

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cinryze 500 UI pó e solvente para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de pó para utilização única contém 500 Unidades Internacionais (UI) de inibidor da esterase C1 humana produzido a partir do plasma de doadores humanos.

Após reconstituição, um frasco para injetáveis contém 500 UI de inibidor da esterase C1 humana por 5 ml correspondendo a uma concentração de 100 UI/ml. Uma UI é equivalente à quantidade de inibidor da esterase C1 presente em 1 ml de plasma humano normal.

O teor em proteínas totais da solução reconstituída é de 15 ± 5 mg/ml.

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de Cinryze contém aproximadamente 11,5 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó e solvente para solução injetável.

Pó branco.

O solvente é uma solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento e prevenção pré-intervenção de crises de angioedema em adultos, adolescentes e crianças (a partir dos 2 anos de idade) com angioedema hereditário (AEH).

Prevenção de rotina de crises de angioedema em adultos, adolescentes e crianças (com 6 anos de idade ou mais) com crises recorrentes e graves de angioedema hereditário (AEH), que são intolerantes ou que não são suficientemente protegidos pelos tratamentos de prevenção por via oral, ou em doentes que não são adequadamente controlados com tratamento agudo repetido.

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com Cinryze deve ser iniciada sob a supervisão de um médico com experiência no tratamento de doentes com angioedema hereditário (AEH).

Posologia

Adultos

Tratamento de crises de angioedema

- 1000 UI de Cinryze ao primeiro sinal de início de uma crise de angioedema.
- Pode administrar-se uma segunda dose de 1000 UI se o doente não tiver respondido adequadamente após 60 minutos.
- Em doentes com crises laríngeas, ou no caso de um atraso no início do tratamento, a segunda dose pode ser administrada antes de terem decorrido os 60 minutos.

Prevenção de rotina de crises de angioedema

- 1000 UI de Cinryze em intervalos de 3 ou 4 dias é a dose inicial recomendada para a prevenção de rotina de crises de angioedema; o intervalo entre administrações pode ter de ser ajustado de acordo com a resposta individual. A necessidade constante de uma profilaxia regular com Cinryze deve ser revista numa base regular.

Prevenção pré-intervenção de crises de angioedema

- 1000 UI de Cinryze no período de 24 horas antes de uma intervenção médica, dentária ou cirúrgica.

População pediátrica

Adolescentes

Para o tratamento, prevenção de rotina e prevenção pré-intervenção em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade, a dose é a mesma que a dos adultos.

Crianças

A segurança e eficácia de Cinryze em crianças com idade inferior a 2 anos não foram estabelecidas. Os dados que sustentam as recomendações posológicas em crianças com idade inferior a 6 anos são muito limitados. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

Tratamento de crises de angioedema	Prevenção pré-intervenção de crises de angioedema	Prevenção de rotina de crises de angioedema
<p><u>2 a 11 anos, >25 kg:</u> 1000 UI de Cinryze ao primeiro sinal de início de uma crise aguda.</p> <p>Uma segunda dose de 1000 UI pode ser administrada, se o doente não tiver respondido adequadamente após 60 minutos.</p> <p><u>2 a 11 anos, 10-25 kg:</u> 500 UI de Cinryze ao primeiro sinal de início de uma crise aguda.</p> <p>Uma segunda dose de 500 UI pode ser administrada, se o doente não tiver respondido adequadamente após 60 minutos.</p>	<p><u>2 a 11 anos, >25 kg:</u> 1000 UI de Cinryze no período de 24 horas antes de uma intervenção médica, dentária ou cirúrgica.</p> <p><u>2 a 11 anos, 10-25 kg:</u> 500 UI de Cinryze no período de 24 horas antes de uma intervenção médica, dentária ou cirúrgica.</p>	<p><u>6 a 11 anos:</u> 500 UI de Cinryze em intervalos de 3 ou 4 dias é a dose inicial recomendada para a prevenção de rotina de crises de angioedema; o intervalo entre administrações pode ter de ser ajustado de acordo com a resposta individual. A necessidade constante de uma profilaxia regular com Cinryze deve ser revista numa base regular.</p>

Doentes idosos

Não foram efetuadas investigações especiais. Para o tratamento, prevenção de rotina e prevenção pré-intervenção em doentes idosos, com 65 ou mais anos de idade, a dose é a mesma que para adultos.

Doentes com disfunção renal ou hepática

Não foram efetuadas investigações especiais. Para o tratamento, prevenção de rotina e prevenção pré-intervenção em doentes com disfunção renal ou hepática, a dose é a mesma que para adultos.

Modo de administração

Apenas via intravenosa.

O medicamento reconstituído deve ser administrado por injeção intravenosa a um ritmo de 1 ml por minuto.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Acontecimentos trombóticos

Foram notificados acontecimentos trombóticos em recém-nascidos e bebés submetidos a cirurgias de *bypass* cardíaco quando lhes foram administradas doses elevadas não aprovadas (até 500 unidades^(*)/kg) de outro inibidor da esterase C1 para prevenção da síndrome de permeabilidade capilar. Com base num estudo em animais, existe um limiar trombogénico potencial com doses superiores a 200 unidades^(*)/kg. Doentes com fatores de risco conhecidos de acontecimentos trombóticos (incluindo cateteres residentes) devem ser monitorizados com frequência.

()[Os valores de potência historicamente atribuídos eram relativos a um padrão de referência interno em que 1 unidade (U) é equivalente à quantidade média de inibidor da esterase C1 presente em 1 ml de plasma humano normal.] Foi agora implementado um padrão de referência internacional (UI) em que UI é também definida como a quantidade de inibidor da esterase C1 presente em 1 ml de plasma humano normal.*

Agentes transmissíveis

As medidas padrão para prevenção de infeções resultantes da utilização de medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos incluem a seleção de doadores, o rastreio de doações individuais e de *pools* de plasma para deteção de marcadores específicos de infeção e a inclusão de etapas de produção eficazes para a inativação/remoção de vírus. Apesar destas medidas, não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmissão de agentes infecciosos quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes e a outros agentes patogénicos.

As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com invólucro como o VIH, VHB e VHC e para os vírus sem invólucro VHA e parvovírus B19.

Deve ter-se em consideração as vacinações apropriadas (hepatite A e hepatite B) em doentes que recebem regularmente/repetidamente um inibidor da esterase C1 derivado de plasma humano.

Hipersensibilidade

Como com qualquer medicamento biológico podem ocorrer reações de hipersensibilidade. As reações de hipersensibilidade podem ter sintomas semelhantes aos das crises de angioedema. Os doentes devem ser informados sobre os sinais precoces das reações de hipersensibilidade incluindo urticária, urticária generalizada, opressão no peito, respiração sibilante, hipotensão e anafilaxia. Se estes sintomas ocorrerem após a administração, devem alertar o seu médico. No caso de reações anafiláticas ou choque, deve administrar-se o tratamento médico de emergência.

Tratamento no domicílio e autoadministração

Existem dados limitados sobre a utilização deste medicamento para tratamento no domicílio ou por autoadministração. Os riscos potenciais associados ao tratamento no domicílio estão relacionados com a administração propriamente dita, assim como com o tratamento de reações adversas, especialmente hipersensibilidade. A decisão sobre a utilização de tratamento no domicílio por um doente em particular deve ser tomada pelo médico assistente que deverá assegurar que é dada a formação apropriada e que a utilização é revista periodicamente.

População pediátrica

Foram notificados acontecimentos trombóticos em recém-nascidos e lactentes submetidos a cirurgias de *bypass* cardíaco quando lhes foram administradas doses elevadas não aprovadas (até 500 unidades^(*)/kg) de outro inibidor da esterase C1 para prevenção da síndrome de permeabilidade capilar.

Sódio

Este medicamento contém 11,5 mg de sódio por frasco, equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados relativos a um número limitado de gravidezes expostas não indicam quaisquer efeitos adversos do inibidor da esterase C1 humana sobre a gravidez ou a saúde do feto/recém-nascido. Até à data, não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Em estudos da reprodução em ratos, não se observaram efeitos maternos ou embriofetais causados pelo tratamento com níveis de doses até 28 vezes a dose humana recomendada (1000 UI) com base num peso corporal médio de adultos de 70 kg. Desconhece-se o potencial risco para o ser humano.

Portanto, Cinryze só deverá ser administrado a mulheres grávidas se for claramente indicado.

Amamentação

Desconhece-se se o inibidor da esterase C1 humana é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Cinryze tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não foram realizados estudos específicos sobre fertilidade, desenvolvimento embrionário inicial e desenvolvimento pós-natal ou de carcinogenicidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Com base nos dados clínicos atualmente disponíveis, os efeitos de Cinryze sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas muito frequentes observadas após a perfusão de Cinryze em estudos clínicos foram cefaleias e náuseas.

Lista tabelada das reações adversas

As frequências das reações adversas foram calculadas a partir de 2 estudos principais controlados com placebo e de 2 estudos abertos realizados em 251 participantes exclusivos. Apenas as frequências baseadas nas taxas de notificação de ensaios clínicos são utilizadas para atribuir a categoria da frequência.

As reações adversas ao tratamento com Cinryze são classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e frequência absoluta do MedDRA na Tabela 1. Dentro de cada classe de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Reações adversas notificadas em estudos clínicos e em relatórios pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa medicamentosa
Doenças do sistema imunitário	Frequentes	Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Pouco frequentes	Hiperglicemia
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tonturas
Vasculopatias	Pouco frequentes	Trombose venosa, flebite, ardor venoso, afrontamentos
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas
	Frequentes	Vómitos
	Pouco frequentes	Diarreia, dor abdominal
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Exantema, eritema, prurido
	Pouco frequentes	Dermatite de contacto
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Pouco frequentes	Edema das articulações, artralgia, mialgia

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reação adversa medicamentosa
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Exantema/eritema cutâneo no local de injeção, dor no local de perfusão, pirexia
	Pouco frequentes	Desconforto no tórax

Descrição de reações adversas selecionadas

De entre as notificações de trombose venosa, o fator de risco subjacente mais frequente foi a presença de um cateter residente.

As reações locais no local de injeção foram pouco frequentes. Em estudos clínicos, as reações locais (descritas como dor, equimose ou exantema cutâneo no local de injeção/do cateter, ardor venoso ou flebite) ocorreram em associação com aproximadamente 0,2% das perfusões.

População pediátrica

Em estudos clínicos, foram incluídos um total de 61 indivíduos pediátricos, que foram expostos a mais de 2500 perfusões de Cinryze (2-5 anos, n=3; 6-11 anos, n=32; 12-17 anos, n=26). Nestas crianças, as únicas reações adversas com Cinryze incluíram cefaleias, náuseas, pirexia e eritema no local de perfusão. Nenhuma destas reações adversas foi grave e nenhuma levou à suspensão do medicamento. No global, a segurança e a tolerabilidade de Cinryze são semelhantes em crianças, adolescentes e adultos.

Sobre segurança no que respeita a agentes transmissíveis ver a secção 4.4.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamentos utilizados no angioedema hereditário, inibidor da esterase C1, derivado do plasma, código ATC: B06AC01.

Mecanismo de ação

O inibidor da esterase C1 é um membro dos inibidores das proteases de serina ou serpinas, uma superfamília de proteínas. A principal função das serpinas é a regulação da atividade das proteases de serina. O inibidor da esterase C1 é uma glicoproteína de cadeia única existente no plasma que, no seu estado maduro, é constituída por 478 aminoácidos com um peso molecular aparente de 105 kD.

O inibidor da esterase C1 inibe o sistema do complemento através da ligação de C1r e C1s, duas das subunidades enzimáticas ativas do primeiro componente do sistema do complemento (C1) na via clássica, assim como através da ligação às proteases de serina associadas à lectina de ligação à manose na via das lectinas. O principal substrato da enzima C1 ativada é C4; a C1 não inibida resulta numa

diminuição dos níveis de C4. A C1 é o inibidor mais importante da ativação de contacto e regula o sistema de contacto e a via de coagulação intrínseca através da ligação e inativação da calicreína e do fator XIIIa. Como estas vias fazem parte das cascatas de amplificação enzimática, a ativação espontânea ou induzida por um estímulo destas vias sem o inibidor da esterase C1, pode causar ativação sem oposição e intumescimento.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos, a administração intravenosa de Cinryze resultou num aumento significativo dos níveis sistémicos de inibidor da esterase C1 antigénico e funcional no período de 1 hora após a administração. A administração do inibidor da esterase C1 aumenta os níveis séricos do inibidor da esterase C1 e restabelece temporariamente a regulação natural dos sistemas de contacto, do complemento e fibrinolítico, controlando deste modo o intumescimento ou a tendência para intumescer.

Níveis séricos baixos de C4 estão muitas vezes correlacionados com crises de AEH. O tratamento com Cinryze resultou numa elevação dos níveis de C4 ao fim de 12 horas. Observou-se uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0017$) nas alterações dos valores médios em relação aos valores iniciais entre grupos de tratamento às 12 horas, demonstrando a associação do tratamento de Cinryze com um aumento da atividade de C4 (Cinryze + 2,9 mg/dl *versus* placebo + 0,1 mg/dl).

Eficácia e segurança clínicas

Os dados de dois estudos aleatorizados, com dupla ocultação, controlados com placebo (LEVP 2005-1/A e LEVP 2005-1/B), os dados de dois estudos abertos (LEVP 2006-1 e LEVP 2006-4) e de dois estudos clínicos pediátricos (0624-203 e 0624-301) demonstraram a eficácia de Cinryze no tratamento e prevenção de crises de angioedema em indivíduos com AEH.

Cinryze para o tratamento de crises de AEH

O estudo LEVP 2005-1/A utilizou um desenho aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, em grupos paralelos; foram aleatorizados 71 indivíduos com crises agudas de AEH (36 com Cinryze, 35 com placebo). O estudo demonstrou que o tratamento com Cinryze, no período de 4 horas após o início de uma crise de AEH, resultou numa diminuição mais de 2 vezes superior do tempo até ao início do alívio inequívoco do sintoma definido da crise de AEH em comparação com o placebo (mediana de 2 horas com Cinryze *vs.* >4 horas com o placebo, $p=0,048$). O tratamento com Cinryze também resultou numa diminuição mais de 2 vezes superior do tempo até à resolução completa da crise de AEH em comparação com o placebo (mediana de 12,3 horas *vs.* 31,6 horas, $p=0,001$). A percentagem de indivíduos com início de alívio inequívoco do sintoma definido no período de 4 horas após a administração do tratamento foi de 60% com Cinryze e de 42% com placebo ($p=0,062$). Dos 15 indivíduos tratados com Cinryze sem ocultação para crises laríngeas de AEH, nenhum exigiu intubação.

No estudo aberto LEVP 2006-1, 101 indivíduos foram tratados para um total de 609 crises agudas de AEH (mediana de 3 ataques por indivíduo; intervalo: 1-57). No período de 4 horas após a administração de Cinryze, 87% das crises obtiveram o alívio inequívoco do sintoma definido. Em 95% das crises, observou-se alívio clínico e/ou os indivíduos tiveram alta ao fim de 4 horas. No caso de indivíduos com >1 crise, a proporção das crises que responderam no período de 4 horas após a administração de Cinryze e o tempo até à resposta foi comparável independentemente do número de crises tratadas. Das 84 crises laríngeas de AEH separadas, nenhuma exigiu intubação após o tratamento com Cinryze.

Cinryze para a prevenção de rotina de crises de AEH

O estudo LEVP 2005-1/B utilizou um desenho aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, com cruzamento; 22 indivíduos foram considerados avaliáveis quanto à eficácia (aleatorizados e tratados nos dois períodos de cruzamento). O estudo demonstrou que a profilaxia com

Cinryze resultou numa diminuição mais de 2 vezes superior do número de crises de AEH, em comparação com o placebo (média de 6,3 crises com Cinryze vs. 12,8 crises com o placebo, $p < 0,0001$). As crises de angioedema também foram menos graves durante a terapêutica profilática com Cinryze em comparação com o placebo (índice de gravidade médio de 1,3 vs. 1,9 ou uma diminuição de 32%, $p = 0,0008$) e com uma duração mais curta (média de 2,1 dias vs. 3,4 dias ou uma diminuição de 38%, $p = 0,0004$). O número total de dias de intumescimento durante a terapêutica profilática com Cinryze diminuiu em comparação com o placebo (média de 10,1 dias vs. 29,6 dias ou uma diminuição de 66%, $p < 0,0001$). Além disso, foram necessárias menos perfusões com Cinryze sem oclusão para o tratamento de crises de AEH durante a terapêutica com Cinryze em comparação com o placebo (média de 4,7 perfusões vs. 15,4 perfusões ou uma diminuição de 70%, $p < 0,0001$).

No estudo aberto LEVP 2006-4, 146 indivíduos receberam Cinryze sob a forma de profilaxia do AEH durante períodos que variaram desde 8 dias a aproximadamente 32 meses (mediana de 8 meses). Antes da inclusão, os indivíduos comunicaram uma taxa mensal mediana de crises de AEH de 3,0 (intervalo: 0,08-28,0); durante a terapêutica com Cinryze profilático esta taxa foi de 0,21 (intervalo: 0-4,56), e 86% dos indivíduos tiveram uma média de ≤ 1 crise por mês. Nos indivíduos submetidos a profilaxia com Cinryze durante pelo menos 1 ano, a taxa mensal de crises por indivíduo permaneceu consistentemente baixa (0,34 crises por mês) em relação às taxas anteriores ao estudo.

Cinryze para a prevenção pré-intervenção de crises de AEH

Cinryze sem oclusão foi administrado 24 horas antes de um total de 91 intervenções médicas, dentárias ou cirúrgicas que abrangeram todo o programa clínico (40 intervenções em crianças e 51 intervenções em adultos). Em 98% das intervenções não foram notificadas crises de AEH no período de 72 horas após a dose de Cinryze.

População pediátrica (grupo etário 6-11 anos)

Cinryze para o tratamento de crises de AEH

Estudo LEVP 2006-1: 22 crianças foram tratadas em 121 crises agudas de AEH. A proporção de crises de AEH que obtêm um alívio inequívoco do sintoma definido em 4 horas após o tratamento com Cinryze foi comparável entre as 22 crianças incluídas (faixa etária: 2-17) e os adultos, respetivamente com 89% e 86% das crises a obterem alívio.

Estudo 0624-203: 9 crianças (faixa etária: 6 - 11 anos) foram incluídas no estudo e receberam uma dose única de Cinryze: 3 crianças (10 - 25 kg) receberam 500 unidades(*), 3 crianças (>25 kg) receberam 1000 unidades(*) e 3 crianças (>25 kg) receberam 1500 unidades(*). Todas as 9 (100%) crianças atingiram um início inequívoco de alívio do sintoma definido no período de 4 horas após o início do tratamento com Cinryze. O intervalo mediano foi de 0,5 horas (0,25 - 2,5 horas): 1,25, 0,25 e 0,5 horas nos grupos de 500, 1000 e 1500 unidades(*) de Cinryze, respetivamente. O intervalo mediano para a resolução completa da crise de AEH para as 9 crianças foi de 13,6 horas (intervalo: 1,6 - 102,3 horas).

Cinryze para a prevenção de crises de AEH

Estudo LEVP 2006-4: Antes da inclusão, 23 crianças (faixa etária: 3 a 17 anos) comunicaram uma taxa mensal mediana de crises de AEH de 3,0 (intervalo: 0,5-28,0). Durante o estudo, enquanto submetidas à profilaxia com Cinryze (1000 unidades(*) a cada 3 a 7 dias; com a exceção de uma criança de 3 anos que recebeu 500 unidades(*) a cada 3 a 7 dias), as crianças dos vários subgrupos etários tiveram taxas mensais medianas de crises de AEH de 0,4 (intervalo: 0-3,4) e 87% das crianças comunicaram uma média de ≤ 1 crise por mês; estes resultados foram comparáveis aos observados em adultos.

Estudo 0624-301: 6 crianças (6 a 11 anos de idade) foram incluídas e distribuídas de forma aleatória para receberem uma posologia duas vezes por semana, durante 12 semanas, em 2 sequências de tratamento (500/1000 unidades(*) ou 1000/500 unidades(*) de Cinryze). Ambas as doses resultaram

numa redução similar da frequência das crises e demonstraram benefício clínicos relativamente à gravidade, duração e necessidade de tratamento agudo das crises.

População pediátrica (grupo etário <6 anos)

Para os 3 indivíduos com menos de 6 anos, a administração de Cinryze (500 unidades(*) ou 1000 unidades(*) esteve associada a aumentos nos níveis do inibidor da esterase C1 e da eficácia clínica no tratamento agudo e prevenção de crises. Globalmente, a administração de Cinryze foi bem tolerada.

Em todos os estudos, a administração de Cinryze resultou em aumentos pós-perfusão dos níveis antigénico e funcional do inibidor da esterase C1, em comparação com os valores pré-perfusão, tanto em crianças como em adultos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Um estudo farmacocinético aberto, aleatorizado, em grupos paralelos de Cinryze foi realizado em indivíduos com AEH assintomático. Os indivíduos receberam uma dose intravenosa única de 1000 unidades(*) ou uma dose de 1000 unidades(*) seguida de uma segunda dose de 1000 unidades(*) 60 minutos mais tarde. Os parâmetros farmacocinéticos médios do inibidor da esterase C1 humana funcional derivados de dados corrigidos em relação aos valores iniciais são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros farmacocinéticos médios do inibidor da esterase C1 funcional após administração de Cinryze

Parâmetro:	Dose única (1000 unidades*)	Dose dupla (dose de 1000 unidades seguida de uma segunda dose de 1000 unidades 60 minutos mais tarde)
C _{inicial} (U/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (U/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C _{max} corrigida em relação aos valores iniciais (U/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (h) [mediana (intervalo)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (U*h/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
AUC _(0-t) corrigida em relação aos valores iniciais (U*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)
Semi-vida de eliminação (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n = número de indivíduos avaliados.

*Os valores de potência historicamente atribuídos são expressos em unidades (U) internas.

Após a administração intravenosa de uma dose única de Cinryze a indivíduos com AEH, a concentração sérica do inibidor da esterase C1 funcional duplicou em 1 a 2 horas. A concentração sérica máxima (C_{max}) e a área sob a curva concentração sérica-tempo (AUC) pareceram aumentar da dose única para a dose dupla, embora o aumento não fosse proporcional à dose. A semi-vida de eliminação média do inibidor da esterase C1 funcional após a administração de Cinryze foi de 56 horas após uma dose única e de 62 horas após a dose dupla.

Como o inibidor da esterase C1 é uma proteína plasmática humana endógena, não é sujeita a metabolismo pelas isoenzimas do Citocromo P450, a excreção ou a interações medicamentosas farmacocinéticas exibidas por muitos compostos de baixo peso molecular. A consequência prevista do metabolismo de uma glicoproteína é por degradação em pequenos péptidos e aminoácidos individuais. Portanto, não é de prever que a farmacocinética e a excreção de Cinryze sejam alteradas pela insuficiência renal ou hepática.

População pediátrica

A atividade funcional do inibidor da esterase C1 foi determinada em crianças em dois estudos abertos (ver secção 5.1). Os aumentos médios em relação aos valores iniciais da atividade funcional do inibidor da esterase C1 determinados 1 hora pós-dose em crianças com 2 a <18 anos de idade variou entre 20% e 88% no Estudo LEVP 2006-1 (tratamento) e entre 22% e 46% no Estudo LEVP 2006-4 (prevenção) em comparação com 21% a 66% e 25% a 32% em adultos, respetivamente. Dois estudos adicionais avaliaram os níveis plasmáticos em crianças (6-11 anos).

No estudo 0624-203, o antígeno do inibidor da esterase C1 e a atividade funcional no plasma de 9 doentes foram obtidos após uma dose única IV de 500, 1000 ou 1500 unidades^(*) de Cinryze, com base no peso corporal (ver secção 5.1). Foram demonstrados aumentos nos níveis de antígeno do inibidor da esterase C1 e de atividade funcional acima dos valores basais 1 hora e 24 horas pós-dose.

No Estudo 0624-301, procedeu-se à medição do antígeno do inibidor da esterase C1 e da atividade funcional no plasma de 6 doentes pré-dose e 1 hora após uma administração IV de dois níveis posológicos de Cinryze (500 e 1000 unidades^(*)) a cada 3 ou 4 dias, durante 12 semanas. Ambas as doses de Cinryze resultaram em níveis plasmáticos relevantes do antígeno do inibidor da esterase C1 e da atividade funcional.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade geral e toxicidade reprodutiva. Não se efetuaram estudos de genotoxicidade dado que é pouco provável que a substância ativa interaja diretamente com o ADN ou com outro material cromossómico. Não se realizaram estudos sobre fertilidade, desenvolvimento embrionário inicial e pós-natal ou de carcinogenicidade porque é de prever que a administração crónica a animais esteja associada ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a proteína humana.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Pó:

Cloreto de sódio
Sacarose
Citrato de sódio
L-valina
L-alanina
L-treonina

Solvente:

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Utilize apenas uma seringa sem silicone (fornecida na embalagem) para administração do medicamento.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

Após reconstituição, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Contudo, a estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 3 horas à temperatura ambiente (15°C - 25°C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

500 UI de inibidor da esterase C1 humana num frasco para injetáveis de vidro incolor (Tipo I), fechado com uma rolha de borracha (Tipo I) e um selo de alumínio com uma cápsula de fecho de destacar de plástico.

5 ml de água para preparações injetáveis num frasco para injetáveis de vidro incolor (Tipo I), fechado com uma rolha de borracha (Tipo I) e um selo de alumínio com uma cápsula de fecho de destacar de plástico.

Cada embalagem contém:

Dois frascos para injetáveis de pó.

Dois frascos para injetáveis de solvente.

2 dispositivos de transferência com filtro, 2 seringas descartáveis de 10 ml, 2 conjuntos para punção venosa e 2 tapetes de proteção.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Cada kit contém material para uma dose de 1000 UI ou duas doses de 500 UI.

Reconstituição e administração de Cinryze

A reconstituição, administração do medicamento e manuseamento do conjunto de administração e das agulhas devem ser efetuados com precaução.

Utilize o dispositivo de transferência com filtro fornecido com Cinryze ou uma agulha de duas pontas, disponível no mercado.

Preparação e manuseamento

Cinryze destina-se a administração intravenosa após reconstituição com água para preparações injetáveis.

O frasco para injetáveis de Cinryze é apenas para utilização única.

Reconstituição

É necessário 1 frasco para injetáveis de pó, 1 frasco para injetáveis de solvente, 1 dispositivo de transferência com filtro, 1 seringa descartável de 10 ml, 1 conjunto para punção venosa e 1 tapete de proteção para preparar uma dose de 500 UI.

São necessários 2 frascos para injetáveis de pó, 2 frascos para injetáveis de solvente, 2 dispositivos de transferência com filtro, 1 seringa descartável de 10 ml, 1 conjunto para punção venosa e 1 tapete de proteção para preparar uma dose de 1000 UI.

Cada frasco para injetáveis de medicamento deve ser reconstituído com 5 ml de água para preparações injetáveis.

Um frasco para injetáveis de Cinryze reconstituído corresponde a uma dose de 500 UI.

Dois frascos para injetáveis de Cinryze reconstituído corresponde a uma dose de 1000 UI. Por conseguinte, dois frascos para injetáveis são combinados para dar uma dose de 1000 UI.

1. Trabalhe sobre o tapete fornecido e lave as mãos antes de efetuar os seguintes procedimentos.
2. Deve utilizar-se uma técnica asséptica durante o procedimento de reconstituição.
3. Certifique-se de que o frasco para injetáveis de pó e o frasco para injetáveis de solvente estão à temperatura ambiente (15°C - 25°C).
4. Retire o rótulo do frasco para injetáveis de pó puxando pela tira roxa indicada pela seta.
5. Remova as tampas de plástico dos frascos para injetáveis de pó e de solvente.
6. Limpe as rolhas com uma compressa para desinfecção e deixe-as secar antes de utilizar.
7. Remova a cobertura protetora do topo da embalagem do dispositivo de transferência. Não remova o dispositivo da embalagem.
8. Nota: o dispositivo de transferência deve ser preso ao frasco para injetáveis de solvente antes de ser preso ao frasco para injetáveis de pó, para que não se perca o vácuo no interior deste frasco para injetáveis. Coloque o frasco para injetáveis de solvente numa superfície plana e introduza a extremidade azul do dispositivo de transferência no frasco para injetáveis de solvente, pressionando até o espigão penetrar através do centro da rolha do frasco e o dispositivo encaixar na posição devida. O dispositivo de transferência deve estar na vertical antes de penetrar através da rolha.
9. Remova a embalagem de plástico do dispositivo de transferência e elimine-a. Tome precauções para não tocar na extremidade exposta do dispositivo de transferência.
10. Coloque o frasco para injetáveis de pó numa superfície plana. Inverta o dispositivo de transferência e o frasco para injetáveis de solvente contendo água para preparações injetáveis e introduza a extremidade transparente do dispositivo de transferência no frasco para injetáveis de pó, pressionando até o espigão penetrar através da rolha de borracha e o dispositivo de transferência encaixar na posição devida. O dispositivo de transferência deve estar na vertical antes de penetrar através da rolha do frasco para injetáveis de pó. O vácuo existente no frasco para injetáveis de pó aspirará o solvente. Se não existir vácuo no frasco para injetáveis, não utilize o medicamento.
11. Rode cuidadosamente o frasco para injetáveis de pó até este estar completamente dissolvido. Não agite o frasco para injetáveis de pó. Certifique-se de que todo o pó está completamente dissolvido.
12. Separe o frasco para injetáveis de solvente rodando-o no sentido anti-horário. Não remova a extremidade transparente do dispositivo de transferência do frasco para injetáveis de pó.

Um frasco para injetáveis de Cinryze reconstituído contém 500 UI de inibidor da esterase C1 humana em 5 ml, resultando numa concentração de 100 UI/ml. Avance para a administração se os doentes receberem *uma dose de 500 UI*.

Dois frascos para injetáveis de pó de Cinryze devem ser reconstituídos para perfazer uma dose (1000 UI/10 ml). Por conseguinte, repita as instruções de 1 a 12 acima utilizando outra embalagem contendo um dispositivo de transferência para reconstituir o segundo dos dois frascos para injetáveis de pó. Não reutilize o dispositivo de transferência. Após a reconstituição dos dois frascos para injetáveis, avance para a administração de *uma dose de 1000 UI*.

Processo de administração de uma dose de 500 UI

1. Deve utilizar-se uma técnica asséptica durante o procedimento de administração.
2. Após a reconstituição, as soluções de Cinryze são incolores a ligeiramente azuis e límpidas. Não utilize o medicamento se as soluções estiverem turvas ou apresentarem descoloração.
3. Utilizando uma seringa de 10 ml estéril, descartável, recue o êmbolo até introduzir aproximadamente 5 ml de ar na seringa.

4. Prenda a seringa no topo da extremidade transparente do dispositivo de transferência rodando-a no sentido horário.
5. Inverta cuidadosamente o frasco para injetáveis e injete ar na solução e depois extraia lentamente a solução reconstituída de Cinryze para a seringa.
6. Retire a seringa do frasco para injetáveis rodando-a no sentido anti-horário e desprendendo-a da extremidade transparente do dispositivo de transferência.
7. Inspeccione a solução reconstituída de Cinryze quanto à presença de partículas antes da administração; não injete se forem observadas partículas.
8. Introduza o conjunto para punção venosa na seringa que contém a solução de Cinryze e injete por via intravenosa no doente. Administre 500 UI (reconstituídas em 5 ml de água para preparações injetáveis) de Cinryze por injeção intravenosa a uma taxa de 1 ml por minuto durante 5 minutos.

Processo de administração de uma dose de 1000 UI

1. Deve utilizar-se uma técnica asséptica durante o procedimento de administração.
2. Após a reconstituição, as soluções de Cinryze são incolores a ligeiramente azuis e límpidas. Não utilize o medicamento se as soluções estiverem turvas ou apresentarem descoloração.
3. Utilizando uma seringa de 10 ml estéril, descartável, recue o êmbolo até introduzir aproximadamente 5 ml de ar na seringa.
4. Prenda a seringa no topo da extremidade transparente do dispositivo de transferência rodando-a no sentido horário.
5. Inverta cuidadosamente o frasco para injetáveis e injete ar na solução e depois extraia lentamente a solução reconstituída de Cinryze para a seringa.
6. Retire a seringa do frasco para injetáveis rodando-a no sentido anti-horário e desprendendo-a da extremidade transparente do dispositivo de transferência.
7. Utilizando a mesma seringa, repita os passos 3 a 6 com um segundo frasco para injetáveis de Cinryze reconstituído para perfazer uma dose completa de 10 ml.
8. Inspeccione a solução reconstituída de Cinryze quanto à presença de partículas antes da administração; não injete se forem observadas partículas.
9. Introduza o conjunto para punção venosa na seringa que contém a solução de Cinryze e injete por via intravenosa no doente. Administre 1000 UI (reconstituídas em 10 ml de água para preparações injetáveis) de Cinryze por injeção intravenosa a uma taxa de 1 ml por minuto durante 10 minutos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/688/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de junho de 2011

Data da última renovação: 26 de maio de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.
Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
Países Baixos

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

Shire International Licensing B.V.
Mercuriusplein 11
2132 HA Hoofddorp
Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

- **Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

• Medidas adicionais de minimização do risco

Antes do lançamento do medicamento em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá chegar a acordo sobre o conteúdo e formato do material educacional com a autoridade nacional competente.

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá assegurar que todos os profissionais de saúde que poderão prescrever Cinryze recebem um conjunto do material educacional.

O conjunto do material educacional deverá conter o seguinte:

Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo do Doente relativo a Cinryze

Material educacional para os profissionais de saúde

Materiais educacionais para as pessoas que não são profissionais de saúde

O material educacional para os profissionais de saúde deve incluir informação sobre os seguintes elementos essenciais:

Existem dados limitados sobre a utilização deste medicamento no tratamento no domicílio ou em autoadministração.

O médico prescritor é responsável por determinar quais são os doentes mais aptos para tratamento no domicílio ou para autoadministração de Cinryze.

O médico prescritor é responsável por assegurar a formação apropriada da pessoa que não é um profissional de saúde que administrará o tratamento no domicílio, como por exemplo, o doente no caso de autoadministração ou um familiar. A revisão regular da administração pelo doente ou pelo prestador de cuidados necessita de ser efetuada para assegurar a manutenção de uma prática ótima.

A formação que vai ser proporcionada deve abordar os seguintes elementos:

Precauções de conservação

Doses e indicações do tratamento

Preparação de uma dose de Cinryze (500 UI) reconstituindo um frasco para injetáveis

Preparação de uma dose de Cinryze (1000 UI) reconstituindo dois frascos para injetáveis

Método para a reconstituição de cada frasco para injetáveis

Técnica da injeção intravenosa

Modo e via de administração de uma dose de Cinryze (500 UI)

Modo e via de administração de uma dose de Cinryze (1000 UI)

Instruções para obter tratamento de emergência por profissionais de saúde na impossibilidade de obter o acesso venoso ou no caso de falta de eficácia

Instruções sobre o tratamento de possíveis reações adversas

Informação sobre a necessidade de manter um diário para documentar cada tratamento recebido no domicílio e de o levar em cada visita. A informação recolhida deve incluir:

Data e hora do tratamento

Número do lote e dose recebida

Indicação para o tratamento (crise aguda ou profilaxia)

Resposta ao tratamento

Quaisquer reações adversas

O médico prescritor é responsável por verificar que foram adquiridas todas as competências necessárias pela pessoa que não é profissional de saúde e que Cinryze pode ser administrado de maneira segura e eficaz no domicílio.

A existência de um registo após comercialização no qual os profissionais de saúde são encorajados a registar os doentes.

O material educacional para as pessoas que não são profissionais de saúde deve incluir informação sobre os seguintes elementos essenciais:

Existem dados limitados sobre a utilização deste medicamento no tratamento no domicílio ou em autoadministração.

No caso de alguns doentes, o médico prescritor pode decidir que Cinryze pode ser administrado no domicílio por uma pessoa que não é um profissional de saúde como um familiar ou por autoadministração.

As pessoas que não são profissionais de saúde têm de adquirir as competências necessárias antes de Cinryze poder ser administrado de maneira segura e eficaz no domicílio.

A formação que vai ser proporcionada deve abordar os seguintes elementos:

Precauções de conservação

Doses e indicações do tratamento

Preparação de uma dose de Cinryze (500 UI) reconstituindo um frasco para injetáveis

Preparação de uma dose de Cinryze (1000 UI) reconstituindo dois frascos para injetáveis

Método para a reconstituição de cada frasco para injetáveis

Técnica da injeção intravenosa

Modo e via de administração de uma dose de Cinryze (500 UI)

Modo e via de administração de uma dose de Cinryze (1000 UI)

Instruções para obter tratamento de emergência por profissionais de saúde na impossibilidade de obter o acesso venoso ou no caso de falta de eficácia

Instruções sobre o tratamento de possíveis reações adversas

Informação sobre a necessidade de manter um diário para documentar cada tratamento recebido no domicílio e de o levar em cada visita. A informação recolhida deve incluir:

Data e hora do tratamento

Número do lote e dose recebida

Indicação para o tratamento (crise aguda ou profilaxia)

Resposta ao tratamento

Quaisquer reações adversas

Um folheto fornecendo as informações detalhadas sobre os elementos essenciais da formação deve ser guardado no domicílio para futura consulta.

- **Obrigação de concretizar as medidas de p s-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Deve ser estabelecido um registo após comercialização com o objetivo de obter informação adicional sobre a segurança e a utilização de Cinryze na UE. As outras informações a serem recolhidas, incluem dados sobre a exposição ao medicamento, reações adversas medicamentosas, frequência das crises, dados da segurança a longo prazo, utilização em doentes grávidas com a evolução das gravidezes, assim como a utilização na população pediátrica. Deve prestar-se especial atenção � monitorização de casos de crises graves e laríngeas assim como de casos em que o tratamento foi iniciado mais de 4 horas após o início da crise; deverão ser comunicados os pormenores sobre a dose administrada, hora da administração, resultados da segurança e eficácia. Os dados recolhidos neste registo devem ser notificados ao CHMP na altura das apresentações dos RPS.	Ciclo de RPS

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cinryze 500 UI pó e solvente para solução injetável
Inibidor da esterase C1 humana

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Após reconstituição, um frasco para injetáveis contém 500 UI de inibidor da esterase C1 humana por 5 ml correspondendo a uma concentração de 100 UI/ml. Dois frascos para injetáveis de Cinryze reconstituído são combinados para dar uma dose única.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Frasco para injetáveis de pó: cloreto de sódio, sacarose, citrato de sódio, L-valina, L-alanina, L-treonina

Frasco para injetáveis de solvente: água para preparações injetáveis

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó e solvente para solução injetável

2 frascos para injetáveis de pó
2 frascos para injetáveis de solvente
2 dispositivos de transferência com filtro
2 seringas descartáveis de 10 ml
2 conjuntos para punção venosa
2 tapetes de proteção

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/688/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cinryze

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE CINRYZE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Cinryze 500 UI pó para solução injetável
Inibidor da esterase C1 humana
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

500 UI

6. OUTRAS

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

ROTULAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS DE SOLVENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Solvente de Cinryze
Água para preparações injetáveis

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

5 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cinryze 500 UI pó e solvente para solução injetável Inibidor da esterase C1 humana

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cinryze e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Cinryze
3. Como tomar Cinryze
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Cinryze
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cinryze e para que é utilizado

Cinryze contém a proteína humana chamada “inibidor da esterase C1” como componente ativo.

O inibidor da esterase C1 é uma proteína de ocorrência natural, que está normalmente presente no sangue. Se tem uma quantidade baixa de inibidor da esterase C1 no seu sangue ou se o seu inibidor da esterase C1 não estiver a funcionar de maneira adequada, poderá ter crises de inchaço (chamado angioedema). Os sintomas podem incluir dores de estômago e inchaço:

- das mãos e pés
- da face, pálpebras, lábios ou língua
- da laringe, que pode fazer com que tenha dificuldade em respirar
- dos órgãos genitais

Em adultos e crianças, Cinryze pode aumentar a quantidade de inibidor da esterase C1 no sangue e impedir (ou antes de serem submetidos a procedimentos médicos ou dentários) que estas crises de inchaço ocorram ou parar as crises de inchaço se estas já tiverem começado.

Em adultos, adolescentes e crianças (com 6 anos de idade ou mais), Cinryze pode aumentar a quantidade de inibidor da esterase C1 no sangue e impedir por rotina que estas crises de inchaço ocorram.

2. O que precisa de saber antes de tomar Cinryze

Não tome Cinryze

- se tem alergia ao inibidor da esterase C1 humana ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). É importante que informe o seu médico se pensa que já teve antes uma reação alérgica a qualquer dos componentes de Cinryze.

Advertências e precauções

- Antes de iniciar o tratamento com Cinryze é importante que informe o seu médico se tem ou já teve problemas de coagulação do sangue (acontecimentos trombóticos). Neste caso será cuidadosamente vigiado.
- Se começar a ter erupções na pele, opressão no peito, pieira ou batimentos acelerados do coração ao tomar Cinryze, informe **imediatamente** o seu médico (ver secção 4).
- Quando os medicamentos são preparados a partir de sangue ou plasma humanos, são tomadas medidas específicas para evitar a transmissão de infeções aos doentes. Estas medidas incluem a escolha cuidadosa dos dadores de sangue e plasma para garantir que são excluídos aqueles que estão em risco de serem portadores de infeções e testes de cada doação e das combinações de plasmas para se detetarem sinais de vírus/infeções. Os fabricantes destes produtos também incluem passos no processamento do sangue ou do plasma que podem inativar ou retirar os vírus. Apesar destas medidas, não se pode excluir totalmente a possibilidade de transmissão de infeção quando são administrados medicamentos preparados a partir de sangue ou plasma humanos. Isto também se aplica a vírus desconhecidos ou emergentes ou a outros tipos de infeções.
- As medidas tomadas são consideradas eficazes para vírus com invólucro tais como o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e os vírus da hepatite B e da hepatite C e para os vírus sem invólucro da hepatite A e o parvovírus B19.
- O seu médico pode recomendar-lhe que pense em ser vacinado contra a hepatite A e hepatite B, se receber produtos à base do inibidor da esterase C1 humana que tenham sido obtidos de plasma humano de forma regular ou repetidamente.
- De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara pelo seu médico ou enfermeiro.

Crianças

A utilização de Cinryze não é indicada em crianças com menos de 6 anos de idade na prevenção de rotina de crises de angioedema.

Outros medicamentos e Cinryze

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez e aleitamento

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar Cinryze. Existe informação limitada sobre a segurança da utilização de Cinryze durante a gravidez e a amamentação. O seu médico discutirá consigo os riscos e benefícios de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Cinryze sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

Cinryze contém sódio

Este medicamento contém 11,5 mg de sódio (componente principal do sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco. Isto é equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como tomar Cinryze

O seu tratamento será iniciado e gerido sob a supervisão de um médico com experiência nos cuidados de doentes com angioedema hereditário (AEH).

Um médico ou enfermeiro pode preparar e administrar-lhe a injeção de Cinryze. Se o seu médico decidir que pode fazer a autoadministração, o seu médico ou enfermeiro irá ensinar-lhe ou a um familiar seu a preparar e injetar Cinryze. O seu médico irá rever regularmente o processo de preparação e de administração consigo ou com um familiar ou cuidador.

A dose recomendada de Cinryze para adultos, adolescentes, crianças, idosos ou doentes com problemas de rins ou fígado é a seguinte:

Utilização em adultos e adolescentes (12 anos de idade ou mais)

Tratamento de crises de inchaço

- Deve ser injetada uma dose de 1000 UI (dois frascos para injetáveis) de Cinryze ao primeiro sinal de uma crise de inchaço.
- Pode administrar-se uma segunda injeção de 1000 UI se os seus sintomas não melhorarem após 60 minutos.
- Se estiver a ter uma crise grave, especialmente um inchaço na zona das cordas vocais (laringe), ou no caso de um atraso no início do tratamento, pode ser administrada uma segunda dose de 1000 UI antes de terem decorrido 60 minutos após a primeira dose, dependendo da sua resposta clínica.
- Cinryze deve ser injetado por via intravenosa (na veia).

Prevenção de rotina de crises de inchaço

- Deve ser injetada uma dose de 1000 UI (dois frascos para injetáveis) de Cinryze em intervalos de 3 ou 4 dias para a prevenção de rotina de crises de inchaço.
- O intervalo entre a administração das doses pode ser ajustado pelo seu médico dependendo da sua resposta a Cinryze.
- Cinryze deve ser injetado por via intravenosa (na veia).

Prevenção de crises de inchaço antes de uma intervenção cirúrgica

- Deve ser injetada uma dose de 1000 UI (dois frascos para injetáveis) de Cinryze até 24 horas antes de uma intervenção médica, dentária ou cirúrgica.
- Cinryze deve ser injetado por via intravenosa (na veia).

Utilização em crianças

Tratamento de crises de angioedema	Prevenção pré-intervenção de crises de angioedema	Prevenção de rotina de crises de angioedema
<p><u>2 a 11 anos, >25 kg:</u> Uma dose de 1000 UI (dois frascos para injetáveis) de Cinryze ao primeiro sinal de início de uma crise aguda.</p> <p>Uma segunda dose de 1000 UI pode ser administrada, se o doente não tiver respondido adequadamente após 60 minutos.</p> <p><u>2 a 11 anos, 10-25 kg:</u> Uma dose de 500 UI (um frasco para injetáveis) de Cinryze ao primeiro sinal de início de uma crise aguda.</p> <p>Uma segunda dose de 500 UI pode ser administrada, se o doente não tiver respondido adequadamente após 60 minutos.</p>	<p><u>2 a 11 anos, >25 kg:</u> Uma dose de 1000 UI (dois frascos para injetáveis) Cinryze no período de 24 horas antes de uma intervenção médica, dentária ou cirúrgica.</p> <p><u>2 a 11 anos, 10-25 kg:</u> Uma dose de 500 UI (um frasco para injetáveis) de Cinryze no período de 24 horas antes de uma intervenção médica, dentária ou cirúrgica.</p>	<p><u>6 a 11 anos:</u> Uma dose de 500 UI (um frasco para injetáveis) de Cinryze em intervalos de 3 ou 4 dias é a dose inicial recomendada para a prevenção de rotina de crises de inchaço.</p> <p>O intervalo entre a administração das doses pode ser ajustado pelo seu médico dependendo da sua resposta a Cinryze.</p>

Reconstituição e modo de administração

Cinryze é geralmente administrado numa veia (por via intravenosa) pelo seu médico ou enfermeiro. Também pode administrar a si próprio Cinryze por injeção, ou o seu prestador de cuidados pode administrar-lhe a injeção, mas apenas depois de receberem a formação adequada. Se injetar Cinryze a si próprio, utilize sempre o medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Se o seu médico decidir que pode ser submetido a este tratamento em casa, ele dar-lhe-á as instruções detalhadas. Terá de manter um diário a fim de documentar cada tratamento recebido em casa e terá de o levar consigo em cada visita que fizer ao seu médico. Será feita uma revisão da sua técnica de injeção, ou da técnica de injeção do seu prestador de cuidados, para garantir a continuação de um tratamento adequado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

Isto pode incluir reações de tipo alérgico.

Informe **imediatamente** o seu médico se tiver qualquer um dos seguintes sintomas após tomar este medicamento. Embora sejam raros, os sintomas podem ser graves.

Pieira súbita, dificuldade em respirar, inchaço das pálpebras, face ou lábios, erupção na pele ou comichão (afetando, especialmente, todo o corpo).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (pode afetar mais de 1 em cada 10 pessoas): dor de cabeça, náuseas.

Efeitos indesejáveis frequentes (pode afetar até 1 em cada 10 pessoas): hipersensibilidade, tonturas, vômitos, erupção cutânea, comichão ou vermelhidão, dor ou erupção cutânea no local de injeção e febre.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas): nível elevado de açúcar no sangue, coágulos de sangue, veias dolorosas, afrontamentos, tosse, dor de estômago, diarreia, descamação da pele, inchaço e dor nas articulações, dores nos músculos e desconforto no peito.

É de se esperar que os efeitos indesejáveis em crianças e adolescentes sejam semelhantes aos dos adultos.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cinryze

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e nos frascos para injetáveis após VAL. Conservar a temperatura inferior a 25°C. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Uma vez reconstituída, a solução de Cinryze deve ser imediatamente utilizada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cinryze

A substância ativa é o inibidor da esterase C1 humana produzido a partir do plasma de dadores humanos. Cada frasco para injetáveis de pó contém 500 UI de inibidor da esterase C1 humana. Após reconstituição, um frasco para injetáveis contém 500 UI de inibidor da esterase C1 humana por 5 ml, correspondendo a uma concentração de 100 UI/ml. Dois frascos de Cinryze reconstituído contêm 1000 UI de inibidor da esterase C1 humana por 10 ml, correspondendo a uma concentração de 100 UI/ml.

O teor em proteínas totais da solução reconstituída é de 15 ± 5 mg/ml.

Uma Unidade Internacional é equivalente à quantidade de inibidor da esterase C1 presente em 1 ml de plasma humano normal.

Os outros componentes são cloreto de sódio, sacarose, citrato de sódio, L-valina, L-alanina, L-treonina (ver secção 2).

Solvente: água para preparações injetáveis

Qual o aspeto de Cinryze e conteúdo da embalagem

Pó e solvente para solução injetável.

Cinryze é um pó branco acondicionado num frasco para injetáveis.

Após ter sido dissolvido na água para preparações injetáveis, a solução é límpida e incolor a ligeiramente azul.

Cada embalagem contém:

2 frascos para injetáveis de Cinryze 500 UI pó para solução injetável

2 frascos para injetáveis de água para preparações injetáveis (cada com 5 ml)

2 dispositivos de transferência com filtro

2 seringas descartáveis de 10 ml

2 conjuntos para punção venosa

2 tapetes de proteção

Utilize apenas uma seringa sem silicone (fornecida na embalagem) para administração do medicamento.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

Fabricante

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Áustria

Shire International Licensing B.V.
Mercuriusplein 11
2132 HA Hoofddorp
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Reconstituição e administração de Cinryze

A reconstituição, administração do medicamento e manuseamento do conjunto de administração e das agulhas devem ser efetuados com precaução.

Utilize o dispositivo de transferência com filtro fornecido com Cinryze ou uma agulha de duas pontas, comercialmente disponível.

Utilize apenas uma seringa sem silicone (fornecida na embalagem) para administração do medicamento.

Preparação e manuseamento

Cinryze destina-se a administração intravenosa (na veia) após reconstituição com água para preparações injetáveis.

O frasco para injetáveis de Cinryze é apenas para utilização única.

Reconstituição

Para uma dose de 500 UI: é necessário 1 frasco para injetáveis de pó, 1 frasco para injetáveis de solvente, 1 dispositivo de transferência com filtro, 1 seringa descartável de 10 ml, 1 conjunto para punção venosa e 1 tapete de proteção. Conserve o restante frasco para injetáveis e equipamentos de administração para a dose seguinte.

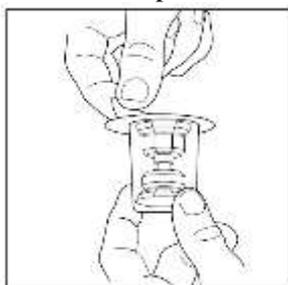
Para uma dose de 1000 UI: são necessários 2 frascos para injetáveis de pó, 2 frascos para injetáveis de solvente, 2 dispositivos de transferência com filtro, 1 seringa descartável de 10 ml, 1 conjunto para punção venosa e 1 tapete de proteção.

Cada frasco para injetáveis de medicamento deve ser reconstituído com 5 ml de água para preparações injetáveis.

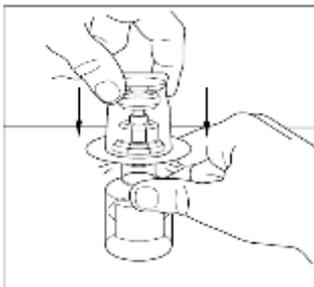
Um frasco para injetáveis de Cinryze reconstituído corresponde a uma dose de 500 UI. Por conseguinte, só reconstitua um frasco para injetáveis de Cinryze para uma dose de 500 UI.

Dois frascos para injetáveis de Cinryze reconstituído correspondem a uma dose de 1000 UI. Por conseguinte, dois frascos para injetáveis são combinados para dar uma dose de 1000 UI.

1. Trabalhe sobre o tapete fornecido e lave as mãos antes de efetuar os seguintes procedimentos.
2. Deve utilizar-se uma técnica asséptica durante o procedimento de reconstituição.
3. Certifique-se de que o frasco para injetáveis de pó e o frasco para injetáveis de solvente estão à temperatura ambiente (15°C - 25°C).
4. Retire o rótulo do frasco para injetáveis de pó puxando pela tira roxa indicada pela seta.
5. Remova as tampas de plástico dos frascos para injetáveis de pó e de solvente.
6. Limpe as rolhas com uma compressa para desinfecção e deixe-as secar antes de utilizar.
7. Remova a cobertura protetora do topo da embalagem do dispositivo de transferência. Não remova o dispositivo da embalagem.



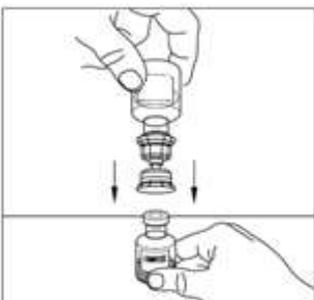
8. Nota: o dispositivo de transferência deve ser preso ao frasco para injetáveis de solvente antes de ser preso ao frasco para injetáveis de pó, para que não se perca o vácuo no interior deste frasco para injetáveis. Coloque o frasco para injetáveis de solvente numa superfície plana e introduza a extremidade azul do dispositivo de transferência no frasco para injetáveis de solvente, pressionando até o espigão penetrar através do centro da rolha do frasco e o dispositivo encaixar na posição devida. O dispositivo de transferência deve estar na vertical antes de penetrar através da rolha.



9. Remova a embalagem de plástico do dispositivo de transferência e elimine-a. Tome precauções para não tocar na extremidade exposta do dispositivo de transferência.



10. Coloque o frasco para injetáveis de pó numa superfície plana. Inverta o dispositivo de transferência e o frasco para injetáveis de solvente contendo água para preparações injetáveis e introduza a extremidade transparente do dispositivo de transferência no frasco para injetáveis de pó, pressionando até o espigão penetrar através da rolha de borracha e o dispositivo de transferência encaixar na posição devida. O dispositivo de transferência deve estar na vertical antes de penetrar através da rolha do frasco para injetáveis de pó. O vácuo existente no frasco para injetáveis de pó aspirará o solvente. Se não existir vácuo no frasco para injetáveis, não utilize o medicamento.



11. Rode cuidadosamente o frasco para injetáveis de pó até este estar completamente dissolvido. Não agite o frasco para injetáveis de pó. Certifique-se de que todo o pó está completamente dissolvido.



12. Separe o frasco para injetáveis de solvente rodando-o no sentido anti-horário. Não remova a extremidade transparente do dispositivo de transferência do frasco para injetáveis de pó.

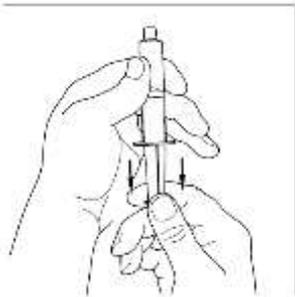


Um frasco para injetáveis de Cinryze reconstituído contém 500 UI de inibidor da esterase C1 humana em 5 ml, resultando numa concentração de 100 UI/ml. Avance para o processo de administração, se os doentes receberem uma dose de 500 UI.

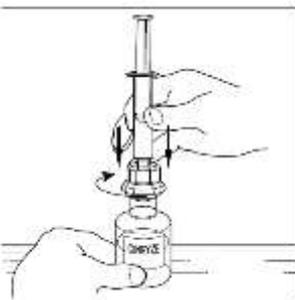
Dois frascos para injetáveis de pó de Cinryze devem ser reconstituídos para perfazer uma dose (1000 UI/10 ml). Por conseguinte, repita as instruções de 1 a 12 acima utilizando outra embalagem contendo um dispositivo de transferência para reconstituir o segundo dos dois frascos para injetáveis de pó. Não reutilize o dispositivo de transferência. Após a reconstituição dos dois frascos para injetáveis, avance para o processo de administração de uma dose de 1000 UI.

Processo de administração de uma dose de 500 UI

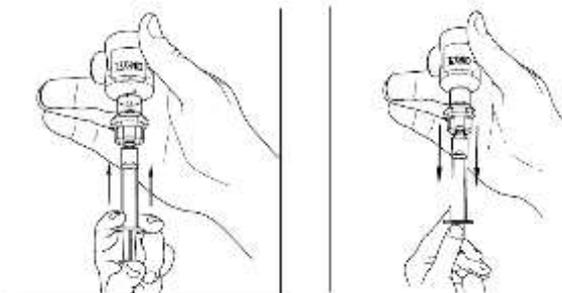
1. Deve utilizar-se uma técnica asséptica durante o procedimento de administração.
2. Após a reconstituição, as soluções de Cinryze são incolores a ligeiramente azuis e límpidas. Não utilize o medicamento se as soluções estiverem turvas ou apresentarem descoloração.
3. Utilizando uma seringa de 10 ml estéril, descartável, recue o êmbolo até introduzir aproximadamente 5 ml de ar na seringa.



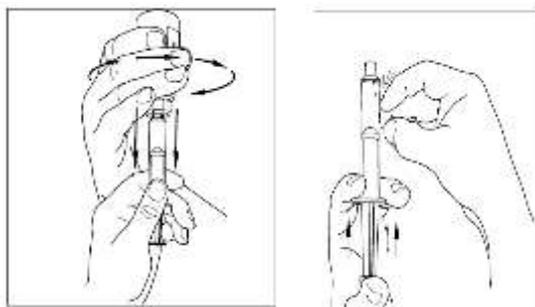
4. Prenda a seringa no topo da extremidade transparente do dispositivo de transferência rodando-a no sentido horário.



5. Inverta cuidadosamente o frasco para injetáveis e injete ar na solução e depois extraia lentamente a solução reconstituída de Cinryze para a seringa.



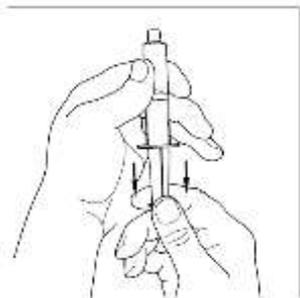
6. Retire a seringa do frasco para injetáveis rodando-a no sentido anti-horário e desprendendo-a da extremidade transparente do dispositivo de transferência.



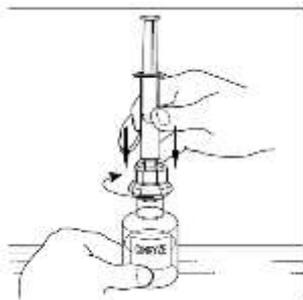
7. Inspeção a solução reconstituída de Cinryze quanto à presença de partículas antes da administração; não injete se forem observadas partículas.
8. Introduza o conjunto para punção venosa na seringa que contém a solução de Cinryze e injete por via intravenosa (na veia) no doente. Administre 500 UI (reconstituídas em 5 ml de água para preparações injetáveis) de Cinryze por injeção intravenosa (na veia) a uma taxa de 1 ml por minuto durante 5 minutos.

Processo de administração de uma dose de 1000 UI

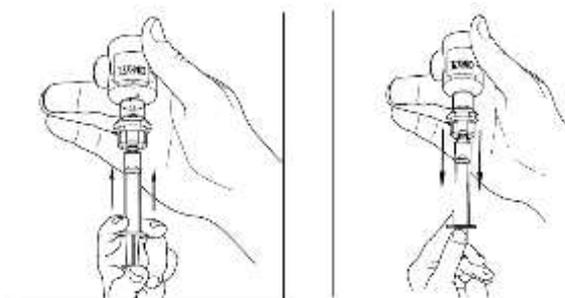
1. Deve utilizar-se uma técnica asséptica durante o procedimento de administração.
2. Após a reconstituição, as soluções de Cinryze são incolores a ligeiramente azuis e límpidas. Não utilize o medicamento se as soluções estiverem turvas ou apresentarem descoloração.
3. Utilizando uma seringa de 10 ml estéril, descartável, recue o êmbolo até introduzir aproximadamente 5 ml de ar na seringa.



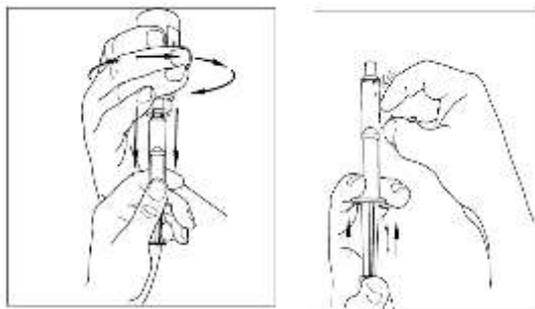
4. Prenda a seringa no topo da extremidade transparente do dispositivo de transferência rodando-a no sentido horário.



5. Inverta cuidadosamente o frasco para injetáveis e injete ar na solução e depois extraia lentamente a solução reconstituída de Cinryze para a seringa.



6. Retire a seringa do frasco para injetáveis rodando-a no sentido anti-horário e desprendendo-a da extremidade transparente do dispositivo de transferência.



7. Utilizando a mesma seringa, repita os passos 3 a 6 com um segundo frasco para injetáveis de Cinryze reconstituído para perfazer uma dose completa de 10 ml.
8. Inspeção a solução reconstituída de Cinryze quanto à presença de partículas antes da administração; não injete se forem observadas partículas.
9. Introduza o conjunto para punção venosa na seringa que contém a solução de Cinryze e injete por via intravenosa (na veia) no doente. Administre 1000 UI (reconstituídas em 10 ml de água para preparações injetáveis) de Cinryze por injeção intravenosa (na veia) a uma taxa de 1 ml por minuto durante 10 minutos.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.