkową 500 j.m. produktu leczniczego Cinryze co 3 lub 4 doby. Może być konieczne dostosowanie dawki i odstępów między dawkami w zależności od indywidualnej odpowiedzi. Należy systematycznie kontrolować potrzebę regularnej profilaktyki z zastosowaniem produktu leczniczego Cinryze.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań. W leczeniu, rutynowym zapobieganiu oraz zapobieganiu przed zabiegiem u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i powyżej), stosowana dawka jest taka sama jak u dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań. W leczeniu, rutynowym zapobieganiu oraz zapobieganiu przed zabiegiem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby stosowana dawka jest taka sama jak u dorosłych.

Sposób podawania

Wyłącznie podanie dożylnie.

Produkt po rekonstytucji należy podawać w dożylnym wstrzyknięciu z szybkością 1 ml na minutę. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zdarzenia zakrzepowe

Zgłaszano zdarzenia zakrzepowe u noworodków i niemowląt poddanych zabiegowi pomostowania naczyń wieńcowych (by-passów), przyjmujących poza dopuszczonymi wskazaniami (*off-label*) duże dawki innego inhibitora C1-esterazy (do 500 jednostek^(*)/kg) w celu zapobiegania zespołowi przeziakania włóściczek. Na podstawie badania na zwierzętach stwierdzono występowanie potencjalnego progu tworzenia się skrzepliny dla dawek powyżej 200 jednostek^(*)/kg. Pacjenci z rozpoznanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych (włącznie z cewnikami założonymi na stałe) powinni być ściśle kontrolowani.

() [Moce określone w przeszłości odnosiły się do standardów wewnętrznych, gdzie 1 jednostka odpowiadała średniej ilości inhibitora C1-esterazy, jaka znajduje się w 1 ml normalnego osocza ludzkiego.] Obecnie wprowadzony został międzynarodowy standard referencyjny (j.m.), w odniesieniu do którego ilość inhibitora C1-esterazy, jaka znajduje się w 1 ml normalnego osocza ludzkiego, jest określana jako j.m.*

Czynniki zakaźne

Standardowe środki ostrożności, zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badanie przesiewowe każdej donacji i pul osocza na obecność właściwych markerów zakażenia oraz włączenie skutecznych etapów wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Mimo tych środków, w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub pojawiającymi się wirusów i innych patogenów.

Podjęmowane środki ostrożności uważane są za skuteczne wobec osłonkowych wirusów, takich jak HIV, HBV i HCV oraz wirusów bezosłonkowych, takich jak HAV i parwowirus B19.

U pacjentów regularnie/wielokrotnie przyjmujących inhibitory C1-esterazy pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć zastosowanie szczepionki (WZW A i WZW B).

Nadwrażliwość

Tak jak w przypadku każdego produktu biologicznego, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Reakcje nadwrażliwości mogą mieć podobne objawy do napadów obrzęku naczynioruchowego. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących wysypkę, uogólnioną pokrzywkę, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję. Jeśli objawy te wystąpią po podaniu, pacjenci powinni poinformować swoich lekarzy prowadzących. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub wstrząsu należy zastosować leczenie ratujące życie.

Leczenie w domu i samodzielne podanie

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu leczniczego w domu lub samodzielnego podania. Potencjalne zagrożenia wynikające z leczenia w domu związane są z samodzielnym podaniem oraz postępowaniem z działaniami niepożądanymi, w szczególności z nadwrażliwością. Decyzja o zastosowaniu leczenia w domu w stosunku do poszczególnych pacjentów powinna zostać podjęta przez lekarza prowadzącego, który powinien zapewnić przeprowadzenie odpowiedniego szkolenia oraz co pewien czas sprawdzać sposób stosowania.

Dzieci i młodzież

Zgłaszano zdarzenia zakrzepowe u noworodków i niemowląt poddanych zabiegowi pomostowania naczyń wieńcowych (by-passów), przyjmujących poza dopuszczonymi wskazaniami (*off-label*) duże dawki innego inhibitora C1-esterazy (do 500 jednostek(*)/kg) w celu zapobiegania zespołowi przeziębienia włośniczek.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 11,5 mg sodu na 1 fiolkę, co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby narażenia w okresie ciąży wskazują, że ludzki inhibitor C1-esterazy nie działa szkodliwie na ciążę lub na zdrowie płodu/norodka. Do chwili obecnej brak innych danych epidemiologicznych. W badaniach na szczurach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję nie obserwowano wpływu na matkę oraz zarodek/płód podczas stosowania dawek do 28 razy większych od zalecanej dawki u człowieka (1000 j.m.) na podstawie średniej masy ciała dorosłego wynoszącej 70 kg. Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Z tego względu produkt leczniczy Cinryze może być podawany kobietom w ciąży jedynie wtedy, gdy jest to wyraźnie wskazane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ludzki inhibitor C1-esterazy przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Cinryze biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących wpływu na płodność, wczesny rozwój zarodkowy i rozwój w okresie pourodzeniowym ani też badań dotyczących rakotwórczości (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie obecnie dostępnych danych klinicznych produkt leczniczy Cinryze wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych po wlewie produktu leczniczego Cinryze były: ból głowy i nudności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania działań niepożądanych oszacowano na podstawie dwóch głównych badań klinicznych kontrolowanych placebo i dwóch, otwartych badań klinicznych, przeprowadzonych u 251 odrębnych pacjentów. W celu przypisania do kategorii częstości wykorzystano wyłącznie częstość występowania w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane związane z leczeniem produktem Cinryze są sklasyfikowane w Tabeli 1. według grup układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowane są jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
	Często	zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	zakrzepica żylna, zapalenie żyły, pieczenie żyły, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	kaszel

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności
	Często	wymioty
	Niezbyt często	biegunka, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, rumień, świąd
	Niezbyt często	kontaktowe zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	obrzęk stawów, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	wysypka/rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wlewu, gorączka
	Niezbyt często	uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wśród doniesień dotyczących zakrzepicy żyłnej, najczęściej występującym czynnikiem ryzyka była obecność cewnika założonego na stałe.

Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały niezbyt często. W badaniach klinicznych reakcje miejscowe (opisane jako ból, siniaczenie lub wysypka w miejscu wstrzyknięcia/założenia cewnika, pieczenie żyły lub zapalenie żyły) wystąpiły po około 0,2% wlewów.

Dzieci i młodzież

W trakcie badań klinicznych, włączono do badań i eksponowano na ponad 2500 infuzji produktu leczniczego Cinryze łącznie 61 dzieci (w wieku 2-5 lat, n=3; w wieku 6-11 lat, n=32; w wieku 12-17 lat, n=26). Wśród tych dzieci działania niepożądane na produkt leczniczy Cinryze obejmowały jedynie ból głowy, nudności, gorączkę i rumień w miejscu infuzji. Żadne z tych działań niepożądanych nie było ciężkie i żadne nie prowadziło do przerwania podawania produktu leczniczego.

W podsumowaniu bezpieczeństwa stosowania i tolerancja produktu leczniczego Cinryze są podobne u dzieci, młodzieży i dorosłych.

Infomacja dotycząca bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, inhibitor C1-esterazy, osoczipochodny; kod ATC: B06AC01.

Mechanizm działania

Inhibitor C1-esterazy należy do nadrodziny białek zwanych inhibitorami proteaz serynowych lub serpinami. Główną funkcją serpin jest regulacja aktywności proteaz serynowych. Inhibitor C1-esterazy jest pojedynczym łańcuchem glikoproteinowym obecnym w osoczu, który w postaci rozwiniętej składa się z 478 aminokwasów, o pozornej masie cząsteczkowej 105 kD.

Inhibitor C1-esterazy hamuje układ dopełniacza poprzez wiązanie C1r i C1s, dwóch spośród aktywnych podjednostek enzymatycznych pierwszego składnika układu dopełniacza (C1) w klasycznej drodze aktywacji, jak również poprzez wiązanie do proteaz serynowych powiązanych z lektyną wiążącą mannozę, które biorą udział w lektynowej drodze aktywacji dopełniacza. Podstawowym substratem aktywnego enzymu C1 jest C4; niezahamowanie aktywności C1 powoduje zmniejszenie stężenia C4. C1 jest najważniejszym inhibitorem aktywacji kontaktowej, który reguluje system kontaktowy oraz szlak wewnątrzpochodny aktywacji krzepnięcia poprzez wiązanie i inaktywację kalikreiny oraz czynnika XIIa. Ponieważ wspomniane szlaki aktywacji są częścią kaskad wzmacniających działanie enzymów, spontaniczna lub zainicjowana aktywacja tych ścieżek przy braku inhibitora C1-esterazy może prowadzić do niekontrolowanej aktywacji i obrzęku.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych podanie dożylnie produktu leczniczego Cinryze powodowało istotne klinicznie zwiększenie ogólnoustrojowych stężeń antygenowego i czynnościowego inhibitora C1-esterazy w ciągu 1 godziny od podania. Podanie inhibitora C1-esterazy powoduje zwiększenie stężenia inhibitora C1-esterazy w osoczu i tymczasowo przywraca naturalną regulację układu zależnego od czynnika kontaktu, układu dopełniacza oraz fibrynolitycznego, a tym samym kontrolę obrzęku lub skłonności do obrzęku.

Małe stężenie C4 w surowicy często wiąże się z napadami HAE. Leczenie produktem Cinryze powodowało zwiększenie stężenia C4 po 12 godzinach. Pomiędzy poszczególnymi grupami otrzymującymi leczenie występowała statystycznie istotna różnica ($p=0,0017$) w wielkości zmian średnich wartości stężenia po 12 godzinach w stosunku do wartości początkowej (w chwili rozpoczęcia badania). Wskazuje to na związek pomiędzy leczeniem produktem Cinryze, a zwiększeniem aktywności C4 (produkt leczniczy Cinryze + 2,9 mg/dl vs. placebo + 0,1 mg/dl).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z dwóch randomizowanych badań z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo (LEVP 2005-1/A i LEVP 2005-1/B), dane z dwóch badań otwartych (LEVP 2006-1 i LEVP 2006-4) oraz dwóch badań klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży (0624-203 i 0624-301) wykazały skuteczność produktu leczniczego Cinryze w leczeniu i zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z HAE.

Produkt leczniczy Cinryze w leczeniu napadów HAE

Badanie LEVP 2005-1/A przeprowadzono metodą randomizacji, z podwójnie ślepą próbą z równoległą grupą placebo; randomizowano 71 uczestników badania z ciężkim napadem HAE (36 pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Cinryze, 35 pacjentów w grupie placebo). Badanie wykazało, że leczenie produktem Cinryze wdrożone w ciągu 4 godzin od wystąpienia napadu HAE powodowało ponad dwukrotne skrócenie czasu, po którym objawy definiujące napad HAE zaczęły wyraźnie ustępować, w porównaniu do placebo (mediana: 2 godziny dla produktu leczniczego

Cinryze vs. >4 godzin dla placebo, $p=0.048$). Leczenie produktem Cinryze powodowało także ponad 2-krotne skrócenie czasu, po którym objawy definiujące napad HAE ustąpiły całkowicie, w porównaniu do placebo (mediana: 12,3 godziny dla produktu leczniczego Cinryze vs. 31,6 godzin; $p=0,001$). Odsetek pacjentów, u których objawy definiujące napad HAE zaczęły wyraźnie ustępować w ciągu 4 godzin od podania wynosił 60% dla produktu leczniczego Cinryze oraz 42% w grupie placebo ($p=0,062$). Spośród 15 pacjentów z krtaniowymi napadami HAE, których leczono w fazie otwartej produktem leczniczym Cinryze, żaden nie wymagał intubacji dotchawiczej.

W badaniu otwartym LEVP 2006-1 u 101 pacjentów leczono łącznie 609 ciężkich napadów HAE (mediana: 3 napady/osobę; zakres: 1-57). W ciągu 4 godzin od podania produktu leczniczego Cinryze, w 87% napadów zaobserwowano wyraźne ustępowanie objawów definiujących. W 95% napadów obserwowano kliniczną poprawę i (lub) pacjenci zostali wypisani do domu w ciągu 4 godzin. U pacjentów, u których występował więcej niż 1 napad, odsetek napadów reagujących na produkt leczniczy Cinryze w ciągu 4 godzin od podania oraz czas do uzyskania odpowiedzi były porównywalne, niezależnie od liczby leczonych napadów. Spośród dodatkowych 84 krtaniowych napadów HAE żaden z przypadków nie wymagał intubacji dotchawiczej po zastosowaniu leczenia produktem Cinryze.

Produkt leczniczy Cinryze w rutynowym zapobieganiu napadom HAE

Badanie LEVP 2005-1/B było badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, skrzyżowanym; skuteczność oceniano u 22 pacjentów (randomizowanych i leczonych w obu okresach skrzyżowania). Badanie wykazało, że profilaktyczne stosowanie produktu leczniczego Cinryze powodowało ponad 2-krotne zmniejszenie liczby napadów HAE, w porównaniu do placebo (średnio 6,3 napadów dla produktu leczniczego Cinryze vs. 12,8 napadów w grupie placebo; $p<0,0001$). Ponadto napady obrzęku naczynioruchowego były również mniej nasilone podczas profilaktycznego stosowania produktu leczniczego Cinryze, w porównaniu do placebo (średni współczynnik nasilenia 1,3 vs. 1,9 lub zmniejszenie o 32%; $p=0,0008$) oraz trwały krócej (średnio 2,1 dni vs. 3,4 dni lub zmniejszenie o 38%; $p=0,0004$). Całkowita liczba dni występowania obrzęku w trakcie profilaktycznego stosowania produktu leczniczego Cinryze zmniejszyła się w porównaniu do placebo (średnio 10,1 dni vs. 29,6 dni lub zmniejszenie o 66%; $p<0,0001$). Dodatkowo w fazie otwartej w leczeniu napadu HAE konieczna była mniejsza liczba wlewów produktu leczniczego Cinryze w porównaniu z placebo (średnio 4,7 wlewów vs. 15,4 wlewów lub zmniejszenie o 70%; $p<0,0001$).

W badaniu otwartym LEVP 2006-4, 146 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Cinryze w ramach profilaktyki napadów HAE, przez okres od 8 dni do około 32 miesięcy (średnio 8 miesięcy). Przed włączeniem do badania mediana liczby napadów HAE zgłaszanych przez pacjentów w ciągu jednego miesiąca wynosiła 3,0 (zakres: 0,08–28,0); w trakcie podawania produktu leczniczego Cinryze w profilaktyce odsetek ten wynosił 0,21 (zakres 0–4,56), a u 86% pacjentów występował średnio jeden napad na miesiąc lub mniej. U uczestników badania otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Cinryze przez co najmniej 1 rok liczba napadów w ciągu miesiąca pozostawała konsekwentnie mała (0,34 napady na miesiąc), w porównaniu do częstości ich występowania przed rozpoczęciem badania.

Produkt leczniczy Cinryze w zapobieganiu napadom HAE przed zabiegiem

W fazie otwartej produkt leczniczy Cinryze podawano w sumie w 91 zabiegach medycznych, stomatologicznych lub chirurgicznych w trakcie programu klinicznego (40 zabiegów u dzieci i 51 zabiegów u dorosłych), w ciągu 24 godzin poprzedzających zabieg. W przypadku 98% zabiegów medycznych nie zgłaszano napadów HAE w ciągu 72 godzin od podania dawki produktu leczniczego Cinryze.

Dzieci i młodzież (grupa wiekowa: 6-11 lat)

Produkt leczniczy Cinryze w leczeniu napadów HAE

Badanie LEVP 2006-1: Dwadzieścioro dwoje dzieci otrzymało leczenie z powodu 121 ostrych napadów HAE. Odsetek napadów HAE, w których objawy definiujące wyraźnie ustępowały w ciągu 4 godzin od podania produktu leczniczego Cinryze, był porównywalny u 22 włączonych do badania dzieci (w wieku 2 – 17 lat) jak i dorosłych; wynosił on odpowiednio 89% i 86%.

Badanie 0624-203: Do badania włączono dziewięciu pacjentów (przedział wiekowy: 6-11 lat), którzy otrzymali pojedynczą dawkę produktu leczniczego Cinryze: 3 pacjentów (10-25 kg) otrzymało 500 jednostek(*), 3 pacjentów (>25 kg) 1000 jednostek(*), a 3 pacjentów (>25 kg) 1500 jednostek(*). U wszystkich 9 (100%) pacjentów obserwowano, że objawy definiujące zaczęły wyraźnie ustępować w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia leczenia produktem Cinryze. Mediana wynosiła 0,5 godziny (zakres: 0,25-2,5 godzin): 1,25, 0,25 i 0,5 godziny odpowiednio w grupach, które otrzymały 500 jednostek(*), 1000 jednostek(*) i 1500 jednostek(*) produktu leczniczego Cinryze. Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów napadu HAE dla wszystkich 9 pacjentów wynosiła 13,6 godziny (zakres: 1,6-102,3 godziny).

Produkt leczniczy Cinryze w zapobieganiu napadów HAE

Badanie LEVP 2006-4: Przed włączeniem do badania u 23 dzieci (w wieku od 3 do 17 lat) mediana liczby napadów HAE zgłaszanych w ciągu jednego miesiąca wynosiła 3,0 (zakres: 0,5–28,0). W trakcie badania klinicznego, w którym podawano profilaktycznie produkt leczniczy Cinryze (1000 jednostek(*) co 3 do 7 dni, z wyjątkiem jednego dziecka w wieku 3 lat, które otrzymywało 500 jednostek(*) co 3 do 7 dni), u dzieci z różnych grup wiekowych mediana liczby napadów HAE w ciągu miesiąca wynosiła 0,4 (zakres: 0–3,4), a u 87% dzieci występował średnio jeden napad na miesiąc lub mniej; wyniki te były porównywalne do wyników obserwowanych u dorosłych.

Badanie 0624-301: Do badania włączono sześcioro dzieci (w wieku od 6 do 11 lat), które przydzielono losowo do grupy otrzymującej dwie dawki na tydzień przez 12 tygodni w dwóch sekwencjach leczenia (500/1000 jednostek(*) lub 1000/500 jednostek(*) produktu leczniczego Cinryze). Obydwie dawki w podobnym stopniu zmniejszały częstość występowania napadów i wykazywały korzyści kliniczne w zakresie stopnia nasilenia i czasu trwania napadów, oraz potrzeby leczenia doraźnego napadów.

Dzieci (grupa wiekowa <6 lat)

Dla 3 pacjentów w wieku poniżej 6 lat, podawanie produktu leczniczego Cinryze (500(*) lub 1000 jednostek(*)) wiązało się ze zwiększeniem stężenia inhibitora C1-esterazy i ze skutecznością kliniczną w leczeniu doraźnym oraz zapobieganiu napadom. Ogółem podawanie produktu leczniczego Cinryze było dobrze tolerowane.

We wszystkich badaniach, podawanie produktu leczniczego Cinryze powodowało zwiększenie stężenia antygenowego i czynnościowego inhibitora C1-esterazy obserwowane po wykonaniu wlewu w stosunku do wartości obserwowanych przed wlewem zarówno u dzieci, jak i dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z bezobjawowym HAE przeprowadzono randomizowane, otwarte badanie farmakokinetyczne produktu leczniczego Cinryze z grupą równoległą. Pacjentom podawano dożylnie pojedynczą dawkę 1000 jednostek(*) lub dawkę 1000 jednostek(*), po której po 60 minutach podano kolejną dawkę 1000 jednostek(*). W Tabeli 2. przedstawiono średnie wartości parametrów farmakokinetycznych czynnościowego ludzkiego inhibitora C1-esterazy dla stężeń skorygowanych o wartości otrzymane przed rozpoczęciem badania.

Tabela 2. Średnie wartości parametrów farmakokinetycznych czynnościowego inhibitora C1-esterazy po podaniu produktu leczniczego Cinryze.

Parametry	Dawka pojedyncza (1000 jednostek*)	Dawka podwójna (dawka 1000 jednostek, po której podano drugą dawkę 1000 jednostek po 60 minutach)
C _w punkcie początkowym (j/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (j/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C _{max} skorygowane o wartość początkową (j/ml)	0,37 ± 0,15 (n=12)	0,51 ± 0,19 (n=12)
t _{max} (h) [mediana (zakres)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (j*h/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
AUC _(0-t) skorygowane o wartość początkową (j*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)
Okres półtrwania w fazie eliminacji (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n= liczba pacjentów poddanych ocenie.

*Jednostki mocy określano w przeszłości w odniesieniu do standardów wewnętrznych (j.).

Po podaniu dożylnym pacjentom z HAE pojedynczej dawki produktu leczniczego Cinryze, stężenie czynnościowego inhibitora C1-esterazy w surowicy uległo podwojeniu w ciągu 1 do 2 godzin. Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy od czasu (AUC) zwiększało się w przypadku dawki podwójnej w stosunku do dawki pojedynczej, choć zwiększenie to nie było proporcjonalne do dawki. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji czynnościowego inhibitora C1-esterazy po podaniu produktu leczniczego Cinryze wynosił 56 godzin w przypadku pojedynczej dawki oraz 62 godziny w przypadku dawki podwójnej.

Ponieważ inhibitor C1-esterazy jest endogennym białkiem osocza ludzkiego, nie jest on metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450, nie jest wydalany, ani nie wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z innymi produktami leczniczymi, typowe dla wielu niskocząsteczkowych substancji. Spodziewanym rezultatem biotransformacji glikoproteiny jest degradacja do krótkich peptydów i pojedynczych aminokwasów. Z tego względu można się spodziewać, że zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie będą wpływać ani na farmakokinetykę ani na wydalenie produktu leczniczego Cinryze.

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach otwartych mierzono aktywność czynnościowego inhibitora C1-esterazy u dzieci (patrz punkt 5.1). Średnie zwiększenie aktywności czynnościowego inhibitora C1-esterazy w stosunku do wartości początkowych, zmierzonej 1 godzinę po podaniu produktu leczniczego dzieciom w wieku od 2 do <18 lat, wynosiło od 20% do 88% w badaniu LEVP 2006-1 (leczenie) oraz od 22% do 46% w badaniu LEVP 2006-4 (zapobieganie). U dorosłych wynosiło ono odpowiednio 21% do 66% oraz 25% do 32%. W dwóch dodatkowych badaniach oceniano stężenie w osoczu u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat).

W badaniu 624-203, stężenie antygenu i aktywność czynnościową inhibitora C1-esterazy w osoczu u 9 pacjentów uzyskano po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 500 jednostek(*), 1000 jednostek(*) lub 1500 jednostek(*) produktu leczniczego Cinryze w zależności od masy ciała (patrz punkt 5.1). Wykazano zwiększenie stężenia antygenu i aktywności czynnościowej inhibitora C1-esterazy powyżej wartości początkowych po 1 godzinie i 24 godzinach od podania dawki.

W badaniu 0624-301, mierzono stężenie antygenu i aktywność czynnościową inhibitora C1-esterazy w osoczu u 6 pacjentów przed podaniem i 1 godzinę po podaniu dożylnym dwóch wielkości dawek

produktu leczniczego Cinryze (500 jednostek(*) i 1000 jednostek(*) co 3 lub 4 dni przez 12 tygodni. Obydwie dawki produktu leczniczego Cinryze prowadziły do uzyskania istotnego stężenia antygenu i aktywności czynnościowej inhibitora C1-esterazy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności oraz badań toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby substancja czynna wchodziła w bezpośrednie interakcje z DNA lub z innym materiałem chromosomalnym. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność, wczesny rozwój embrionalny i rozwój po urodzeniu, ani też badań rakotwórczości, ponieważ długotrwałe podawanie u zwierząt mogłoby się wiązać z powstaniem przeciwciał neutralizujących białka ludzkiego osocza.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Sodu chlorek
Sacharoza
Sodu cytrynian
L-walina
L-alanina
L-treonina

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Do podania produktu należy stosować wyłącznie strzykawkę niezawierającą silikonu (dostarczoną w opakowaniu).

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rekonstytucji produkt należy zużyć natychmiast. Niemniej jednak wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu w czasie użytkowania przez 3 godziny w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

500 j.m. ludzkiego inhibitora C1-esterazy w bezbarwnej szklanej fiolce (Typ I), zamkniętej gumowym korkiem (Typ I) i aluminiowym pierścieniem z plastikowym kapsłem typu flip-off.

5 ml wody do wstrzykiwań w bezbarwnej szklanej fiołce (Typ I), zamkniętej gumowym korkiem (Typ I) i aluminiowym pierścieniem z plastikowym kapsłem typu flip-off.

Każde opakowanie zawiera:

Dwie fiołki z proszkiem.

Dwie fiołki z rozpuszczalnikami.

2 urządzenia do filtracji i przenoszenia, 2 strzykawki jednorazowe 10 ml, 2 zestawy do nakłucia żyły i 2 maty ochronne.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każdy zestaw zawiera przyrządy do przygotowania jednej dawki 1000 j.m. lub dwóch dawek 500 j.m.

Rekonstytucja i podanie produktu leczniczego Cinryze

Rekonstytucja, podanie produktu oraz posługiwanie się zestawem do podania i igłami muszą być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

Należy użyć urządzenia do filtracji i przenoszenia dostarczonego wraz z produktem leczniczym Cinryze lub dostępnych w handlu igieł o dwóch końcach.

Przygotowanie i obsługa

Produkt leczniczy Cinryze przeznaczony jest do podawania dożylnego po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.

Fiołka produktu leczniczego Cinryze przeznaczona jest do jednorazowego użycia.

Rekonstytucja

Do przygotowania jednej dawki 500 j.m. potrzebna jest 1 fiołka z proszkiem, 1 fiołka z rozpuszczalnikami, 1 urządzenie do filtracji i przenoszenia, 1 strzykawka jednorazowa 10 ml, 1 zestaw do nakłucia żyły i 1 mata ochronna.

Do przygotowania jednej dawki 1000 j.m. potrzebne są 2 fiołki z proszkiem, 2 fiołki z rozpuszczalnikami, 2 urządzenia do filtracji i przenoszenia, 1 strzykawka jednorazowa 10 ml, 1 zestaw do nakłucia żyły i 1 mata ochronna.

Zawartość każdej fiołki produktu należy rozpuścić w 5 ml wody do wstrzykiwań.

Zawartość jednej fiołki produktu leczniczego Cinryze po rekonstytucji odpowiada dawce 500 j.m.

Zawartość dwóch fiołek produktu leczniczego Cinryze po rekonstytucji odpowiada dawce 1000 j.m., dlatego należy połączyć zawartość dwóch fiołek, aby otrzymać jedną dawkę 1000 j.m.

1. Do pracy należy używać dostarczonej maty. Należy umyć ręce przed przystąpieniem do poniższych czynności.
2. W czasie procedury rekonstytucji należy stosować technikę aseptyczną.
3. Upewnić się, że fiołka z proszkiem i fiołka z rozpuszczalnikami mają temperaturę pokojową (15°C - 25°C).
4. Uwidocznić etykietę fiołki z proszkiem odrywając fioletowy pasek zgodnie z kierunkiem strzałki.
5. Zdjąć plastikowe kapsle z fiołek z proszkiem i rozpuszczalnikami.
6. Oczyszczyć korki gazikiem do dezynfekcji i pozostawić do wyschnięcia przed użyciem.
7. Usunąć ochronne przykrycie z wierzchu opakowania urządzenia do przenoszenia. Nie należy wyjmować urządzenia z opakowania.

8. Uwaga: urządzenie do przenoszenia musi być przyłączone do fiolki z rozpuszczalnikiem przed przyłączeniem do fiolki z proszkiem, aby próżnia w fiolce z proszkiem nie została utracona. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na płaskiej powierzchni i wsunąć niebieską końcówkę urządzenia do przenoszenia do fiolki z rozpuszczalnikiem, popychając w dół do momentu, gdy igła przebije się przez środek korka fiolki z rozpuszczalnikiem, a urządzenie do przenoszenia zatrzaśnie się w miejscu. Urządzenie do przenoszenia musi znajdować się w położeniu pionowym przed przebicciem się przez korek fiolki z rozpuszczalnikiem.
9. Usunąć plastikowe opakowanie z urządzenia do przenoszenia i wyrzucić je. Należy przy tym uważać, aby nie dotknąć nieosłoniętej końcówki urządzenia do przenoszenia.
10. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na płaskiej powierzchni. Odwrócić urządzenie do przenoszenia oraz fiolkę zawierającą wodę do wstrzykiwań i wsunąć przezroczystą końcówkę urządzenia do przenoszenia do fiolki z proszkiem, popychając w dół do momentu, gdy igła przebije się przez środek korka, a urządzenie do przenoszenia zatrzaśnie się w miejscu. Urządzenie do przenoszenia musi znajdować się w położeniu pionowym przed przebicciem się przez korek fiolki z proszkiem. Próżnia w fiolce z proszkiem spowoduje wciągnięcie rozpuszczalnika do środka. W razie braku próżni w fiolce nie należy używać produktu.
11. Delikatnie obracać fiolkę z proszkiem do momentu całkowitego rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać fiolką z proszkiem. Upewnić się, że proszek jest całkowicie rozpuszczony.
12. Odłączyć fiolkę z rozpuszczalnikiem, obracając ją przeciwnie do ruchu wskazówek zegara. Nie usuwać przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia z fiolki z proszkiem.

Jedna fiolka produktu leczniczego Cinryze po rekonstytucji zawiera 500 j.m. ludzkiego inhibitora C1-esterazy w 5 ml, co daje stężenie 100 j.m./ml. Należy przejść do punktu „Proces podawania”, jeśli pacjent otrzymuje *dawkę 500 j.m.*

Dwie fiolki produktu leczniczego Cinryze należy rozpuścić, aby sporządzić jedną dawkę (1000 j.m./10 ml). Należy powtórzyć instrukcje 1 do 12 wymienione powyżej, używając do rekonstytucji drugiej fiolki z proszkiem urządzenia do przenoszenia z dodatkowego opakowania. Nie stosować ponownie użytego urządzenia do przenoszenia. Po rekonstytucji zawartości obydwu fiolek należy przejść do punktu „Proces podawania” dla *dawki 1000 j.m.*

Proces podania dawki 500 j.m.

1. W czasie procedury podania należy stosować technikę aseptyczną.
2. Po rekonstytucji roztwory produktu leczniczego Cinryze są bezbarwne do lekko niebieskich i klarowne. Nie stosować produktu, jeśli roztwory są mętne lub mają inną barwę.
3. Używając jałowej, jednorazowej strzykawki 10 ml, wysunąć tłok, aby nabrać około 5 ml powietrza do strzykawki.
4. Przyłączyć strzykawkę na górę przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara.
5. Delikatnie odwrócić fiolkę i wstrzyknąć powietrze do roztworu, a następnie powoli pobrać do strzykawki produkt leczniczy Cinryze po rekonstytucji.
6. Odłączyć strzykawkę od fiolki obracając ją przeciwnie do ruchu wskazówek zegara i uwalniając ją od przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia.
7. Przed podaniem, sprawdzić, czy przygotowany roztwór produktu leczniczego Cinryze nie zawiera cząstek stałych; nie stosować w przypadku zauważenia cząstek.
8. Przyłączyć zestaw do nakłucia żyły do strzykawki zawierającej roztwór produktu leczniczego Cinryze i wstrzyknąć dożylnie pacjentowi. Podać 500 j.m. (rozpuszczonych w 5 ml wody do wstrzykiwań) produktu leczniczego Cinryze w dożylnym wstrzyknięciu z szybkością 1 ml na minutę przez 5 minut.

Proces podania dawki 1000 j.m.

1. W czasie procedury podania należy stosować technikę aseptyczną.
2. Po rekonstytucji roztwory produktu leczniczego Cinryze są bezbarwne do lekko niebieskich i klarowne. Nie stosować produktu, jeśli roztwory są mętne lub mają inną barwę.

3. Używając jałowej, jednorazowej strzykawki 10 ml, wysunąć tłok, aby nabrać około 5 ml powietrza do strzykawki.
4. Przyłączyć strzykawkę na górę przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara.
5. Delikatnie odwrócić fiolkę i wstrzyknąć powietrze do roztworu, a następnie powoli pobrać do strzykawki produkt leczniczy Cinryze po rekonstytucji.
6. Odłączyć strzykawkę od fiolki obracając ją przeciwnie do ruchu wskazówek zegara i uwalniając ją od przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia.
7. Używając tej samej strzykawki, powtórzyć czynności 3 do 6 z drugą fiolką zawierającą produkt leczniczy Cinryze po rekonstytucji, aby sporządzić całkowitą dawkę 10 ml.
8. Po rekonstytucji sprawdzić, czy roztwór produktu leczniczego Cinryze nie zawiera cząstek stałych; nie stosować w przypadku zauważenia cząstek.
9. Przyłączyć zestaw do nakłucia żyły do strzykawki zawierającej roztwór produktu leczniczego Cinryze i wstrzyknąć dożylnie pacjentowi. Podać 1000 j.m. (rozpuszczonych w 10 ml wody do wstrzykiwań) produktu leczniczego Cinryze w dożylnym wstrzyknięciu z szybkością 1 ml na minutę przez 10 minut.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/688/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwca 2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wiedeń
Austria

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z art. 114 dyrektywy 2001/83/WE, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Przed wprowadzeniem produktu do obrotu w każdym państwie członkowskim podmiot odpowiedzialny powinien uzgodnić z właściwym organem krajowym zawartość i format materiałów szkoleniowych.

Podmiot odpowiedzialny powinien dopilnować, aby w momencie wprowadzenia produktu do obrotu wszyscy pracownicy służby zdrowia, którzy będą przepisywać produkt leczniczy Cinryze, byli zaopatrzeni w pakiet szkoleniowy.

Pakiet szkoleniowy powinien zawierać:

- Charakterystykę Produktu Leczniczego i ulotkę dla pacjenta produktu leczniczego Cinryze
- Materiały szkoleniowe dla pracowników służby zdrowia
- Materiały szkoleniowe dla osób, które nie są pracownikami służby zdrowia

Materiały szkoleniowe dla pracowników służby zdrowia powinny zawierać informacje dotyczące następujących kluczowych kwestii:

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu leczniczego w domu lub samodzielnego podania.

Lekarz przepisujący lek jest odpowiedzialny za wyznaczenie pacjentów, którzy mogą stosować produkt w domu lub samodzielnie podawać produkt leczniczy Cinryze.

Lekarz przepisujący lek jest odpowiedzialny za przeprowadzenie odpowiedniego przeszkolenia osób, które nie są pracownikami służby zdrowia, które będą podawać lek w domu, takich jak pacjent samodzielnie podający lek lub członek rodziny. Należy regularnie sprawdzać sposób podania leku przez pacjenta/opiekuna w celu zapewnienia utrzymania optymalnej praktyki.

Szkolenie, które należy przeprowadzić, powinno dotyczyć następujących elementów:

Specjalnych środków ostrożności podczas przechowywania

Dawek oraz wskazań do leczenia

Przygotowania jednej dawki produktu leczniczego Cinryze (500 j.m.) poprzez rekonstytucję zawartości jednej fiolki

Przygotowania jednej dawki produktu leczniczego Cinryze (1000 j.m.) poprzez rekonstytucję zawartości dwóch fiolek

Sposobu rekonstytucji zawartości każdej fiolki

Techniki dożylnego wstrzyknięcia

Sposobu oraz szybkości podawania jednej dawki produktu leczniczego Cinryze (500 j.m.)

Sposobu oraz szybkości podawania jednej dawki produktu leczniczego Cinryze (1000 j.m.)

Instrukcji dotyczących udzielenia nagłej pomocy medycznej przez pracownika służby zdrowia w przypadku nieuzyskania dostępu do żyły lub braku skuteczności
Instrukcji dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia możliwych działań niepożądanych

Informacji o potrzebie prowadzenia dziennika w celu dokumentowania każdego zastosowania produktu w domu, oraz przynoszenia dziennika na każdą wizytę do lekarza. Zebrane dane powinny zawierać:

Datę i godzinę podania produktu
Numer serii i wielkość otrzymanej dawki
Wskazanie do leczenia (ciężki napad lub zapobieganie)
Odpowiedź na leczenie
Jakiegokolwiek działania niepożądane

Lekarz przepisujący lek jest odpowiedzialny za sprawdzenie, czy osoba, która nie jest pracownikiem służby zdrowia posiada wszystkie niezbędne umiejętności oraz za zapewnienie, że produkt leczniczy Cinryze może być bezpiecznie i skutecznie podawany w domu.

Zaleca się prowadzenie rejestru po dopuszczeniu do obrotu, do którego pracownicy służby zdrowia proszeni są o wprowadzanie danych pacjentów.

Materiały szkoleniowe dla osób, które nie są pracownikami służby zdrowia, powinny zawierać informacje dotyczące następujących kluczowych kwestii:

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu leczniczego w domu lub samodzielnego podania.

W przypadku niektórych pacjentów lekarz przepisujący produkt może zdecydować, że produkt leczniczy Cinryze może być podawany w domu przez osobę, która nie jest pracownikiem służby zdrowia, taką jak członek rodziny, lub samodzielnie przez pacjenta.

Zanim produkt leczniczy Cinryze będzie mógł być bezpiecznie i skutecznie stosowany w domu, osoby, które nie są pracownikami służby zdrowia, muszą nabyć niezbędne umiejętności.

Lekarz przepisujący lek przeprowadzi szkolenie dotyczące następujących elementów:
Specjalnych środków ostrożności podczas przechowywania
Dawek oraz wskazań do leczenia
Przygotowania jednej dawki produktu leczniczego Cinryze (500 j.m.) poprzez rekonstytucję zawartości jednej fiolki
Przygotowania jednej dawki produktu leczniczego Cinryze (1000 j.m.) poprzez rekonstytucję zawartości dwóch fiolek
Sposobu rekonstytucji zawartości każdej fiolki
Techniki dożylnego wstrzyknięcia
Sposobu oraz szybkości podawania jednej dawki produktu leczniczego Cinryze (500 j.m.)
Sposobu oraz szybkości podawania jednej dawki produktu leczniczego Cinryze (1000 j.m.)
Instrukcji dotyczących udzielenia nagłej pomocy medycznej przez pracownika służby zdrowia w przypadku nieuzyskania dostępu do żyły lub braku skuteczności
Instrukcji dotyczących postępowania w przypadku wystąpienia możliwych działań niepożądanych
Informacji o potrzebie prowadzenia dziennika w celu dokumentowania każdego zastosowania produktu w domu, oraz przynoszenia dziennika na każdą wizytę do lekarza. Zebrane dane powinny zawierać:
Datę i godzinę podania produktu
Numer serii i wielkość otrzymanej dawki
Wskazanie do leczenia (ciężki napad lub zapobieganie)
Odpowiedź na leczenie

Jakiegokolwiek działania niepożądane

W celu możliwości uzyskania dalszej informacji, w domu należy przechowywać ulotkę ze szczegółową informacją dotyczącą kluczowych kwestii szkolenia.

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

Opis	Termin
Należy stworzyć rejestr obejmujący okres po dopuszczeniu do obrotu mający na celu uzyskanie dodatkowej informacji dotyczącej bezpieczeństwa i stosowania produktu leczniczego Cinryze w UE. Do dalszych informacji, które będą zbierane, należą dane dotyczące ekspozycji na lek, działania niepożądane leku, częstość napadów, długookresowe dane dotyczące bezpieczeństwa, stosowanie u pacjentek w ciąży wraz z rezultatem ciąży, jak również stosowanie u dzieci i młodzieży. Należy zwrócić szczególną uwagę na monitorowanie ciężkich przypadków i napadów krtaniowych, jak również przypadków, w których leczenie rozpoczęto po 4 godzinach od rozpoczęcia napadu; należy zgłaszać szczegółowe dane dotyczące podawanych dawek, czasu podania dawki, rezultatu odnoszącego się do bezpieczeństwa stosowania oraz skuteczności. Dane zebrane w tym rejestrze należy zgłaszać do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) jednocześnie ze złożeniem okresowego raportu o bezpieczeństwie stosowania (PSUR, ang. Periodic Safety Update Report).	Cykl składania raportów PSUR

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Cinryze 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Ludzki inhibitor C1-esterazy

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Po rekonstytucji jedna fiolka zawiera 500 j.m. ludzkiego inhibitora C1-esterazy w 5 ml, co odpowiada stężeniu 100 j.m./ml. Dwie fiolki produktu Cinryze po rekonstytucji są łączone, aby otrzymać jedną dawkę.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Fiolka z proszkiem: sodu chlorek, sacharoza, sodu cytrynian, L-walina, L-alanina, L-treonina
Fiolka z rozpuszczalnikiem: woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

2 fiolki zawierające proszek
2 fiolki zawierające rozpuszczalnik
2 urządzenia do filtracji i przenoszenia
2 strzykawki jednorazowe 10 ml
2 zestawy do nakłucia żyły
2 maty ochronne

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie dożylnie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wiedeń
Austria

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/688/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Cinryze

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI PRODUKTU CINRYZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Cinryze 500 j.m. proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Ludzki inhibitor C1-esterazy
Podanie iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

500 j.m.

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI ROZPUSZCZALNIKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rozpuszczalnik do produktu Cinryze
Woda do wstrzykiwań

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Cinryze 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań Ludzki inhibitor C1-esterazy

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Cinryze i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cinryze
3. Jak stosować lek Cinryze
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Cinryze
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Cinryze i w jakim celu się go stosuje

Lek Cinryze jako substancję czynną zawiera białko ludzkie o nazwie „inhibitor C1-esterazy”.

Inhibitor C1-esterazy jest naturalnie występującym białkiem, które jest normalnie obecne we krwi. Jeśli u pacjenta występuje mała ilość inhibitora C1-esterazy we krwi lub inhibitor C1-esterazy nie działa właściwie, może to prowadzić do napadów obrzęku (zwanym obrzękiem naczynioruchowym). Objawy mogą obejmować bóle brzucha oraz obrzęk:

- rąk i stóp
- twarzy, powiek, ust i języka
- krtani, który może utrudniać oddychanie
- narządów płciowych

U dorosłych i dzieci lek Cinryze może powodować zwiększenie ilości inhibitora C1-esterazy we krwi i zapobiegać występowaniu napadów obrzęku (przed zabiegami chirurgicznymi lub dentystycznymi) lub hamować napady obrzęku, kiedy się zaczną.

U dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i powyżej) lek Cinryze może powodować zwiększenie ilości inhibitora C1-esterazy we krwi i rutynowo zapobiegać występowaniu napadów obrzęku.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Cinryze

Kiedy nie przyjmować leku Cinryze

- jeśli pacjent ma uczulenie na ludzki inhibitor C1-esterazy lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Ważne jest, aby pacjent powiedział lekarzowi, jeśli uważa, że kiedykolwiek wystąpiła u niego reakcja uczuleniowa na którykolwiek ze składników leku Cinryze.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Cinryze ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występują lub występowały problemy z krzepnięciem krwi (zdarzenia zakrzepowe). W takim przypadku pacjent będzie dokładnie kontrolowany.
- Jeśli po przyjęciu leku Cinryze u pacjenta wystąpi wysypka, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech lub szybkie bicie serca, należy **natychmiast** powiedzieć o tym lekarzowi (patrz punkt 4).
- Kiedy leki wytwarzane są z ludzkiej krwi lub osocza, podejmowane są określone środki ostrożności, aby zapobiec przenoszeniu zakażeń na pacjentów. Zalicza się do nich staranną selekcję dawców krwi i osocza, aby wykluczyć krew i osocze od pacjentów będących nosicielami zakażeń, oraz badanie każdej donacji i pul osocza w celu wykrycia obecności wirusów/zakażeń. Również wytwórcy tych produktów wdrożyli do procesu przetwarzania krwi lub osocza etapy mające na celu inaktywację lub usunięcie wirusów. Mimo tych środków ostrożności w przypadku podawania leków przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza nie można całkowicie wykluczyć możliwości przeniesienia zakażenia. Dotyczy to również nieznanymi lub pojawiającymi się od niedawna wirusów lub innych rodzajów zakażeń.
- Podejmowane środki uważane są za skuteczne wobec osłonkowych wirusów, takich jak wirus ludzkiego niedoboru odporności (HIV), wirus zapalenia wątroby typu B, wirus zapalenia wątroby typu C oraz wirusów bezosłonkowych, takich jak wirus zapalenia wątroby typu A i parwowirus B19.
- Lekarz może zalecić szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i B, jeśli pacjent regularnie lub wielokrotnie przyjmuje produkty ludzkiego inhibitora C1-esterazy pobrane z ludzkiego osocza.
- W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych pielęgniarka lub lekarz powinien czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Dzieci

Lek Cinryze nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat w rutynowym zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego.

Lek Cinryze a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem leku Cinryze. Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku Cinryze w okresie ciąży i karmienia piersią. Lekarz porozmawia z pacjentką o zagrożeniach i korzyściach związanych z przyjmowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Cinryze wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Cinryze zawiera sól

Lek zawiera 11,5 mg sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce. Odpowiada to 0,5% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

3. Jak stosować lek Cinryze

Leczenie pacjenta zostanie rozpoczęte i będzie prowadzone pod nadzorem lekarza doświadczonego w opiece nad pacjentami z dziedzicznym obrzękiem naczyń ruchowych (HAE, *ang. hereditary angioedema*).

Lekarz lub pielęgniarka może przygotować i wstrzyknąć lek Cinryze pacjentowi. Jeżeli lekarz prowadzący uzna, że pacjent może podawać lek samodzielnie, lekarz lub pielęgniarka przeszkoli pacjenta lub członka jego rodziny, jak przygotować i wstrzyknąć lek Cinryze. Lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał, w jaki sposób lek jest przygotowany i podawany przez pacjenta lub członka jego rodziny, lub opiekuna.

Zalecana dawka leku Cinryze u dorosłych, młodzieży, dzieci, pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów, u których występują zaburzenia czynności nerek lub wątroby, to:

Stosowanie u dorosłych i młodzieży (w wieku 12 lat i powyżej)

Leczenie napadów obrzęku

- Dawkę 1000 j.m. leku Cinryze (dwie fiołki) należy wstrzyknąć w momencie wystąpienia pierwszego objawu napadu obrzęku.
- Drugie wstrzyknięcie 1000 j.m. może być podane, jeśli objawy u pacjenta nie ustąpią po 60 minutach.
- U pacjentów z ciężkimi napadami, w szczególności z obrzękiem krtani, lub gdy rozpoczęcie leczenia opóźnia się, druga dawka 1000 j.m. może być podana wcześniej niż po 60 minutach po pierwszej dawce, w zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta.
- Lek Cinryze należy wstrzykiwać dożylnie.

Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku

- Dawkę 1000 j.m. leku Cinryze (dwie fiołki) należy wstrzykiwać co 3 lub 4 dni w celu rutynowego zapobiegania napadom obrzęku.
- Lekarz może dostosować odstępy między dawkami w zależności od reakcji pacjenta na lek Cinryze.
- Lek Cinryze należy wstrzykiwać dożylnie.

Zapobieganie napadom obrzęku przed zabiegiem chirurgicznym

- Dawkę 1000 j.m. leku Cinryze (dwie fiołki) należy wstrzyknąć do 24 godzin przed zabiegiem medycznym, dentystycznym lub chirurgicznym.
- Lek Cinryze należy wstrzykiwać dożylnie.

Stosowanie u dzieci

Leczenie napadów obrzęku naczynioruchowego	Zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego przed zabiegiem	Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego
<u>2 do 11 lat, >25 kg:</u> Dawkę 1000 j.m. leku Cinryze (dwie fiołki) należy wstrzyknąć w momencie wystąpienia pierwszego objawu napadu obrzęku. Drugie wstrzyknięcie 1000 j.m. można podać, jeśli objawy u pacjenta nie ustąpią po 60 minutach. <u>2 do 11 lat, 10-25 kg:</u> Dawkę 500 j.m. leku Cinryze (jedna fiołka) należy wstrzyknąć w momencie wystąpienia pierwszego objawu napadu obrzęku. Drugie wstrzyknięcie 500 j.m. można podać, jeśli objawy u pacjenta nie ustąpią po 60 minutach.	<u>2 do 11 lat, >25 kg:</u> Dawkę 1000 j.m. leku Cinryze (dwie fiołki) należy wstrzyknąć do 24 godzin przed zabiegiem medycznym, dentystycznym lub chirurgicznym. <u>2 do 11 lat, 10-25 kg:</u> Dawkę 500 j.m. leku Cinryze (jedna fiołka) należy wstrzyknąć do 24 godzin przed zabiegiem medycznym, dentystycznym lub chirurgicznym.	<u>6 do 11 lat:</u> Dawkę 500 j.m. leku Cinryze (jedna fiołka) należy wstrzykiwać co 3 lub 4 dni w celu rutynowego zapobiegania napadom obrzęku. Lekarz może dostosować odstępy między dawkami w zależności od reakcji pacjenta na lek Cinryze.

Rekonstytucja i sposób podawania

Lek Cinryze jest zazwyczaj wstrzykiwany do żyły (dożylnie) przez lekarza lub pielęgniarkę. Pacjent lub jego opiekun mogą również podać lek Cinryze w postaci zastrzyku, ale jedynie po otrzymaniu odpowiedniego przeszkolenia. Jeżeli pacjent sam wstrzykuje sobie lek, powinien zawsze postępować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Jeśli lekarz zdecyduje, że pacjent nadaje się do takiego leczenia w domu, wówczas udzieli pacjentowi dokładnych instrukcji. Pacjent może być poproszony o prowadzenie dziennika w celu udokumentowania każdego leczenia podanego w domu, oraz o przynoszenie dziennika na każdą wizytę do lekarza. W celu zapewnienia konsekwentnego, odpowiedniego postępowania technika wstrzyknięcia dokonywanego przez pacjenta lub opiekuna będzie regularnie sprawdzana.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Mogą wystąpić reakcje alergiczne.

Jeśli po przyjęciu tego leku wystąpią jakiegokolwiek z następujących objawów, należy **natychmiast** powiedzieć o tym lekarzowi. Chociaż objawy występują rzadko, mogą być ciężkie.

Nagłe wystąpienie świszczącego oddechu, trudności w oddychaniu, obrzęk powiek, twarzy lub ust, wysypka lub świąd (w szczególności na całym ciele).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób): ból głowy, nudności.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób): nadwrażliwość, zawroty głowy, wymioty, wysypka, świąd lub zaczerwienienie, wysypka lub ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): wysokie stężenie cukru we krwi, zakrzep, bolesność żył, uderzenie gorąca, kaszel, ból brzucha, biegunka, łuszczenie skóry, obrzęk i ból stawów, ból mięśni oraz uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej.

Oczekuje się, że działania niepożądane u dzieci i młodzieży będą podobne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Cinryze

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolkach po: EXP. Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po rekonstytucji roztwór leku Cinryze należy zużyć natychmiast.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Cinryze

Substancją czynną leku jest ludzki inhibitor C1-esterazy wytwarzany z osocza dawców ludzkich. Każda fiołka z proszkiem zawiera 500 j.m. ludzkiego inhibitora C1-esterazy. Po rekonstytucji jedna fiołka zawiera 500 j.m. ludzkiego inhibitora C1-esterazy w 5 ml, co odpowiada stężeniu 100 j.m./ml. Zawartość dwóch fiolek leku Cinryze po rekonstytucji zawiera 1000 j.m. ludzkiego inhibitora C1-esterazy w 10 ml, co odpowiada stężeniu 100 j.m./ml.

Całkowita zawartość białka w roztworze po rekonstytucji wynosi 15 ± 5 mg/ml.

Jedna jednostka międzynarodowa (j.m.) odpowiada ilości inhibitora C1-esterazy, jaka znajduje się w 1 ml normalnego osocza ludzkiego.

Pozostałe składniki to sodu chlorek, sacharoza, sodu cytrynian, L-walina, L-alanina i L-treonina (patrz punkt 2).

Rozpuszczalnik: woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Cinryze i co zawiera opakowanie

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Lek Cinryze to biały proszek zamknięty w fiolce.

Po rozpuszczeniu proszku w wodzie do wstrzykiwań, roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do lekko niebieskiego.

Każde opakowanie zawiera:

2 fiolki z 500 j.m. leku Cinryze w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2 fiolki z wodą do wstrzykiwań (każda po 5 ml)

2 urządzenia do filtracji i przenoszenia

2 strzykawki jednorazowe 10 ml

2 zestawy do nakłucia żyły

2 maty ochronne

Do podania leku należy stosować wyłącznie strzykawkę niezawierającą silikonu (dostarczoną w opakowaniu).

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wiedeń
Austria

Wytwórca

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Wiedeń
Austria

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Rekonstytucja i podanie produktu leczniczego Cinryze

Rekonstytucja, podanie produktu oraz posługiwanie się zestawem do podania i igłami muszą być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

Należy użyć urządzenia do filtracji i przenoszenia dostarczonego wraz z produktem leczniczym Cinryze lub dostępnych w handlu igieł o dwóch końcach.

Do podania produktu należy stosować wyłącznie strzykawkę niezawierającą silikonu (dostarczoną w opakowaniu).

Przygotowanie i obsługa

Produkt leczniczy Cinryze przeznaczony jest do podania dożylnego po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.

Fiolka produktu leczniczego Cinryze przeznaczona jest do jednorazowego użycia.

Rekonstytucja

Do przygotowania dawki 500 j.m. potrzebne są: 1 fiolka z proszkiem, 1 fiolka z rozpuszczalnikiem, 1 urządzenie do filtracji i przenoszenia, 1 strzykawka jednorazowa 10 ml, 1 zestaw do nakłucia żyły i 1 mata ochronna. Przechowywać pozostałą fiolkę i przyrządy do podawania w celu przygotowania następnej dawki.

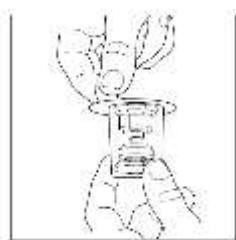
Do przygotowania dawki 1000 j.m. potrzebne są: 2 fiołki z proszkiem, 2 fiołki z rozpuszczalnikiem, 2 urządzenia do filtracji i przenoszenia, 1 strzykawka jednorazowa 10 ml, 1 zestaw do nakłucia żyły i 1 mata ochronna.

Zawartość każdej fiołki produktu należy rozpuścić w 5 ml wody do wstrzykiwań.

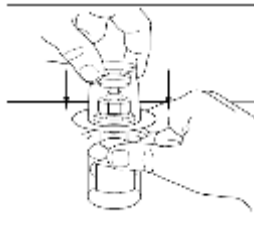
Zawartość jednej fiołki produktu leczniczego Cinryze po rekonstytucji odpowiada dawce 500 j.m., dlatego należy zrekonstruować zawartość tylko jednej fiołki produktu leczniczego Cinryze, aby otrzymać jedną dawkę 500 j.m.

Zawartość dwóch fiołek produktu leczniczego Cinryze po rekonstytucji odpowiada dawce 1000 j.m., dlatego należy połączyć zawartość dwóch fiołek, aby otrzymać jedną dawkę 1000 j.m.

1. Do pracy należy używać dostarczonej maty. Należy umyć ręce przed przystąpieniem do poniższych czynności.
2. W czasie procedury rekonstytucji należy stosować technikę aseptyczną.
3. Upewnić się, że fiolka z proszkiem i fiolka z rozpuszczalnikiem mają temperaturę pokojową (15°C - 25°C).
4. Uwidocznić etykietę fiołki z proszkiem odrywając fioletowy pasek zgodnie z kierunkiem strzałki.
5. Zdjąć plastikowe kapsle z fiołek z proszkiem i rozpuszczalnikiem.
6. Oczyszczyć korki gazikiem do dezynfekcji i pozostawić do wyschnięcia przed użyciem.
7. Usunąć ochronne przykrycie z wierzchu opakowania urządzenia do przenoszenia. Nie należy wyjmować urządzenia z opakowania.



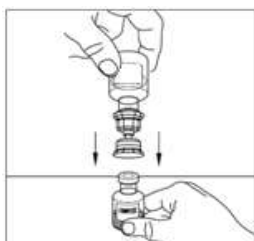
8. Uwaga: urządzenie do przenoszenia musi być przyłączone do fiolki z rozpuszczalnikiem przed przyłączeniem do fiolki z proszkiem, aby próżnia w fiolce z proszkiem nie została utracona. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na płaskiej powierzchni i wsunąć niebieską końcówkę urządzenia do przenoszenia do fiolki z rozpuszczalnikiem, popychając w dół do momentu, gdy igła przebije się przez środek korka fiolki z rozpuszczalnikiem, a urządzenie do przenoszenia zatrzaśnie się w miejscu. Urządzenie do przenoszenia musi znajdować się w położeniu pionowym przed przebicciem się przez korek fiolki z rozpuszczalnikiem.



9. Usunąć plastikowe opakowanie z urządzenia do przenoszenia i wyrzucić je. Należy przy tym uważać, aby nie dotknąć nieosłoniętej końcówki urządzenia do przenoszenia.



10. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na płaskiej powierzchni. Odwrócić urządzenie do przenoszenia oraz fiolkę zawierającą wodę do wstrzykiwań i wsunąć przezroczystą końcówkę urządzenia do przenoszenia do fiolki z proszkiem, popychając w dół do momentu, gdy igła przebije się przez środek korka, a urządzenie do przenoszenia zatrzaśnie się w miejscu. Urządzenie do przenoszenia musi znajdować się w położeniu pionowym przed przebicciem się przez korek fiolki z proszkiem. Próżnia w fiolce z proszkiem spowoduje wciągnięcie rozpuszczalnika do środka. W razie braku próżni w fiolce nie należy używać produktu.



11. Delikatnie obracać fiolką z proszkiem do momentu całkowitego rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać fiolką z proszkiem. Upewnić się, że proszek jest całkowicie rozpuszczony.



12. Odłączyć fiolkę z rozpuszczalnikiem, obracając ją przeciwnie do ruchu wskazówek zegara. Nie usuwać przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia z fiolki z proszkiem.

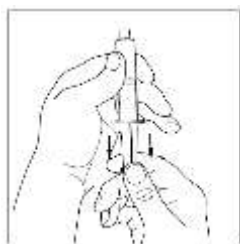


Jedna fiolka produktu leczniczego Cinryze po rekonstytucji zawiera 500 j.m. ludzkiego inhibitora C1-esterazy w 5 ml, co daje stężenie 100 j.m./ml. Jeśli pacjent otrzymuje dawkę 500 j.m., należy przejść do punktu „Proces podania”.

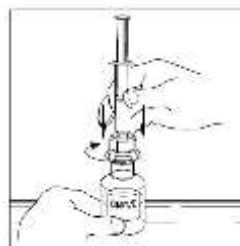
Dwie fiolki produktu leczniczego Cinryze należy rozpuścić, aby sporządzić jedną dawkę (1000 j.m./10 ml). Należy powtórzyć instrukcje 1 do 12 wymienione powyżej, używając do rekonstytucji drugiej fiolki z proszkiem urządzenia do przenoszenia z dodatkowego opakowania. Nie stosować ponownie użytego urządzenia do przenoszenia. Po rekonstytucji zawartości obydwu fiolek należy przejść do punktu „Proces podania” dla dawki 1000 j.m.

Proces podania dawki 500 j.m.

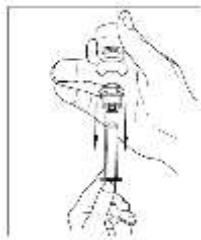
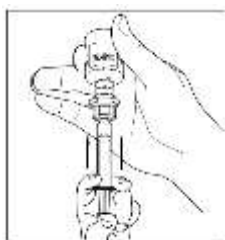
1. W czasie procedury podania należy stosować technikę aseptyczną.
2. Po rekonstytucji roztwory produktu leczniczego Cinryze są bezbarwne do lekko niebieskich i klarowne. Nie stosować produktu, jeśli roztwory są mętne lub mają inną barwę.
3. Używając jałowej, jednorazowej strzykawki 10 ml, wysunąć tłok, aby nabrać około 5 ml powietrza do strzykawki.



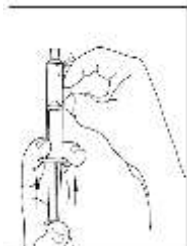
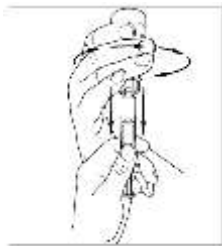
4. Przyłączyć strzykawkę na górę przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara.



5. Delikatnie odwrócić fiolkę i wstrzyknąć powietrze do roztworu, a następnie powoli pobrać do strzykawki produkt leczniczy Cinryze po rekonstytucji.



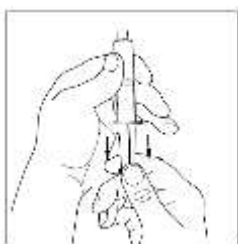
6. Odłączyć strzykawkę od fiolki obracając ją przeciwnie do ruchu wskazówek zegara i uwalniając ją od przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia.



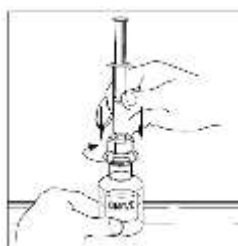
7. Po rekonstytucji sprawdzić, czy roztwór produktu leczniczego Cinryze nie zawiera cząstek stałych; nie stosować w przypadku zauważenia cząstek.
8. Przyłączyć zestaw do nakłucia żyły do strzykawki zawierającej roztwór produktu leczniczego Cinryze i wstrzyknąć dożylnie pacjentowi. Podać 500 j.m. (rozpuszczonych w 5 ml wody do wstrzykiwań) produktu leczniczego Cinryze w dożylnym wstrzyknięciu z szybkością 1 ml na minutę przez 5 minut.

Proces podania dawki 1000 j.m.

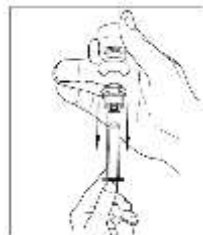
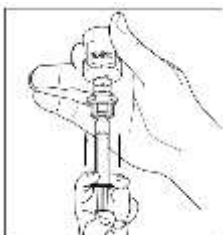
1. W czasie procedury podania należy stosować technikę aseptyczną.
2. Po rekonstytucji roztwory produktu leczniczego Cinryze są bezbarwne do lekko niebieskich i klarowne. Nie stosować produktu, jeśli roztwory są mętne lub mają inną barwę.
3. Używając jałowej, jednorazowej strzykawki 10 ml, wysunąć tłok, aby nabrać około 5 ml powietrza do strzykawki.



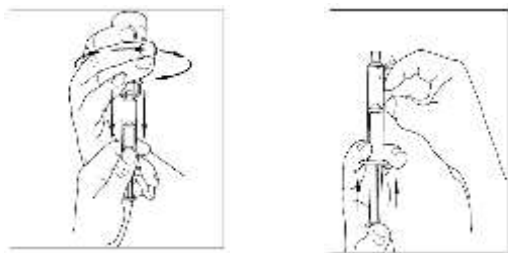
4. Przyłączyć strzykawkę na górę przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara.



5. Delikatnie odwrócić fiolkę i wstrzyknąć powietrze do roztworu, a następnie powoli pobrać do strzykawki produkt leczniczy Cinryze po rekonstytucji.



6. Odłączyć strzykawkę od fiolki obracając ją przeciwnie do ruchu wskazówek zegara i uwalniając ją od przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia.



7. Używając tej samej strzykawki, powtórzyć czynności 3 do 6 z drugą fiolką zawierającą produkt leczniczy Cinryze po rekonstytucji, aby sporządzić całkowitą dawkę 10 ml.
8. Po rekonstytucji sprawdzić, czy roztwór produktu leczniczego Cinryze nie zawiera cząstek stałych; nie stosować w przypadku zauważenia cząstek.
9. Przyłączyć zestaw do nakłucia żyły do strzykawki zawierającej roztwór produktu leczniczego Cinryze i wstrzyknąć dożylnie pacjentowi. Podać 1000 j.m. (rozpuszczonych w 10 ml wody do wstrzykiwań) produktu leczniczego Cinryze w dożylnym wstrzyknięciu z szybkością 1 ml na minutę przez 10 minut.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.