

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cinryze 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon de unică folosință, cu pulbere, conține inhibitor uman de C1-esterază 500 unități internaționale (UI) fabricat din plasmă provenită de la donatori umani.

După reconstituire, un flacon conține inhibitor uman de C1-esterază 500 UI per 5 ml, corespunzând unei concentrații de 100 UI/ml. O UI este echivalentul cantității de inhibitor de C1 -esterază prezent într-un ml de plasmă umană normală.

Conținutul total de proteine al soluției reconstituite este de  $15 \pm 5$  mg/ml.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de Cinryze conține sodiu aproximativ 11,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă

Pulbere albă

Solventul este o soluție limpede, incoloră

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul și prevenția pre-procedurală a episoadelor de angioedem la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 2 ani și peste) cu angioedem ereditar (AEE).

Prevenția de rutină a episoadelor de angioedem la adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 ani și peste) cu crize severe și recurente de angioedem ereditar (AEE), care prezintă intoleranță la tratamentele orale preventive sau sunt insuficient protejați de acestea, sau la pacienți a căror stare este inadecvat controlată prin tratamente de fază acută aplicate în mod repetat.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Cinryze trebuie inițiat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul pacienților cu angioedem ereditar (AEE).

## Doze

### *Adulți*

#### Tratamentul episoadelor de angioedem

- Cinryze 1000 UI la primul semn de debut al unui episod de angioedem.
- O a doua doză de 1000 UI poate fi administrată dacă pacientul nu a răspuns adecvat după 60 de minute.
- În cazul pacienților care prezintă episoade cu manifestări laringiene, sau în cazul în care inițierea tratamentului este întârziată, cea de-a doua doză poate fi administrată mai devreme de 60 de minute.

#### Prevenția de rutină a episoadelor de angioedem

- Doza inițială recomandată pentru prevenția de rutină a episoadelor de angioedem este de 1000 UI Cinryze la interval de 3 sau 4 zile; este posibil să fie necesară ajustarea intervalului de administrare, conform răspunsului individual. Necesitatea continuă de tratament profilactic regulat cu Cinryze trebuie re-evaluată în mod regulat.

#### Prevenția pre-procedurală a episoadelor de angioedem

- 1000 UI Cinryze în decurs de 24 de ore înaintea unei proceduri medicale, stomatologice sau chirurgicale.

### *Copii și adolescenți*

#### Adolescenți

Pentru tratament, prevenția de rutină și prevenția pre-procedurală la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, doza este aceeași ca și la adulți.

#### Copii

Siguranța și eficacitatea Cinryze la copiii cu vârsta sub 2 ani nu au fost stabilite. Datele care susțin recomandările de dozare la copiii cu vârsta sub 6 ani sunt foarte limitate. Datele disponibile în prezent sunt descrise la punctele 4.8, 5.1 și 5.2.

<b>Tratamentul episoadelor de angioedem</b>	<b>Prevenția episoadelor de angioedem înaintea procedurilor</b>	<b>Prevenția de rutină a episoadelor de angioedem</b>
<u>Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, &gt;25 kg:</u> 1000 UI de Cinryze la primul semn al debutului unui episod acut.  Poate fi administrată o a doua doză de 1000 UI, dacă pacientul nu a răspuns în mod adecvat după 60 de minute.	<u>Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, &gt;25 kg:</u> 1000 UI de Cinryze în interval de 24 de ore înainte de o procedură medicală, stomatologică sau chirurgicală.	<u>Vârste cuprinse între 6 și 11 ani:</u> 500 UI de Cinryze o dată la 3 sau 4 zile este doza inițială recomandată pentru prevenția de rutină a episoadelor de angioedem. Este posibil ca intervalul de dozare și doza să trebuiască să fie ajustate în funcție de răspunsul individual.
<u>Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, 10-25 kg:</u> 500 UI de Cinryze la primul semn al debutului unui episod acut.  Poate fi administrată o a doua doză de 500 UI, dacă pacientul nu a răspuns în mod adecvat după 60 de minute.	<u>Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, 10-25 kg:</u> 500 UI de Cinryze în interval de 24 de ore înainte de o procedură medicală, stomatologică sau chirurgicală.	Necesitatea continuă a profilaxiei regulate cu Cinryze trebuie să fie evaluată periodic.

### *Pacienți vârstnici*

Nu au fost efectuate investigații speciale. Pentru tratament, prevenția de rutină și prevenția pre-procedurală la pacienții vârstnici, cu vârsta de cel puțin 65 ani, doza este aceeași ca și la adulți.

### *Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică*

Nu au fost efectuate investigații speciale. Pentru tratament, prevenția de rutină și prevenția pre-procedurală la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică, doza este aceeași ca și la adulți.

### Mod de administrare

Numai pentru administrare intravenoasă.

Medicamentul reconstituit trebuie administrat prin injecție intravenoasă cu o viteză de 1 ml pe minut. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

### Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

### Evenimente trombotice

Au fost raportate evenimente trombotice la nou-născuți și sugari cărora li s-au efectuat proceduri de by-pass cardiac în timpul administrării unor doze mari, care depășeau dozele recomandate (până la 500 unități<sup>(\*)</sup>/kg) dintr-un alt medicament care conține inhibitor de C1-esterază, în scopul prevenirii sindromului de hiperpermeabilitate capilară. Pe baza datelor obținute în cadrul unui studiu la animale, există un prag al potențialului trombogen, la doze mai mari de 200 unități<sup>(\*)</sup>/kg. Pacienții cu factori de risc cunoscuți pentru evenimente trombotice (incluzându-i pe cei cu catetere permanente) trebuie monitorizați strict.

*(\*) [Valorile atribuite istoric ale concentrației se bazează pe o referință internă, conform căreia 1 unitate (U) este egală cu cantitatea medie de inhibitor de C1-esterază prezent într-un ml de plasmă umană normală.] A fost implementat acum un standard de referință internațional (UI), conform căruia o UI este definită, de asemenea, drept cantitatea de inhibitor de C1-esterază prezent într-un ml de plasmă umană normală.*

### Agenti patogeni transmisibili

Măsurile standard de prevenire a infecțiilor apărute prin utilizarea medicamentelor preparate din sânge sau plasmă de proveniență umană includ selectarea donatorilor, screeningul fiecărei donări și al rezervelor de plasmă pentru detectarea markerilor specifici de infecție, precum și includerea în procesul de fabricație a unor etape eficiente de inactivare/eliminare a virusurilor. În ciuda tuturor acestor măsuri, atunci când sunt administrate medicamente preparate din sânge sau plasmă de proveniență umană, posibilitatea transmiterii de agenți infecțioși nu poate fi complet exclusă. Acest lucru este valabil, de asemenea, în cazul virusurilor necunoscute și celor nou-apărute precum și al altor germeni patogeni.

Măsurile adoptate sunt considerate eficiente împotriva virusurilor încapsulate cum sunt HIV, VHB și VHC, dar și a virusurilor neîncapsulate VHA și a parvovirusului B19.

Trebuie luată în considerare vaccinarea adecvată (împotriva hepatitei A și B) în cazul pacienților la care se administrează în mod regulat/repetat tratament cu un medicament inhibitor de C1-esterază, derivat din plasmă umană.

### Hipersensibilizare

Similar oricărui medicament de origine biologică, pot apărea reacții de hipersensibilizare. Reacțiile de hipersensibilizare se pot manifesta prin simptome similare cu cele ale episoadelor de angioedem. Pacienții trebuie să fie informați asupra semnelor precoce ale reacțiilor de hipersensibilizare, incluzând papule, urticarie generalizată, senzație de constricție toracică, wheezing, hipotensiune arterială și anafilaxie. Dacă apar aceste simptome după administrare, pacienții trebuie să își alerteze medicul. În cazul apariției reacțiilor anafilactice sau a șocului anafilactic, trebuie administrat tratament medical de urgență.

### Tratamentul la domiciliu și auto-administrarea

Există date limitate referitoare la utilizarea acestui medicament la domiciliu sau prin auto-administrare. Riscurile potențiale asociate tratamentului la domiciliu sunt legate de administrare în sine, precum și de abordarea terapeutică a reacțiilor adverse, în special hipersensibilizarea. Decizia de utilizare a tratamentului la domiciliu pentru un anumit pacient trebuie luată de către medicul curant, care trebuie să se asigure că este oferit instructajul adecvat și să verifice, la intervale regulate, modul de administrare a tratamentului.

### Copii și adolescenți

Au fost raportate reacții trombotice la nou-născuți și sugari cărora li s-au efectuat proceduri de bypass cardiac în timpul administrării unor doze mari, care depășeau dozele recomandate (până la 500 unități(\*)/kg) dintr-un alt medicament care conține inhibitor de C1-esterază, în scopul prevenirii sindromului de hiperpermeabilitate capilară.

### Sodiu

Acest medicament conține sodiu 11,5 mg pe flacon echivalent cu 0,5% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g de sodiu pentru un adult.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele obținute de la un număr limitat de sarcini expuse nu au indicat reacții adverse ale inhibitorului uman de C1-esterază asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului. Până în prezent, nu sunt disponibile alte date epidemiologice relevante. Nu au fost observate efecte ale tratamentului la nivel matern sau embriofetal în cadrul studiilor cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la șobolani, în cadrul cărora s-au administrat doze de până la 28 de ori mai mari decât doza recomandată la om (1000 UI), luându-se în considerare greutatea corporală medie la adult de 70 kg. Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Prin urmare, administrarea Cinryze la gravide trebuie să se facă numai dacă există o indicație clară în acest sens.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă inhibitorul uman de C1-esterază se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Cinryze, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

## Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii de fertilitate, de dezvoltare embrionară precoce și postnatală, sau de carcinogenitate (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pe baza datelor clinice disponibile în prezent, Cinryze are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse foarte frecvente observate după administrarea perfuziei Cinryze în studiile clinice au fost reprezentate de cefalee și amețeli.

#### Rezumatul tabelar al reacțiilor adverse

Frecvențele reacțiilor adverse au fost estimate pe baza a 2 studii-pivot controlate cu placebo și a 2 studii desfășurate în regim deschis la 251 de subiecți unici. Numai frecvențele bazate pe numărul raportărilor din studiile clinice sunt utilizate pentru a stabili categoria de frecvență.

Reacțiile adverse la tratamentul cu Cinryze sunt clasificate în Tabelul 1 în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe, precum și de frecvența absolută. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele de apariție sunt definite ca foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 1. Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice și în raportările de după punerea pe piață**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse la medicament</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	Frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Hiperglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeli
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă, flebită, senzație de arsură la nivel venos, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Tuse

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse la medicament</b>
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață
	Frecvente	Vărsături
	Mai puțin frecvente	Diaree, durere abdominală
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, eritem, prurit
	Mai puțin frecvente	Dermatită de contact
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Umflare a articulațiilor, artralgie, mialgie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii/eritem la nivelul locului de injectare, durere la nivelul locului de perfuzare, febră
	Mai puțin frecvente	Disconfort la nivel toracic

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

În cadrul raportărilor de tromboză venoasă, cel mai frecvent factor de risc pre-existent a fost prezența unui cateter permanent.

Reacțiile locale apărute la locul de injectare au fost mai puțin frecvente. În cadrul studiilor clinice, reacțiile locale (descrise prin durere, echimoze sau erupții cutanate tranzitorii la nivelul locului de injectare/de introducere a cateterului, senzație de arsură la nivel venos sau flebită) au apărut în asociere cu aproximativ 0,2% dintre perfuzii.

#### Copii și adolescenți

În cadrul studiilor clinice, 61 de subiecți unici copii sau adolescenți, au fost înrolați și expuși la peste 2500 de perfuzii cu Cinryze (2-5 ani, n=3; 6-11 ani, n=32; 12-17 ani, n=26). La acești copii și adolescenți, singurele reacții adverse constatate în cazul administrării Cinryze au inclus cefalee, greață, febră, și eritem la nivelul locului de administrare a perfuziei. Niciuna din aceste reacții adverse nu a fost severă și nu a dus la întreruperea administrării medicamentului. În general, siguranța și tolerabilitatea Cinryze sunt similare la copii, adolescenți și adulți.

Pentru siguranța referitoare la agenții patogeni transmisibili, vezi pct. 4.4.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în tratamentul angioedemului ereditar, inhibitor de C1-esterază, derivat din plasmă, codul ATC: B06AC01.

#### Mecanism de acțiune

Inhibitorul de C1-esterază este un membru al superfamiliei de proteine cu proprietăți de inhibare a serin-proteazei, denumite și serpine. Principala funcție a serpinelor este aceea de a regla activitatea serin-proteazelor. Inhibitorul de C1-esterază este o glicoproteină cu catenă unică prezentă în plasmă care, la stadiul de maturitate, constă din 478 de aminoacizi, având o greutate moleculară aparentă de 105 kD.

Inhibitorul de C1-esterază inhibă sistemul complement prin legarea de C1r și C1s, două dintre subunitățile enzimice active ale primei componente a sistemului complement (C1) pe calea clasică, precum și de serin-proteazele asociate lectinei, cu legare pe manoză, pe calea lectinei. Substratul principal al enzimei C1 activate este C4; lipsa de inhibare a C1 duce la scăderea concentrațiilor plasmatice ale C4. C1 este cel mai important inhibitor al activării de contact și reglează sistemul de contact și calea intrinsecă de coagulare prin legarea de kaliceină și factorul XIIa, pe care le inactivează. Întrucât aceste căi fac parte din cascadele de amplificare enzimatică, în lipsa inhibitorului de C1-esterază, activarea spontană sau indusă de un factor declanșator a acestor căi poate duce la activare neinhibată și tumefiere.

#### Efecte farmacodinamice

În cadrul studiilor clinice, administrarea intravenoasă a Cinryze a dus la o creștere semnificativă a concentrațiilor sistemice de inhibitor al C1-esterază antigenic și funcțional în decurs de 1 oră de la administrare. Administrarea inhibitorului de C1-esterază crește concentrațiile plasmatice ale inhibitorului de C1-esterază și restaurează temporar reglarea naturală a sistemelor de contact, complement și fibrinolitic, controlând astfel tumefierea sau tendința la tumefiere.

Concentrațiile plasmatice scăzute de C4 se corelează adeseori cu episoadele de AEE. Tratamentul cu Cinryze a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice de C4 după 12 ore. A existat o diferență statistic semnificativă ( $p = 0,0017$ ) în ceea ce privește modificările valorilor medii ale concentrațiilor plasmatice comparativ cu cele de la momentul inițial, între grupurile de studiu, după 12 ore, demonstrând faptul că tratamentul cu Cinryze se asociază cu o creștere a activității C4 (Cinryze + 2,9 mg/dl comparativ cu placebo + 0,1 mg/dl).

#### Eficacitate și siguranță clinică

Datele din două studii randomizate, desfășurate în regim dublu-orb, controlate față de placebo (LEVP 2005-1/A și LEVP 2005-1/B), datele provenite de la două studii desfășurate în regim deschis (LEVP 2006-1 și LEVP 2006-4) și 2 studii clinice pediatrie (0624-203 și 0624-301) au demonstrat eficacitatea Cinryze în tratamentul și prevenirea episoadelor de angioedem la subiecții cu AEE.

#### *Utilizarea Cinryze pentru tratamentul episoadelor de AEE*

Studiul LEVP 2005-1/A a utilizat un design randomizat, dublu-orb, controlat față de placebo, pe grupuri paralele de studiu; au fost randomizați 71 de subiecți cu episoade acute de AEE (36 în grupul de tratament cu Cinryze, 35 în grupul la care s-a administrat placebo). Studiul a demonstrat faptul că administrarea Cinryze în decurs de 4 ore de la instalarea episoadelor de AEE a dus la o scădere de mai mult de 2 ori a timpului până la debutul ameliorării neechivoce a simptomelor definitorii ale atacului de AEE, comparativ cu placebo (valoare mediană 2 ore pentru Cinryze comparativ cu > 4 ore pentru placebo,  $p=0,048$ ). De asemenea, tratamentul cu Cinryze a dus la o scădere de mai mult de 2 ori a timpului până la remisia completă a episodului de AEE, comparativ cu placebo (valoare mediană



12,3 ore comparativ cu 31,6 ore,  $p=0,001$ ). Procentul subiecților care au prezentat debutul ameliorării neechivoce a simptomelor definitorii în decurs de 4 ore după administrare a fost de 60% pentru Cinryze și 42% pentru placebo ( $p=0,062$ ). Dintre cei 15 subiecți tratați cu Cinryze în regim deschis pentru episod de AEE cu manifestări la nivel laringian, niciunul nu a avut nevoie de intubare.

În cadrul studiului LEVP 2006-1, desfășurat în regim deschis, 101 subiecți au fost tratați pentru un total de 609 episoade de AEE (valoare mediană 3 episoade per subiect; interval 1-57). În decurs de 4 ore de la administrarea Cinryze, în 87% dintre episoade s-a obținut ameliorarea neechivocă a simptomelor definitorii. În 95% dintre episoade, a fost observată ameliorarea clinică și/sau subiecții au fost externați în decurs de 4 ore. Pentru subiecții care au prezentat  $>1$  episod, proporția episoadelor pentru care s-a obținut răspunsul terapeutic în decurs de 4 ore după administrarea Cinryze și timpul până la apariția răspunsului au fost comparabile, indiferent de numărul de episoade tratate. Dintre cele 84 de cazuri separate de episoade de AEE cu manifestări la nivel laringian, niciunul nu a avut nevoie de intubare în urma tratamentului cu Cinryze.

#### *Utilizarea Cinryze pentru prevenția de rutină a episoadelor de AEE*

Studiul LEVP 2005-1/B a utilizat un design randomizat, dubu-orb, de tip încrucișat, controlat față de placebo; 22 de subiecți au putut fi evaluați din punct de vedere al eficacității (randomizați și tratați în ambele perioade ale regimului de tip încrucișat). Studiul a demonstrat că profilaxia cu Cinryze a dus la o scădere de mai mult de 2 ori a numărului de episoade de AEE comparativ cu placebo (valoarea medie 6,3 episoade în grupul de tratament cu Cinryze comparativ cu 12,8 episoade în grupul la care s-a administrat placebo,  $p<0,0001$ ). De asemenea, episoadele de angioedem au fost mai puțin severe în cursul tratamentului profilactic cu Cinryze, în comparație cu administrarea placebo (scorul mediu de severitate 1,3 comparativ cu 1,9 sau o reducere de 32%,  $p=0,0008$ ) și, totodată, au avut durată mai scurtă (valoarea medie 2,1 zile comparativ cu 3,4 zile sau o reducere de 38%,  $p=0,0004$ ). Numărul total de zile în care a existat tumefiere sub tratamentul profilactic cu Cinryze a fost redus, în comparație cu placebo (valoarea medie 10,1 zile comparativ cu 29,6 zile sau o reducere de 66%,  $p<0,0001$ ). În plus, au fost necesare mai puține perfuzii cu Cinryze, administrate în regim deschis, pentru tratamentul episoadelor de AEE în grupul de tratament cu Cinryze, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo (valoarea medie 4,7 perfuzii comparativ cu 15,4 perfuzii sau o reducere de 70%,  $p<0,0001$ ).

În cadrul studiului LEVP 2006-4, efectuat în regim deschis, la 146 subiecți s-a administrat Cinryze ca tratament profilactic al AEE pe perioade cuprinse între 8 zile și aproximativ 32 de luni (valoarea mediană 8 luni). Înainte de înrolare, subiecții au raportat o frecvență mediană lunară a episoadelor de AEE de 3,0 (interval: 0,08-28,0); în cursul tratamentului profilactic cu Cinryze, această frecvență a fost de 0,21 (interval: 0-4,56) și 86% dintre subiecți au prezentat o medie  $\leq 1$  episod pe lună. Pentru subiecții la care s-a administrat tratament profilactic cu Cinryze timp de cel puțin 1 an, frecvența lunară a episoadelor per subiect a rămas semnificativ scăzută (0,34 episoade pe lună), comparativ cu frecvențele înregistrate înainte de studiu.

#### *Utilizarea Cinryze pentru prevenția pre-procedurală a episoadelor de AEE*

Tratamentul în regim deschis cu Cinryze a fost administrat în intervalul de 24 de ore înainte de efectuarea procedurii, pentru un total de 91 proceduri medicale, stomatologice sau chirurgicale, pe toată durata programului clinic (40 proceduri la copii și 51 proceduri la adulți). Pentru 98% dintre proceduri, nu au fost raportate episoade de AEE în intervalul de 72 ore după administrarea dozei de Cinryze.

#### Copii și adolescenți (grupa de vârstă 6-11 ani)

##### *Cinryze pentru tratamentul episoadelor de AEE*

Studiul LEVP 2006-1: douăzeci și doi de pacienți copii și adolescenți au fost tratați pentru 121 de episoade acute de AEE. Proporția episoadelor de AEE la care s-a obținut ameliorarea neechivocă a simptomelor definitorii în decurs de 4 ore după administrarea tratamentului cu Cinryze a fost

comparabilă la cei 22 de copii și adolescenți înrolați (interval de vârstă: 2 – 17 ani) cu cea de la adulți, ameliorarea fiind obținută la 89% și, respectiv, 86% din episoade.

Studiul 0624-203: nouă subiecți (interval de vârstă: 6 – 11 ani) au fost înrolați și li s-a administrat o doză unică de Cinryze: 3 subiecți (10 - 25 kg) au utilizat 500 de unități(\*); 3 subiecți (>25 kg) au utilizat 1000 de unități(\*), iar 3 subiecți (>25 kg) au utilizat 1500 de unități(\*). Toți cei 9 (100%) subiecți au prezentat semne certe de debut al ameliorării simptomului definitoriu în interval de 4 ore de la începerea tratamentului cu Cinryze. Mediana intervalului a fost de 0,5 ore (interval: 0,25-2,5 ore): 1,25, 0,25, și respectiv 0,5 ore în grupurile cărora li s-a administrat doza de 500 de unități(\*), 1000 de unități(\*), și 1500 de unități(\*) de Cinryze. Mediana intervalului necesar pentru eliminarea completă a atacului de AEE pentru cei 9 subiecți a fost 13,6 ore (interval: 1,6-102,3 ore).

#### *Cinryze pentru prevenția episoadelor de AEE*

LEVP 2006-4: înainte de înrolare, la 23 de copii și adolescenți (interval de vârstă: 3 – 17 ani) a fost raportată o valoare mediană lunară a frecvenței episoadelor de AEE de 3,0 (interval: 0,5-28,0). În cursul studiului, în timpul tratamentului profilactic cu Cinryze (1000 de unități(\*) o dată la 3 până la 7 zile; cu excepția unui copil de 3 ani cărui i s-au administrat 500 de unități(\*) o dată la 3 până la 7 zile), copiii din diferite subgrupe de vârstă au prezentat o frecvență mediană lunară a episoadelor de AEE de 0,4 (interval: 0 - 3,4) și 87% dintre copii au raportat  $\leq 1$  episod pe lună; aceste rezultate au fost comparabile cu cele observate la adulți.

Studiul 0624-301: șase subiecți copii și adolescenți (cu vârstele cuprinse între 6 și 11 ani) au fost înrolați și randomizați pentru a li se administra tratamentul de două ori pe săptămână, timp de 12 săptămâni, în 2 secvențe de tratament (500/1000 de unități(\*) sau 1000/500 de unități(\*) de Cinryze). Ambele doze au determinat o reducere similară a frecvenței episoadelor și au prezentat beneficii clinice în ce privește gravitatea, durata și necesitatea tratamentului acut al episoadelor.

#### Copii și adolescenți (grupa de vârstă <6 ani)

În cazul celor 3 subiecți cu vârsta mai mică de 6 ani, administrarea Cinryze (500 de unități(\*) sau 1000 de unități(\*) a fost asociată cu creșteri ale valorilor inhibitorului de C1-esterază și ale eficacității clinice în tratamentul acut și prevenția episoadelor. În general, administrarea Cinryze a fost bine tolerată.

În toate studiile, administrarea Cinryze a dus la creșteri post-perfuzie ale valorilor concentrațiilor plasmatice ale inhibitorului de C1 antigenic și funcțional, comparativ cu valorile dinainte de administrarea perfuziei, atât la copii cât și la adulți.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

A fost efectuat un studiu farmacocinetic randomizat, în regim deschis, pe grupuri paralele de studiu, cu Cinryze la subiecți cu AEE asimptomatic. Subiecților li s-a administrat fie o doză unică intravenoasă de 1000 unități(\*), fie o doză de 1000 unități(\*) urmată de o a doua doză de 1000 unități(\*), 60 de minute mai târziu. Mediile parametrilor farmacocinetici pentru inhibitorul uman de C1-esterază funcțional, derivați din datele concentrației plasmatice corectate față de valoarea de la momentul inițial, sunt prezentate în Tabelul 2.

**Tabelul 2. Mediile parametrilor farmacocinetici pentru inhibitorul de C1-esterază funcțional, în urma administrării Cinryze**

<b>Parametri</b>	<b>Doză unică (1000 unități*)</b>	<b>Doză dublă (doză de 1000 unități, urmată de o a doua doză de 1000 unități, 60 de minute mai târziu)</b>
C <sub>moment inițial</sub> (U/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C <sub>max</sub> (U/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C <sub>max</sub> corectat față de valoarea de la momentul inițial (U/ml)	0,37 ± 0,15 (n=12)	0,51 ± 0,19 (n=12)
t <sub>max</sub> (ore) [mediană (interval)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
ASC <sub>(0-t)</sub> (U*oră/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
ASC <sub>(0-t)</sub> corectată față de valoarea de la momentul inițial (U*oră/ml)	24,5 ± 19,1 (n=12)	39,1 ± 20,0 (n=12)
Clearance (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare (ore)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n= numărul de subiecți evaluați.

\*Valorile atribuite istoric ale concentrației sunt exprimate în unități (U) interne.

După administrarea intravenoasă a unei doze unice de Cinryze la subiecții cu AEE, concentrația plasmatică a inhibitorului de C1-esterază funcțional s-a dublat în decurs de 1 până la 2 ore. Concentrația plasmatică maximă (C<sub>max</sub>) și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a părut să crească de la doza unică la doza dublă, deși creșterea nu a fost proporțională cu doza. Valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru inhibitorul de C1-esterază funcțional, după administrarea Cinryze, a fost de 56 de ore în cazul administrării dozei unice și de 62 de ore în cazul administrării dozei duble.

Întrucât inhibitorul de C1-esterază este o proteină plasmatică umană endogenă, nu este supus metabolizării de către izoenzimele citocromului P450, excreției sau interacțiunilor farmacocinetice inter-medicamentoase la care sunt supuși mulți compuși cu greutate moleculară mică. Calea previzibilă de metabolizare a unei glicoproteine este prin degradarea în peptide mici și aminoacizi individuali. Astfel, nu este de așteptat ca farmacocinetica și excreția Cinryze să fie influențate de insuficiența renală sau hepatică.

#### Copii și adolescenți

Activitatea inhibitorului de C1-esterază funcțional a fost măsurată la copii în cadrul a două studii desfășurate în regim deschis (vezi pct. 5.1). Creșterile medii de la valoarea înregistrată la momentul inițial pentru activitatea inhibitorului de C1-esterază funcțional, măsurată la 1 oră după administrarea la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 2 și <18 ani, au fost cuprinse între 20% și 88% în studiul LEVP 2006-1 (tratament) și între 22% și 46% în studiul LEVP 2006-4 (prevenție), comparativ cu valori cuprinse între 21% și 66% și, respectiv, între 25% și 32% înregistrate la adulți. Două studii suplimentare au evaluat valorile plasmatice la copii (cu vârstele cuprinse între 6 și 11 ani).

În studiul 0624-203, valorile plasmatice și activitatea funcțională ale antigenului inhibitor de C1-esterază a 9 pacienți au fost obținute după o doză unică i.v. de 500 de unități(\*), 1000 de unități(\*), sau 1500 de unități(\*) de Cinryze, în funcție de greutatea corporală (vezi pct. 5.1). S-a demonstrat creșterea valorilor și a activității funcționale ale antigenului inhibitor de C1-esterază peste valorile inițiale la 1 oră și la 24 de ore după dozare.

În studiul 0624-301, valorile plasmatice și activitatea funcțională ale antigenului inhibitor de C1-esterază a 6 pacienți au fost măsurate înainte de dozare și la 1 oră după administrarea i.v. a două doze de Cinryze de concentrații diferite (500 de unități(\*) și 1000 de unități(\*) o dată la 3 sau 4 zile, timp de 12 săptămâni. Ambele doze de Cinryze au determinat valori plasmatice relevante ale antigenului inhibitor de C1-esterază și ale activității funcționale a acestuia.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea generală și toxicitatea asupra funcției de reproducere. Nu au fost efectuate studii de genotoxicitate, întrucât este improbabil ca substanța activă să interacționeze direct cu ADN-ul sau cu alt material cromozomial. Nu au fost efectuate studii de fertilitate, de dezvoltare embrionară precoce și postnatală sau de carcinogenitate, deoarece este de așteptat ca administrarea cronică la animale să fie asociată cu dezvoltarea unor anticorpi neutralizanți împotriva proteinelor umane.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Pulbere:

Clorură de sodiu  
Sucroză  
Citrat de sodiu  
L-valină  
L-alanină  
L-treonină

#### Solvent:

Apă pentru preparate injectabile

### **6.2 Incompatibilități**

Pentru administrarea medicamentului, utilizați doar o seringă din material care nu conține silicon (furnizată în ambalaj).

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

După reconstituire, medicamentul trebuie utilizat imediat. Totuși, a fost demonstrată stabilitatea fizică și chimică în perioada de utilizare timp de 3 ore, la temperatura camerei (15°C - 25°C).

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

500 UI de inhibitor uman de C1-esterază într-un flacon din sticlă incoloră (tip I), închis cu un dop din cauciuc (tip I) și un sigiliu din aluminiu cu capac din plastic, detașabil.

5 ml apă pentru preparate injectabile într-un flacon din sticlă incoloră (tip I), închis cu un dop din cauciuc (tip I) și un sigiliu din aluminiu cu capac din plastic, detașabil.

Fiecare ambalaj conține:

Două flacoane cu pulbere

Două flacoane cu solvent

2 dispozitive de transfer cu filtru, 2 seringi de unică folosință cu capacitatea de 10 ml, 2 seturi de puncție venoasă și 2 materiale împletite cu rol protector.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fiecare set conține materiale fie pentru o doză de 1000 UI, fie pentru două doze de 500 UI.

### Reconstituirea și administrarea Cinryze

Reconstituirea, administrarea medicamentului și manipularea setului de administrare și a acelor trebuie să se facă cu precauție.

Se va utiliza fie dispozitivul de transfer cu filtru furnizat împreună cu Cinryze, fie un ac cu două capete, disponibil în comerț.

### Prepararea și manipularea

Cinryze este destinat administrării intravenoase după ce este reconstituit cu apă pentru preparate injectabile.

Flaconul care conține Cinryze este de unică folosință.

### Reconstituirea

Pentru prepararea unei doze de 500 UI sunt necesare: un flacon cu pulbere, 1 flacon cu solvent, 1 dispozitiv de transfer cu filtru, 1 seringă de 10 ml de unică folosință, 1 set pentru puncție venoasă și 1 material împletit cu rol protector.

Pentru prepararea unei doze de 1000 UI sunt necesare: două flacoane cu pulbere, 2 flacoane cu solvent, 2 dispozitive de transfer cu filtru, 1 seringă de 10 ml de unică folosință, 1 set pentru puncție venoasă și 1 material împletit cu rol protector.

Fiecare flacon care conține medicamentul trebuie să fie reconstituit cu 5 ml apă pentru preparate injectabile.

Un flacon cu Cinryze soluție reconstituită corespunde unei doze de 500 UI.

Două flacoane cu Cinryze soluție reconstituită corespund unei doze de 1000 UI. Prin urmare, pentru a obține o doză de 1000 UI sunt combinate două flacoane.

1. Se lucrează pe materialul împletit furnizat iar mâinile se vor spăla înainte de a efectua procedurile de mai jos.
2. Procedura de reconstituire trebuie efectuată folosind o tehnică aseptică.
3. Se asigură faptul că flaconul cu pulbere și cel cu solvent sunt la temperatura camerei (15°C - 25°C).
4. Se scoate eticheta flaconului cu pulbere dezlipind banda mov indicată prin săgeată.
5. Se scoate capacul din plastic al flaconului cu pulbere și al celui cu solvent.

6. Se șterg dopurile, folosind un tampon pentru dezinfectare și se lasă să se usuce înainte de utilizare.
7. Se înlătură capacul de protecție din partea de sus a ambalajului dispozitivului de transfer. A nu se scoate dispozitivul din ambalaj.
8. Notă: dispozitivul de transfer trebuie atașat la flaconul cu solvent înainte de a fi atașat la flaconul cu pulbere, astfel încât să nu se piardă vacuumul din flaconul cu pulbere. Se pune flaconul cu solvent pe o suprafață plană și se introduce capătul albastru al dispozitivului de transfer în flaconul cu solvent, împingând în jos până când vârful penetrează prin centrul dopului flaconului cu solvent iar dispozitivul se așează în poziție. Dispozitivul de transfer trebuie poziționat vertical înainte de penetrarea membranei dopului.
9. Se îndepărtează ambalajul din plastic de pe dispozitivul de transfer și se elimină. Se va avea grijă să nu se atingă capătul expus al dispozitivului de transfer.
10. Se pune flaconul cu pulbere pe o suprafață plană. Se răstoarnă dispozitivul de transfer și flaconul cu solvent care conține apă pentru preparate injectabile și se introduce capătul transparent al dispozitivului de transfer în flaconul cu pulbere, împingând în jos până când vârful penetrează dopul din cauciuc și dispozitivul de transfer se așează în poziție. Dispozitivul de transfer trebuie poziționat vertical înainte de penetrarea membranei dopului flaconului cu pulbere. Vacuumul din flaconul cu pulbere va atrage solventul. Dacă nu există vacuum în flacon, nu se va utiliza medicamentul.
11. Se rotește încet flaconul cu pulbere, până la dizolvarea întregii cantități de pulbere. A nu se agita flaconul cu pulbere. Se va asigura faptul că pulberea s-a dizolvat în întregime.
12. Se deconectează flaconul cu solvent, răsucindu-l în sens invers acelor de ceasornic. A nu se scoate capătul transparent al dispozitivului de transfer din flaconul cu pulbere.

Un flacon Cinryze soluție reconstituită conține inhibitor uman de C1-esterază 500 UI în 5 ml, ceea ce înseamnă o concentrație de 100 UI/ml. Continuați cu procedura de administrare dacă pacienților li se administrează *o doză de 500 UI*.

Trebuie reconstituite două flacoane Cinryze pentru a obține o doză (1000 UI/10 ml). Prin urmare, pentru a reconstitui cel de-al doilea flacon cu pulbere, se vor parcurge din nou etapele de la 1 la 12 descrise mai sus, utilizând un nou dispozitiv de transfer aflat în ambalajul său. A nu se reutiliza dispozitivul de transfer. După reconstituirea celor două flacoane, continuați cu procedura de administrare pentru *o doză de 1000 UI*.

#### Procedura de administrare pentru o doză de 500 UI

1. Procedura de administrare trebuie efectuată folosind o tehnică aseptică.
2. După reconstituire, soluția Cinryze este incoloră până la ușor albăstruie și limpede. A nu se utiliza medicamentul dacă soluțiile prezintă turbidități sau modificări de culoare.
3. Utilizând o seringă sterilă, de unică folosință, cu capacitatea de 10 ml, se trage pistonul pentru a introduce aproximativ 5 ml de aer în seringă.
4. Se atașează seringă la vârful capătului transparent al dispozitivului de transfer, răsucind-o în sensul acelor de ceasornic.
5. Se răstoarnă ușor flaconul și se introduce aer în flaconul cu soluție, apoi se extrage încet în seringă soluția reconstituită Cinryze.
6. Se detașează seringă de la flacon răsucind-o în sens invers acelor de ceasornic, decuplând-o, totodată, de la capătul transparent al dispozitivului de transfer.
7. Înainte de administrare, soluția reconstituită de Cinryze se inspectează în vederea depistării eventualelor particule; nu o utilizați dacă observați particule.
8. Se atașează setul de puncție venoasă la seringă cu soluție Cinryze și se administrează intravenos la pacient. Se administrează Cinryze 500 UI (reconstituit în 5 ml de apă pentru preparate injectabile) prin injecție intravenoasă, cu un debit de 1 ml pe minut, în decurs de 5 minute.

## Procedura de administrare pentru o doză de 1000 UI

1. Procedura de administrare trebuie efectuată folosind o tehnică aseptică.
2. După reconstituire, soluția Cinryze este incoloră până la ușor albăstrui și limpede. A nu se utiliza medicamentul dacă soluțiile prezintă turbidități sau modificări de culoare.
3. Utilizând o seringă sterilă, de unică folosință, cu capacitatea de 10 ml, se trage pistonul pentru a introduce aproximativ 5 ml de aer în seringă.
4. Se atașează seringă la vârful capătului transparent al dispozitivului de transfer, răsucind-o în sensul acelor de ceasornic.
5. Se răstoarnă ușor flaconul și se introduce aer în flaconul cu soluție, apoi se extrage încet în seringă soluția reconstituită Cinryze.
6. Se detașează seringă de la flacon răsucind-o în sens invers acelor de ceasornic, decuplând-o, totodată, de la capătul transparent al dispozitivului de transfer.
7. Folosind aceeași seringă, se repetă etapele de la 3 la 6 cu al doilea flacon Cinryze soluție reconstituită, pentru a obține o doză completă a 10 ml.
8. Înainte de administrare, soluția reconstituită de Cinryze se inspectează în vederea depistării eventualelor particule; nu o utilizați dacă observați particule.
9. Se atașează setul de puncție venoasă la seringă cu soluție Cinryze și se administrează intravenos la pacient. Se administrează Cinryze 1000 UI (reconstituit în 10 ml de apă pentru preparate injectabile) prin injecție intravenoasă, cu un debit de 1 ml pe minut, în decurs de 10 minute.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/688/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 iunie 2011  
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 Mai 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR)  
BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI  
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE  
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



**A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantilor responsabili pentru eliberarea seriei

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Austria

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

**B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

- **Eliberarea oficială a seriei**

În conformitate cu articolul 114 din Directiva 2001/83/CE, eliberarea oficială a seriei va fi făcută de un laborator de stat sau de un laborator destinat acestui scop.

**C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

### **• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Înainte de punerea pe piață a medicamentului în fiecare Stat Membru, deținătorul autorizației de punere pe piață va ajunge la un acord cu autoritatea națională competentă cu privire la conținutul și formatul materialelor educaționale.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se va asigura că tuturor profesioniștilor în domeniul sănătății care se preconizează că urmează să prescrie Cinryze li s-a pus la dispoziție un pachet educațional.

Pachetul educațional trebuie să conțină următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului și prospectul pentru pacient pentru Cinryze
- Material educațional pentru profesioniștii în domeniul sănătății
- Material educațional pentru persoane care nu fac parte din profesioniștii în domeniul sănătății

Materialul educațional pentru profesioniștii în domeniul sănătății trebuie să includă informații asupra următoarelor elemente-cheie:

Există date limitate referitoare la utilizarea acestui medicament la domiciliu sau prin auto-administrare.

Este responsabilitatea medicului prescriptor să determine care pacienți sunt eligibili pentru administrarea la domiciliu sau pentru auto-administrarea Cinryze.

Este responsabilitatea medicului prescriptor să asigure un instructaj adecvat persoanelor care nu fac parte din personalul medical, care urmează să administreze tratamentul la domiciliu, de exemplu un membru al familiei, precum și pacientului, în caz de auto-administrare. Trebuie revizuit cu regularitate modul de administrare de către pacient / persoana care acordă îngrijire, pentru a se asigura faptul că este menținută tehnica optimă.

Instructajul asigurat trebuie să aibă în vedere următoarele elemente:

Precauții pentru păstrare

Doze și indicații de tratament

Prepararea unei doze de Cinryze (500 UI) prin reconstituirea unui flacon

Prepararea unei doze de Cinryze (1000 UI) prin reconstituirea a două flacoane

Metoda de reconstituire pentru fiecare flacon

Tehnica de injectare intravenoasă

Metoda și viteza de administrare a unei doze de Cinryze (500 UI)

Metoda și viteza de administrare a unei doze de Cinryze (1000 UI)  
Instrucțiuni în sensul de a solicita tratament de urgență profesioniștilor în domeniul sănătății în cazul eșecului de a obține un acces venos sau în caz de lipsă de eficacitate  
Instrucțiuni referitoare la abordarea terapeutică a posibilelor reacții adverse

Informații referitoare la necesitatea de a ține un jurnal în care să se consemneze fiecare tratament administrat la domiciliu și care trebuie să fie adus la fiecare vizită la medic. Informațiile colectate trebuie să includă:

Data și ora administrării tratamentului  
Numărul lotului și doza administrată  
Indicația de tratament (episod acut sau profilaxie)  
Răspunsul la tratament  
Toate reacțiile adverse

Este responsabilitatea medicului prescriptor să verifice dacă persoana care acordă asistență și care nu face parte din personalul medical a dobândit toate abilitățile necesare și dacă administrarea Cinryze la domiciliu se poate face în condiții de siguranță și eficacitate.

Existența unui registru pentru experiența ulterioară punerii pe piață, în care personalul medical va fi încurajat să înscrie pacienți

Materialul educațional pentru persoanele care nu fac parte din personalul medical trebuie să includă informații asupra următoarelor elemente-cheie:

Există date limitate referitoare la utilizarea acestui medicament la domiciliu sau prin auto-administrare.

În cazul unor pacienți, medicul prescriptor poate decide că Cinryze poate fi administrat la domiciliu de către o persoană care nu face parte din personalul medical, de exemplu un membru al familiei, sau prin auto-administrare.

Persoanele care nu fac parte din personalul medical trebuie să dobândească abilitățile necesare înainte de a administra Cinryze la domiciliu, în condiții de siguranță și eficacitate.

Medicul prescriptor respectiv va oferi instructaj referitor la următoarele elemente:

Precauții pentru păstrare  
Doze și indicații de tratament  
Prepararea unei doze de Cinryze (500 UI) prin reconstituirea unui flacon  
Prepararea unei doze de Cinryze (1000 UI) prin reconstituirea a două flacoane  
Metoda de reconstituire pentru fiecare flacon  
Tehnica de injectare intravenoasă  
Metoda și viteza de administrare a unei doze de Cinryze (500 UI)  
Metoda și viteza de administrare a unei doze de Cinryze (1000 UI)  
Instrucțiuni în sensul de a solicita tratament de urgență profesioniștilor în domeniul sănătății în cazul eșecului de a obține un acces venos sau în caz de lipsă de eficacitate  
Instrucțiuni referitoare la abordarea terapeutică a posibilelor reacții adverse  
Informații referitoare la necesitatea de a ține un jurnal în care să se consemneze fiecare tratament administrat la domiciliu și care trebuie să fie adus la fiecare vizită la medic  
Informațiile colectate trebuie să includă:  
Data și ora administrării tratamentului  
Numărul lotului și doza administrată  
Indicația de tratament (episod acut sau profilaxie)  
Răspunsul la tratament  
Toate reacțiile adverse  
O broșură conținând informații detaliate asupra elementelor-cheie ale instructajului, care trebuie păstrată la domiciliu pentru a putea fi consultată ulterior.

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
Trebuie instituit un registru dedicat experienței ulterioare punerii pe piață, cu scopul de a acumula informații suplimentare referitoare la siguranța și utilizarea Cinryze în UE. Informațiile suplimentare care urmează să fie colectate includ datele privind expunerea la medicament, reacțiile adverse la medicament, frecvența episoadelor, datele privind siguranța pe termen lung, utilizarea la pacienții gravide cu informații privind evoluția sarcinii, precum și utilizarea la copii și adolescenți. Trebuie acordată o atenție deosebită monitorizării cazurilor de episoade severe și cele cu interesare laringiană, precum și a cazurilor în care inițierea tratamentului s-a făcut la mai mult de 4 ore după apariția episodului; trebuie raportate detaliile referitoare la doza administrată, frecvența de administrare, rezultatele referitoare la siguranță și eficacitate. Datele colectate în acest registru trebuie raportate către CHMP odată cu depunerea RPAS.	Ciclu RPAS

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Cinryze 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă  
Inhibitor uman de C1-esterază

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

După reconstituire, un flacon conține inhibitor uman de C1-esterază 500 UI per 5 ml, corespunzând unei concentrații de 100 UI/ml. Pentru a obține o singură doză sunt combinate două flacoane care conțin Cinryze soluție reconstituită.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Flaconul cu pulbere: clorură de sodiu, sucroză, citrat de sodiu, L-valină, L-alanină, L-treonină  
Flaconul cu solvent: apă pentru preparate injectabile

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

**Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.**

2 flacoane cu pulbere  
2 flacoane cu solvent  
2 dispozitive de transfer cu filtru  
2 seringi de unică folosință de 10 ml  
2 seturi de puncție venoasă  
2 materiale împletite cu rol protector

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Administrare intravenoasă.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Austria

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/11/688/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE****15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Cinryze

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN



**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CINRYZE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

Cinryze 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă  
Inhibitor uman de C1-esterază  
Intravenoasă

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

500 UI

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA FLACONULUI CU SOLVENT**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Solvent pentru Cinryze  
Apă pentru preparate injectabile

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 ml

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

### **Cinryze 500 UI pulbere și solvent pentru soluție injectabilă** Inhibitor uman de C1-esterază

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Cinryze și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cinryze
3. Cum să luați Cinryze
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Cinryze
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Cinryze și pentru ce se utilizează**

Cinryze conține, ca substanță activă, o proteină umană numită „inhibitor de C1-esterază”.

Inhibitorul de C1-esterază este o proteină produsă în mod natural, care se găsește în mod normal în sânge. Dacă aveți o cantitate mică de inhibitor de C1-esterază în sânge sau dacă inhibitorul de C1-esterază din sângele dumneavoastră nu funcționează corespunzător, aceasta poate duce la episoade de umflare (denumite angioedem). Simptomele pot include dureri de stomac și umflarea:

- mâinilor și picioarelor
- feței, pleoapelor, buzelor sau limbii
- laringelui, ceea ce vă poate face să respirați cu dificultate
- organelor genitale

La adulți și copii, Cinryze poate crește cantitatea de inhibitor de C1-esterază din sânge, acționând astfel fie pentru prevenirea acestor episoade de umflare (înainte de efectuarea unor proceduri medicale sau stomatologice), fie pentru oprirea episoadelor de umflare după ce acestea au început.

La adulți, adolescenți și copii (cu vârsta de 6 ani și peste), Cinryze poate crește cantitatea de inhibitor de C1-esterază din sânge, acționând astfel pentru prevenirea de rutină a acestor episoade de umflare.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Cinryze

### Nu luați Cinryze

- dacă sunteți alergic la inhibitor uman de C1-esterază sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă credeți că ați avut vreodată o reacție alergică la oricare dintre componentele Cinryze.

### Atenționări și precauții

- Înainte de a începe tratamentul cu Cinryze, este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut probleme cu coagularea sângelui (evenimente trombotice). În acest caz, veți fi monitorizat cu atenție.
- Dacă, după ce ați luat Cinryze, începeți să aveți erupții trecătoare pe piele, senzație de apăsare în piept, respirație șuierătoare sau bătăi rapide ale inimii, trebuie să spuneți **imediat** medicului dumneavoastră. Vezi pct. 4.
- În cazul folosirii de medicamente fabricate din sânge sau plasmă de origine umană, sunt luate anumite măsuri pentru a preveni transmiterea infecțiilor la pacienți. Acestea includ selecționarea atentă a donatorilor de sânge și plasmă, pentru a se asigura faptul că sunt excluși cei care prezintă riscul de a fi purtători de infecții, precum și testarea fiecărei donări și a băncilor de plasmă pentru a detecta semnele de prezență a virusului/de infecție. De asemenea, producătorii acestor medicamente includ în procesarea sângelui sau a plasmei, etape dedicate inactivării sau eliminării virusurilor. În ciuda acestor măsuri, în cazul administrării de medicamente fabricate din sânge sau plasmă de origine umană, posibilitatea transmiterii unei infecții nu poate fi complet exclusă. Acest lucru este valabil și pentru virusuri necunoscute sau nou apărute, precum și pentru alte tipuri de infecții.
- Măsurile luate sunt considerate eficace împotriva virusurilor încapsulate cum sunt virusul imunodeficienței umane (HIV), virusurile hepatitei B și hepatitei C, precum și împotriva virusurilor neîncapsulate cum sunt virusul hepatitei A și parvovirusul B19.
- Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să luați în considerare vaccinarea împotriva hepatitei A și B, dacă utilizați în mod regulat sau repetat medicamente care conțin inhibitor uman de C1-esterază, derivate din plasmă umană.
- Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție de către asistenta dumneavoastră medicală sau de către medic.

### Copii

Cinryze nu este destinat utilizării la copiii cu vârsta sub 6 ani pentru prevenția de rutină a episoadelor de angioedem.

### Cinryze împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua Cinryze. Sunt disponibile informații limitate referitoare la siguranța utilizării Cinryze în cursul sarcinii și alăptării. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră riscurile și beneficiile pe care le implică utilizarea acestui medicament.

### Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Cinryze are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Cinryze conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu 11,5 mg (componenta principală din sarea de bucătărie/de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalent cu 0,5% din aportul zilnic maxim recomandat de sodiu pentru un adult.

### **3. Cum să luați Cinryze**

Tratamentul dumneavoastră va fi inițiat și gestionat sub supravegherea unui medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu angioedem ereditar (AEE).

Prepararea și administrarea injecției Cinryze poate fi făcută de un medic sau o asistentă. Dacă medicul dumneavoastră decide că vă puteți administra singur medicamentul, medicul sau asistenta medicală vă vor instrui, pe dumneavoastră sau pe un membru al familiei, cu privire la prepararea și administrarea injecției cu Cinryze. Medicul dumneavoastră va evalua procesul de preparare și administrare cu regularitate, împreună cu dumneavoastră sau cu un membru al familiei sau un îngrijitor.

Doza recomandată de Cinryze la adulți, adolescenți, copii, vârstnici sau pacienți cu probleme ale rinichilor sau ficatului este următoarea:

#### **Utilizarea la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani și peste)**

##### **Tratamentul episoadelor de umflare**

- O doză de 1000 UI (două flacoane) de Cinryze trebuie injectată la apariția primelor semne de episod de umflare.
- O a doua injecție de 1000 UI poate fi administrată dacă simptomele nu se ameliorează după 60 de minute.
- Dacă prezentați un episod sever, în special un episod de umflare a cutiei vocale (laringelui), sau dacă inițierea tratamentului este întârziată, cea de-a doua doză de 1000 UI poate fi administrată mai devreme de 60 de minute de la utilizarea primei doze, în funcție de răspunsul dumneavoastră clinic.
- Cinryze se administrează prin injecție intravenoasă (în venă).

##### **Prevenirea de rutină a episoadelor de umflare**

- O doză de 1000 UI (două flacoane) de Cinryze trebuie injectată la interval de 3 sau 4 zile pentru prevenția de rutină a episoadelor de umflare.
- Intervalul dintre administrarea dozelor poate fi ajustat de către medicul dumneavoastră, în funcție de răspunsul la Cinryze.
- Cinryze se administrează prin injecție intravenoasă (în venă).

##### **Prevenirea episoadelor de umflare înainte de intervenția chirurgicală**

- O doză de 1000 UI (două flacoane) de Cinryze trebuie injectată cu cel mult 24 de ore înainte de efectuarea unei intervenții medicale, stomatologice sau chirurgicale.
- Cinryze se administrează prin injecție intravenoasă (în venă).

## Utilizarea la copii

Tratamentul episoadelor de angioedem	Prevenția episoadelor de angioedem înainte procedurilor	Prevenția de rutină a episoadelor de angioedem
<p><u>Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, &gt;25 kg:</u> O doză de 1000 UI de Cinryze (două flacoane) trebuie injectată la primul semn al unui episod de umflare.</p> <p>Poate fi injectată o a doua doză de 1000 UI, dacă simptomele dvs. nu se îmbunătățesc după 60 de minute.</p>	<p><u>Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, &gt;25 kg:</u> O doză de 1000 UI de Cinryze (două flacoane) trebuie injectată în interval de maximum 24 de ore înainte de o procedură medicală, stomatologică sau chirurgicală.</p>	<p><u>Vârste cuprinse între 6 și 11 ani:</u> O doză de 500 UI de Cinryze (un flacon) trebuie injectată o dată la 3 sau 4 zile pentru prevenția de rutină a episoadelor de umflare.</p> <p>Medicul dvs. poate ajusta intervalul de dozare în funcție de răspunsul dvs. la Cinryze.</p>
<p><u>Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, 10-25 kg:</u> O doză de 500 UI de Cinryze (un flacon) trebuie injectată la primul semn al unui episod de umflare.</p> <p>Poate fi injectată o a doua doză de 500 UI, dacă simptomele dvs. nu se îmbunătățesc după 60 de minute.</p>	<p><u>Vârste cuprinse între 2 și 11 ani, 10-25 kg:</u> O doză de 500 UI de Cinryze (un flacon) trebuie injectată în interval de maximum 24 de ore înainte de o procedură medicală, stomatologică sau chirurgicală.</p>	

## Reconstituire și mod de administrare

De regulă, Cinryze este injectat într-o venă (intravenos) de către medicul dumneavoastră sau o asistentă medicală. De asemenea, este posibil faptul ca dumneavoastră sau persoana care vă acordă îngrijire să administrați tratamentul cu Cinryze, dar numai după ce primiți instructajul adecvat. Dacă vă injectați singur Cinryze, utilizați întotdeauna medicamentul așa cum v-a instruit medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur. Dacă medicul dumneavoastră decide că sunteți eligibil pentru tratamentul la domiciliu, vă va da instrucțiuni detaliate. Vi se va solicita să țineți un jurnal în care să consemnați fiecare tratament administrat la domiciliu, jurnal pe care să îl aduceți cu dumneavoastră la fiecare vizită pe care o faceți la medic. Tehnica de injectare utilizată de dumneavoastră sau de persoana care vă acordă îngrijire va fi verificată cu regularitate, pentru a se asigura faptul că aceasta se face în mod adecvat.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Acestea pot include reacții de tip alergic.

Spuneți **imediat** medicului dumneavoastră dacă aveți oricare din simptomele de mai jos, după ce luați acest medicament. Deși sunt rare, simptomele pot fi severe.

Respirație șuierătoare apărută brusc, dificultăți la respirație, umflare a pleoapelor, feței sau buzelor, erupții trecătoare pe piele sau mâncărime (în special care afectează întregul corp).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane): dureri de cap, greață.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane): hipersensibilitate, amețeli, vărsături, erupții trecătoare pe piele, mâncărime sau înroșire, erupții sau durere la nivelul locului de injectare, febră.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): concentrație mare de zahăr în sânge, cheaguri de sânge, dureri la nivelul venelor, bufeuri, tuse, durere de stomac, diaree, descumare a pielii, articulații umflate și dureroase, durere musculară și disconfort la nivelul pieptului.

Se estimează că reacțiile adverse la copii și adolescenți sunt similare cu cele la adulți.

### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în **Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## **5. Cum se păstrează Cinryze**

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacoane, după „EXP”. A se păstra la temperaturi sub 25°C. A nu se congela. A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

După reconstituire, soluția Cinryze trebuie utilizată imediat.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Cinryze**

Substanța activă este inhibitorul uman de C1-esterază, fabricat din plasmă provenită de la donatori umani. Fiecare flacon cu pulbere conține inhibitor uman de C1-esterază 500 UI. După reconstituire, un flacon conține inhibitor uman de C1-esterază 500 UI per 5 ml, corespunzând unei concentrații de 100 UI/ml. După reconstituire, două flacoane de Cinryze conțin inhibitor uman de C1-esterază 1000 UI per 10 ml, corespunzând unei concentrații de 100 UI/ml.

Conținutul total de proteine al soluției reconstituite este de  $15 \pm 5$  mg/ml.

O unitate internațională (UI) este echivalentul cantității de inhibitor de C1-esterază prezent într-un ml de plasmă umană normală.

Celelalte componente sunt clorură de sodiu, sucroză, citrat de sodiu, L-valină, L-alanină și L-treonină. (Vezi pct. 2).

Solvent: apă pentru preparate injectabile.



## Cum arată Cinryze și conținutul ambalajului

Pulbere și solvent pentru soluție injectabilă.

Cinryze este o pulbere albă conținută într-un flacon.

După dizolvarea pulberii în apă pentru preparate injectabile, soluția rezultată este limpede și incoloră până la ușor albastruie.

Fiecare ambalaj conține:

2 flacoane Cinryze 500 UI pulbere pentru soluție injectabilă

2 flacoane cu apă pentru preparate injectabile (câte 5 ml fiecare)

2 dispozitive de transfer cu filtru

2 seringi de unică folosință cu capacitatea de 10 ml

2 seturi de puncție venoasă

2 materiale împletite cu rol protector

Pentru administrarea medicamentului, utilizați doar o seringă din material care nu conține silicon (furnizată în ambalaj).

## Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Austria

### Fabricantul

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Viena  
Austria

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### **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

**Acest prospect a fost revizuit în .**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

### Reconstituirea și administrarea Cinryze

Reconstituirea, administrarea medicamentului și manipularea setului de administrare trebuie să se facă cu precauție.

Se va utiliza fie dispozitivul de transfer cu filtru furnizat împreună cu Cinryze, fie un ac cu două capete, disponibil în comerț.

Pentru administrarea medicamentului, utilizați doar o seringă din material care nu conține silicon (furnizată în ambalaj).

### Prepararea și manipularea

Cinryze este destinat administrării intravenoase (în venă) după ce este reconstituit cu apă pentru preparate injectabile.

Flaconul care conține Cinryze este de unică folosință.

### Reconstituirea

Pentru prepararea unei doze de 500 UI sunt necesare: un flacon cu pulbere, 1 flacon cu solvent, 1 dispozitiv de transfer cu filtru, 1 seringă de 10 ml de unică folosință, 1 set pentru puncție venoasă și 1 material împletit cu rol protector. Păstrați flaconul rămas și materialele necesare administrării pentru doza următoare.

Pentru prepararea unei doze de 1000 UI sunt necesare: două flacoane cu pulbere, 2 flacoane cu solvent, 2 dispozitive de transfer cu filtru, 1 seringă de 10 ml de unică folosință, 1 set pentru puncție venoasă și 1 material împletit cu rol protector.

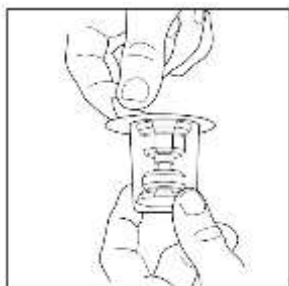
Fiecare flacon care conține medicamentul trebuie să fie reconstituit cu 5 ml apă pentru preparate injectabile.

Un flacon cu Cinryze soluție reconstituită corespunde unei doze de 500 UI. Prin urmare, pentru o doză de 500 UI veți reconstitui un flacon de Cinryze.

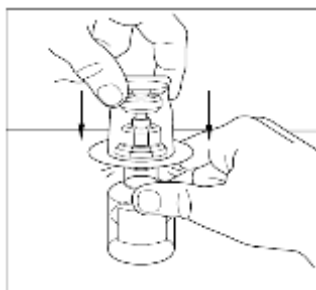
Două flacoane cu Cinryze soluție reconstituită corespund unei doze de 1000 UI. Prin urmare, pentru a obține o doză de 1000 UI sunt combinate două flacoane.

1. Se lucrează pe materialul împletit furnizat iar mâinile se vor spăla înainte de a efectua procedurile de mai jos.
2. Procedura de reconstituire trebuie efectuată folosind o tehnică aseptică.
3. Se asigură faptul că flaconul cu pulbere și cel cu solvent sunt la temperatura camerei (15°C - 25°C).
4. Se scoate eticheta flaconului cu pulbere dezlipind banda mov indicată prin săgeată.
5. Se scoate capacul din plastic al flaconului cu pulbere și al celui cu solvent.
6. Se șterg dopurile, folosind un tampon pentru dezinfectare și se lasă să se usuce înainte de utilizare.

7. Se înlătură capacul de protecție din partea de sus a ambalajului dispozitivului de transfer. A nu se scoate dispozitivul din ambalaj.



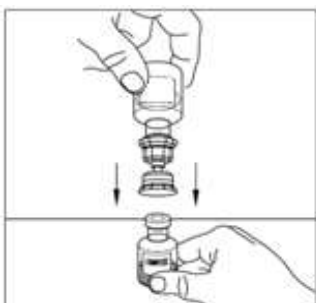
8. Notă: dispozitivul de transfer trebuie atașat la flaconul cu solvent, înainte de a fi atașat la flaconul cu pulbere, astfel încât să nu se piardă vacuumul din flaconul cu pulbere. Se pune flaconul cu solvent pe o suprafață plană și se introduce capătul albastru al dispozitivului de transfer în flaconul cu solvent, împingând în jos până când vârful penetrează prin centrul dopului flaconului cu solvent iar dispozitivul se așează în poziție. Dispozitivul de transfer trebuie poziționat vertical, înainte de penetrarea membranei dopului.



9. Se îndepărtează ambalajul din plastic de pe dispozitivul de transfer și se elimină. Se va avea grijă să nu se atingă capătul expus al dispozitivului de transfer.



10. Se pune flaconul cu pulbere pe o suprafață plană. Se răstoarnă dispozitivul de transfer și flaconul cu solvent care conține apă pentru preparate injectabile și se introduce capătul transparent al dispozitivului de transfer în flaconul cu pulbere, împingând în jos până când vârful penetrează dopul din cauciuc și dispozitivul de transfer se așează în poziție. Dispozitivul de transfer trebuie poziționat vertical înainte de penetrarea membranei dopului flaconului cu pulbere. Vacuumul din flaconul cu pulbere va atrage solventul. Dacă nu există vacuum în flacon, nu se va utiliza medicamentul.



11. Se rotește încet flaconul cu pulbere, până la dizolvarea întregii cantități de pulbere. A nu se agita flaconul cu pulbere. Se va asigura faptul că pulberea s-a dizolvat în întregime.



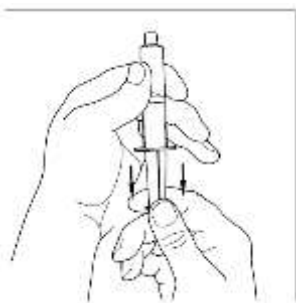
12. Se deconectează flaconul cu solvent, răsucindu-l în sens invers acelor de ceasornic. A nu se scoate capătul transparent al dispozitivului de transfer din flaconul cu pulbere. Un flacon Cinryze soluție reconstituită conține inhibitor uman de C1-esterază 500 UI în 5 ml, ceea ce înseamnă o concentrație de 100 UI/ml. Continuați cu procedura de administrare dacă pacienților li se administrează o doză de 500 UI.



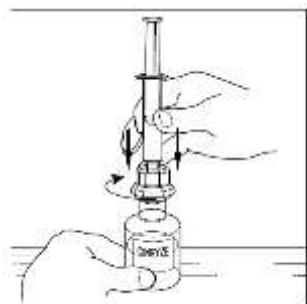
Trebuie reconstituite două flacoane Cinryze pentru a obține o doză (1000 UI/10 ml). Prin urmare, pentru a reconstitui cel de-al doilea flacon cu pulbere, se vor repeta etapele de la 1 la 12 descrise mai sus, utilizând dispozitivul de transfer suplimentar aflat în ambalajul său. A nu se reutiliza dispozitivul de transfer. După reconstituirea celor două flacoane, continuați cu procedura de administrare pentru o doză de 1000 UI.

#### *Procedura de administrare pentru o doză de 500 UI*

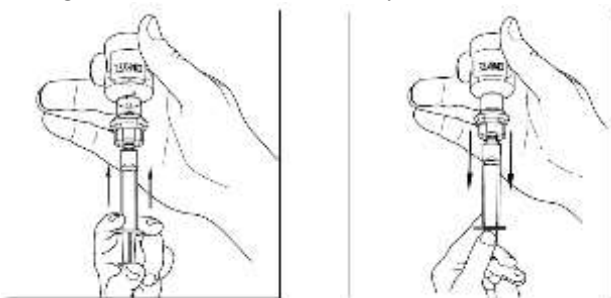
1. Procedura de administrare trebuie efectuată folosind o tehnică aseptică.
2. După reconstituire, soluția Cinryze este incoloră până la ușor albăstruie și limpede. A nu se utiliza medicamentul dacă soluțiile prezintă turbidități sau modificări de culoare.
3. Utilizând o seringă sterilă, de unică folosință, cu capacitatea de 10 ml, se trage pistonul pentru a introduce aproximativ 5 ml de aer în seringă.



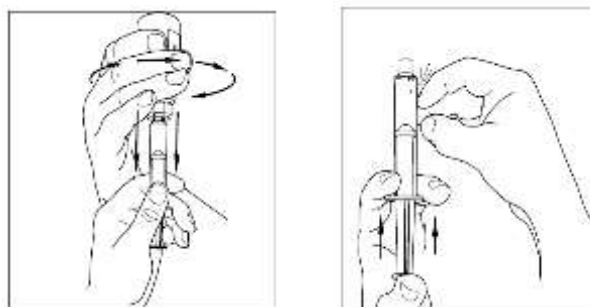
4. Se atașează seringă la vârful capătului transparent al dispozitivului de transfer, răsucind-o în sensul acelor de ceasornic.



5. Se răstoarnă ușor flaconul și se introduce aer în flaconul cu soluție, apoi se extrage încet în seringă soluția reconstituită Cinryze.



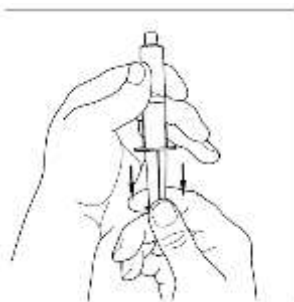
6. Se detașează seringă de la flacon răsucind-o în sens invers acelor de ceasornic, decuplând-o, totodată, de la capătul transparent al dispozitivului de transfer.



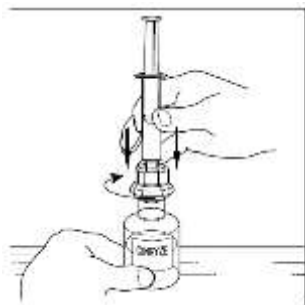
7. Înainte de administrare, soluția reconstituită de Cinryze se inspectează în vederea depistării eventualelor particule; nu o utilizați dacă observați particule.
8. Se atașează setul de puncție venoasă la seringă cu soluție Cinryze și se administrează intravenos (în venă) la pacient. Se administrează Cinryze 500 UI (reconstituit în 5 ml de apă pentru preparate injectabile) prin injecție intravenoasă, cu un debit de 1 ml pe minut, în decurs de 5 minute.

#### *Procedura de administrare pentru o doză de 1000 UI*

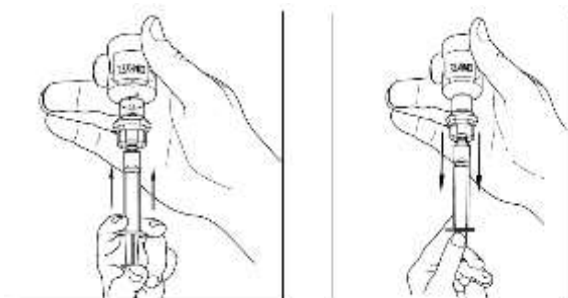
1. Procedura de administrare trebuie efectuată folosind o tehnică aseptică.
2. După reconstituire, soluția Cinryze este incoloră până la ușor albăstruie și limpede. A nu se utiliza medicamentul dacă soluțiile prezintă turbidități sau modificări de culoare.
3. Utilizând o seringă sterilă, de unică folosință, cu capacitatea de 10 ml, se trage pistonul pentru a introduce aproximativ 5 ml de aer în seringă.



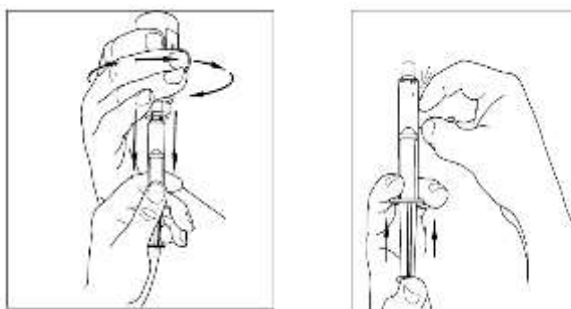
4. Se atașează seringă la vârful capătului transparent al dispozitivului de transfer, răsucind-o în sensul acelor de ceasornic.



5. Se răstoarnă ușor flaconul și se introduce aer în flaconul cu soluție, apoi se extrage încet în seringă soluția reconstituită Cinryze.



6. Se detașează seringă de la flacon răsucind-o în sens invers acelor de ceasornic, decuplând-o, totodată, de la capătul transparent al dispozitivului de transfer.



7. Folosind aceeași seringă, se repetă etapele de la 3 la 6 cu al doilea flacon Cinryze soluție reconstituită, pentru a obține o doză completă a 10 ml.
8. Înainte de administrare, soluția reconstituită de Cinryze se inspectează în vederea depistării eventualelor particule; nu o utilizați dacă observați particule.
9. Se atașează setul de puncție venoasă la seringă cu soluție Cinryze și se administrează intravenos (în venă) la pacient. Se administrează Cinryze 1000 UI (reconstituit în 10 ml de apă pentru preparate injectabile) prin injecție intravenoasă (în venă), cu un debit de 1 ml pe minut, în decurs de 10 minute.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.