

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Cinryze 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za jednokratnu uporabu sadrži 500 međunarodnih jedinica (IU) ljudskog inhibitora C1 esteraze proizvedenog iz plazme ljudskih darivatelja.

Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 500 IU ljudskog inhibitora C1 esteraze na 5 ml što odgovara koncentraciji od 100 IU/ml. Jedna međunarodna jedinica odgovara količini inhibitora C1 esteraze prisutnoj u 1 ml normalne ljudske plazme.

Ukupni sadržaj proteina u rekonstituiranoj otopini je  $15 \pm 5$  mg/ml.

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica lijeka Cinryze sadrži približno 11,5 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Bijeli prašak.

Otapalo je bistra, bezbojna otopina.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Liječenje i prevencija napadaja angioedema prije zahvata u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 2 godina i starije) s hereditarnim angioedemom (HAE).

Rutinska prevencija napadaja angioedema u odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 6 godina i starije) s teškim i ponavljajućim napadajima hereditarnog angioedema (HAE) koji ne podnose preventivno peroralno liječenje ili im ono ne pruža dovoljnu zaštitu ili u bolesnika koje se ne može primjereno zbrinuti ponavljanjem akutnog liječenja.

### 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju lijekom Cinryze treba započeti pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju bolesnika s hereditarnim angioedemom (HAE).

#### Doziranje

##### *Odrasli*

#### Liječenje napadaja angioedema

- 1000 IU lijeka Cinryze kod prvog znaka početka napadaja angioedema.
- Druga doza od 1000 IU može se primijeniti ako bolesnik nije prikladno odgovorio nakon 60 minuta.
- Za bolesnike koji imaju laringealne napadaje ili ako se kasnije započelo s liječenjem, druga se doza može dati i prije nego što je proteklo 60 minuta.

### Rutinska prevencija napadaja angioedema

- Preporučena početna doza za rutinsku prevenciju napadaja angioedema je 1000 IU lijeka Cinryze svaka 3 ili 4 dana; vremenski razmak između doza možda će trebati prilagoditi ovisno o odgovoru pojedinog bolesnika. Trajnu potrebu za redovitom profilaksom lijekom Cinryze treba redovito provjeravati.

### Prevencija napadaja angioedema prije zahvata

- 1000 IU lijeka Cinryze unutar 24 sata prije medicinskog, zubarskog ili kirurškog zahvata.

### Pedijatrijska populacija

#### Adolescenti

Za liječenje, rutinsku prevenciju i prevenciju prije zahvata kod adolescenata u dobi od 12 do 17 godina doza je ista kao i kod odraslih.

#### Djeca

Sigurnost i djelotvornost lijeka Cinryze u djece mlađe od 2 godine nisu ustanovljene. Podaci u korist preporuka o doziranju u djece mlađe od 6 godina vrlo su ograničeni. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1. i 5.2.

<b>Liječenje napadaja angioedema</b>	<b>Prevencija napadaja angioedema prije zahvata</b>	<b>Rutinska prevencija napadaja angioedema</b>
<p><u>Od 2 do 11 godina, &gt; 25 kg:</u> 1000 IU lijeka Cinryze kod prvog znaka početka napadaja angioedema.</p> <p>Druga doza od 1000 IU može se primijeniti ako bolesnik nije prikladno odgovorio nakon 60 minuta.</p>	<p><u>Od 2 do 11 godina, &gt; 25 kg:</u> 1000 IU lijeka Cinryze unutar 24 sata prije medicinskog, zubarskog ili kirurškog zahvata.</p>	<p><u>Od 6 do 11 godina:</u> Preporučena početna doza za rutinsku prevenciju napadaja angioedema je 500 IU lijeka Cinryze svaka 3 ili 4 dana. Možda će trebati prilagoditi interval doziranja i dozu ovisno o odgovoru pojedinog bolesnika. Trajnu potrebu za redovitom profilaksom lijekom Cinryze treba redovito provjeravati.</p>
<p><u>Od 2 do 11 godina, 10 – 25 kg:</u> 500 IU lijeka Cinryze kod prvog znaka početka napadaja angioedema.</p> <p>Druga doza od 500 IU može se primijeniti ako bolesnik nije prikladno odgovorio nakon 60 minuta.</p>	<p><u>Od 2 do 11 godina, 10 – 25 kg:</u> 500 IU lijeka Cinryze unutar 24 sata prije medicinskog, zubarskog ili kirurškog zahvata.</p>	

### Stariji bolesnici

Nisu provedena posebna ispitivanja. Za liječenje, rutinsku prevenciju i prevenciju prije zahvata kod starijih bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih doza je ista kao i kod odraslih.

### Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja. Za liječenje, rutinsku prevenciju i prevenciju prije zahvata kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre doza je ista kao i kod odraslih.

### Način primjene

Samo za intravensku primjenu.

Rekonstituirani lijek treba primijeniti intravenskom injekcijom brzinom od 1 ml po minuti.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

#### Trombotički događaji

Trombotički događaji zabilježeni su u novorođenčadi i dojenčadi podvrgnute postupcima ugradnje srčane prenosnice dok su primala visoke doze drugog inhibitora C1 esteraze izvan odobrene indikacije (do 500 jedinica<sup>(\*)</sup>/kg) zbog sprječavanja sindroma povećane propusnosti kapilara. Na temelju ispitivanja u životinja postoji mogući trombogeni prag pri dozama većima od 200 jedinica<sup>(\*)</sup>/kg. Bolesnike s poznatim čimbenicima rizika za trombotičke događaje (uključujući trajne katetere) treba pažljivo pratiti.

*(\*) [Prema povijesno dodijeljenim vrijednostima za jačinu, koje su bile relativne u odnosu na referentni standard ustanove, 1 jedinica (engl. Unit, U) jednaka je srednjoj vrijednosti količine inhibitora C1 esteraze prisutnog u 1 ml normalne ljudske plazme.] Sada je uveden međunarodni referentni standard (IU) u kojem je IU također definirana kao količina inhibitora C1 esteraze prisutna u 1 ml normalne ljudske plazme.*

#### Infektivni uzročnici

Standardne mjere za sprječavanje infekcija koje nastaju zbog primjene lijekova proizvedenih iz ljudske krvi ili plazme uključuju odabir darivatelja, probir krvi pojedinog darivatelja i prikupljene plazme na određene biljege infekcije i uključenje koraka za učinkovitu inaktivaciju/uklanjanje virusa tijekom proizvodnje. Usprkos tome, kad se primjenjuju lijekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme, mogućnost prenošenja infektivnih uzročnika ne može se potpuno isključiti. To se također odnosi i na nepoznate ili novonastale viruse i druge patogene.

Mjere koje se poduzimaju smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom kao što su HIV, HBV i HCV te za viruse bez ovojnice HAV i parvovirus B19.

Odgovarajuće cijepljenje (hepatitis A i B) potrebno je razmotriti u bolesnika koji redovito/ponovno primaju lijek s inhibitorom C1 esteraze iz ljudske plazme.

#### Preosjetljivost

Kao i sa svakim drugim biološkim lijekom mogu se razviti reakcije preosjetljivosti. Reakcije preosjetljivosti mogu imati simptome slične napadajima angioedema. Bolesnike treba obavijestiti o ranim znakovima reakcija preosjetljivosti koje uključuju koprivnjaču, generaliziranu urtikariju, stezanje u prsištu, piskanje u plućima, hipotenziju i anafilaksiju. Ako se ovi simptomi pojave nakon primjene, bolesnici moraju upozoriti svog liječnika. U slučaju anafilaktičkih reakcija ili šoka potrebno je primijeniti hitno medicinsko liječenje.

#### Liječenje kod kuće i samoprimjena

Postoje ograničeni podaci o primjeni ovog lijeka kod kuće i o njegovoj samoprimjeni. Mogući rizici povezani s liječenjem kod kuće odnose se kako na samu primjenu, tako i na zbrinjavanje nuspojava,

osobito preosjetljivosti. Odluku da se pojedini bolesnik liječi kod kuće treba donijeti nadležni liječnik, koji treba osigurati odgovarajuću obuku bolesnika i povremeno provjeravati tehniku primjene.

#### Pedijatrijska populacija

Trombotički događaji zabilježeni su u novorođenčadi i dojenčadi u kojih se radio postupak ugradnje srčane prenosnice dok su primali visoke doze drugog inhibitora C1 esteraze izvan odobrene indikacije (do 500 jedinica<sup>(\*)</sup>/kg) zbog sprječavanja sindroma povećane propusnosti kapilara.

#### Natrij

Ovaj lijek sadrži 11,5 mg natrija po bočici, što odgovara 0,5 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

Ljudski inhibitor C1 esteraze fiziološka je komponenta ljudske plazme. Stoga se u ljudi ne očekuju štetni učinci na plodnost, prenatalni ili postnatalni razvoj.

U reproduktivnim ispitivanjima na štakorima nisu opaženi učinci na majku ili embrije/fetuse pri razinama doza do 28 puta višima od preporučene doze u ljudi (1000 IU) na temelju prosječne tjelesne težine odrasle osobe od 70 kg.

Ograničeni podaci u izloženih trudnica dostupni su iz kliničkih ispitivanja i iskustava u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet (uključujući podatke iz dva opservacijska ispitivanja) te pokazuju da ljudski inhibitor C1 esteraze nema štetnih učinaka na trudnoću ili zdravlje fetusa/novorođenčeta (vidjeti dio 5.1).

Cinryze se smije davati trudnicama samo ako postoji jasna indikacija.

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ljudski inhibitor C1 esteraze u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Cinryze uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

#### Plodnost

Nisu provedena posebna ispitivanja učinaka na plodnost, rani embrionalni razvoj i postnatalni razvoj, kao ni ispitivanja kancerogenosti (vidjeti dio 5.3).

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Ne temelju trenutno dostupnih kliničkih podataka Cinryze malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

### Sažetak sigurnosnog profila

Vrlo česte nuspojave opažene nakon infuzije lijeka Cinryze u kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja i mučnina.

### Tablični popis nuspojava

Učestalosti nuspojava bile su procijenjene na temelju dvaju pivotalnih placebo kontroliranih i dvaju otvorenih ispitivanja provedenih u 251 jedinstvenog ispitanika. Za dodjelu kategorije učestalosti upotrebljavane su samo učestalosti koje se temelje na stopama prijave u kliničkim ispitivanjima.

Nuspojave na liječenje lijekom Cinryze klasificirane su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i apsolutnoj učestalosti u tablici 1. Unutar svake skupine po učestalosti nuspojave su prikazane slijedom prema opadajućoj ozbiljnosti. Učestalost se definira kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

**Tablica 1. Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i prijavama nakon stavljanja lijeka u promet**

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Nuspojava</b>
Poremećaji imunološkog sustava	Često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	Manje često	hiperglikemija
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	glavobolja
	Često	omaglica
Krvožilni poremećaji	Manje često	venska tromboza, flebitis, žarenje vena, navale vrućine
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Manje često	kašalj
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	mučnina
	Često	povraćanje
	Manje često	proljevanje, bol u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	osip, eritem, pruritus
	Manje često	kontaktni dermatitis
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	oticanje zglobova, artralgija, mialgija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	osip/eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu infuzije, pireksija
	Manje često	nelagoda u prsištu

### Opis odabranih nuspojava

Među prijavljenim slučajevima venske tromboze najčešći osnovni čimbenik rizika bila je prisutnost uvedenog trajnog katetera.

Lokalne reakcije na mjestu injekcije bile su manje česte. U kliničkim ispitivanjima lokalne reakcije (opisane kao bol, modrica ili osip na mjestu injekcije/katetera, žarenje vene ili flebitis) nastale su kod približno 0,2 % infuzija.

### Pedijatrijska populacija

U kliničkim ispitivanjima bilo je uključeno 61 jedinstvenih pedijatrijskih ispitanika, koji su bili izloženi preko 2500 infuzija lijeka Cinryze (2 – 5 godina, n = 3; 6 – 11 godina, n = 32; 12 – 17 godina, n = 26). Među tom su djecom jedine nuspojave uz Cinryze uključivale glavobolju, mučninu, pireksiju

i eritem na mjestu infuzije. Nijedna od ovih nuspojava nije bila teška i nijedna nije dovela do prekida primjene lijeka.

Općenito su sigurnost i podnošljivost lijeka Cinryze slične u djece, adolescenata i odraslih. Za sigurnost s obzirom na infektivne uzročnike, vidjeti dio 4.4.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

### **4.9 Predoziranje**

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi koji se primjenjuju kod hereditarnog angioedema, inhibitor C1 esteraze, dobiven iz plazme, ATK oznaka: B06AC01.

#### Mehanizam djelovanja

Inhibitor C1 esteraze pripada nadobitelji proteina inhibitora serinske proteaze ili serpina. Glavna funkcija serpina je regulacija aktivnosti serinskih proteaza. Inhibitor C1 esteraze jednolančani glikoprotein koji se nalazi u plazmi i koji se, u svom zreom obliku, sastoji od 478 aminokiselina s prividnom molekularnom težinom od 105 kD.

Inhibitor C1 esteraze inhibira sustav komplementa tako što se veže za C1r i C1s, dvije aktivne enzimske podjedinice prve komponente sustava komplementa (C1) na klasičnom putu, kao i za serinske proteaze povezane s lektinom koje vežu manozu na lektinskom putu. Primarni supstrat aktiviranog enzima C1 je C4; neinhibirani C1 dovodi do sniženja razine C4. C1 najvažniji je inhibitor kontaktne aktivacije i regulira sustav kontakta i intrinzički put koagulacije tako što se veže i inaktivira kalirein i faktor XIIa. Budući da su ovi putevi dio kaskade aktivacije enzima i amplifikacije signala, bez inhibitora C1 esteraze, spontana ili okidačem izazvana aktivacija ovih puteva može dovesti do nekontrolirane aktivacije i oticanja.

#### Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima, intravenska primjena lijeka Cinryze dovela je do značajnog povećanja sistemskih razina antigene i funkcionalne aktivnosti inhibitora C1 esteraze unutar 1 sata nakon primjene. Primjena inhibitora C1 esteraze povećava razinu aktivnosti inhibitora C1 esteraze u serumu i privremeno obnavlja prirodnu regulaciju sustava kontakta, komplementa i fibrinolize te tako kontrolira oticanje ili sklonost oticanju.

Niske razine C4 u serumu često koreliraju s napadajima hereditarnog angioedema. Liječenje lijekom Cinryze dovelo je do povišenja razine C4 nakon 12 sati. Postojala je statistički značajna ( $p = 0,0017$ ) razlika u promjeni srednjih vrijednosti od početnih između terapijskih skupina nakon 12 sati, što je pokazalo povezanost liječenja lijekom Cinryze s povećanjem aktivnosti C4 (Cinryze + 2,9 mg/dl naspram placebo + 0,1 mg/dl).

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Podaci iz dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja (LEVP 2005-1/A i LEVP 2005-1/B), podaci iz dva otvorena ispitivanja (LEVP 2006-1 i LEVP 2006-4) te 2 pedijatrijska klinička ispitivanja (0624-203 i 0624-301) pokazali su djelotvornost lijeka Cinryze u liječenju i sprječavanju napadaja angioedema u ispitanika s hereditarnim angioedemom (HAE).

Podaci iz dva opservacijska ispitivanja (SHP616-401, IOS) s ispitanicima u dobi od 8 do 83 godine odgovarali su postojećem sigurnosnom profilu i nova sigurnosna pitanja nisu ustanovljena nakon izloženosti lijeku Cinryze.

### *Cinryze u liječenju napadaja hereditarnog angioedema (HAE)*

Ispitivanje LEVP 2005-1/A bilo je ustrojeno kao randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ispitivanje na usporednim skupinama; bio je randomiziran 71 ispitanik s akutnim napadajima HAE (36 Cinryze, 35 placebo). Ispitivanje je pokazalo da je liječenje lijekom Cinryze unutar 4 sata od početka napadaja HAE više nego dvostruko skratilo vrijeme do početka vidljivog povlačenja glavnog simptoma napadaja HAE u usporedbi s placebom (medijan od 2 sata za Cinryze naspram > 4 sata za placebo,  $p = 0,048$ ). Liječenje lijekom Cinryze također je više nego dvostruko skratilo vrijeme do potpunog nestanka napadaja HAE u usporedbi s placebom (medijan od 12,3 sata naspram 31,6 sati,  $p = 0,001$ ). Postotak ispitanika u kojih je vidljivo povlačenje glavnog simptoma počelo unutar 4 sata nakon primjene doze iznosio je 60 % za Cinryze i 42 % za placebo ( $p = 0,062$ ). U 15 ispitanika otvoreno liječenih lijekom Cinryze zbog laringealnog napadaja HAE ni u jednog nije bila potrebna intubacija.

U otvorenom ispitivanju LEVP 2006-1 liječen je 101 ispitanik zbog ukupno 609 akutnih napadaja HAE (medijan od 3 napadaja po ispitaniku; raspon: 1 – 57). Unutar 4 sata nakon primjene doze lijeka Cinryze vidljivo povlačenje glavnog simptoma postiglo se u 87 % napadaja. U 95 % napadaja bilo je opaženo kliničko olakšanje i/ili su ispitanici bili otpušteni kući u roku od 4 sata. Kod ispitanika s > 1 napadajem udio napadaja koji su odgovorili u roku od 4 sata nakon primjene doze lijeka Cinryze i vrijeme do odgovora bilo je usporedivo bez obzira na broj liječenih napadaja. Intubacija nije bila potrebna niti u jednom od 84 zasebna laringealna napadaja HAE nakon liječenja lijekom Cinryze.

### *Cinryze za rutinsku prevenciju napadaja hereditarnog angioedema (HAE)*

Ispitivanje LEVP 2005-1/B bilo je ustrojeno kao randomizirano, dvostruko slijepo, placebom kontrolirano ukriženo ispitivanje; djelotvornost se mogla procijeniti u 22 ispitanika (randomizirani i liječeni u oba razdoblja ukriženog ispitivanja). Ispitivanje je pokazalo da je profilaksa lijekom Cinryze više nego dvostruko smanjila broj napadaja HAE u usporedbi s placebom (srednji broj napadaja 6,3 za Cinryze naspram 12,8 napadaja za placebo,  $p < 0,0001$ ). Napadaji angioedema bili su također manje teški tijekom profilaktičke terapije lijekom Cinryze u usporedbi s placebom (srednji broj bodova za težinu 1,3 naspram 1,9 ili smanjenje za 32 %,  $p = 0,0008$ ) i kraće su trajali (srednje trajanje 2,1 dan naspram 3,4 dana ili smanjenje za 38 %,  $p = 0,0004$ ). Bio je smanjen ukupni broj dana oticanja tijekom profilaktičke terapije lijekom Cinryze u usporedbi s placebom (srednji broj dana 10,1 naspram 29,6 dana ili smanjenje za 66 %,  $p < 0,0001$ ). Osim toga, bilo je potrebno manje otvoreno primijenjenih infuzija lijeka Cinryze za liječenje napadaja HAE tijekom terapije lijekom Cinryze u usporedbi s placebom (srednji broj infuzija 4,7 naspram 15,4 infuzija ili smanjenje za 70 %,  $p < 0,0001$ ).

U otvorenom ispitivanju LEVP 2006-4, 146 ispitanika primalo je Cinryze kao profilaksu protiv HAE u razdoblju od 8 dana do približno 32 mjeseca (medijan od 8 mjeseci). Prije uključivanja ispitanici su prijavili medijan mjesečne stope napadaja HAE od 3,0 (raspon: 0,08 – 28,0); tijekom profilaktičke terapije lijekom Cinryze ova je stopa bila 0,21 (raspon: 0 – 4,56), a 86 % ispitanika imalo je prosječno  $\leq 1$  napadaja mjesečno. Za ispitanike koji su primali profilaksu lijekom Cinryze najmanje 1 godinu mjesečna stopa napadaja po ispitaniku ostala je dosljedno niska (0,34 napadaja mjesečno) u odnosu na stope prije ispitivanja.

### *Cinryze za prevenciju napadaja hereditarnog angioedema (HAE) prije zahvata*

Cinryze se na otvoren način primijenio u roku od 24 sata prije ukupno 91 medicinskog, stomatološkog i kirurškog zahvata u kliničkom programu (40 zahvata u djece i 51 zahvat u odraslih). Kod 98 % zahvata nije bio prijavljen nijedan napadaj HAE unutar 72 sata nakon primjene doze lijeka Cinryze.

### Pedijatrijska populacija (dobna skupina od 6 do 11 godina)

#### *Cinryze za liječenje napadaja hereditarnog angioedema (HAE)*

Ispitivanje LEVP 2006-1: dvadeset i dva pedijatrijska ispitanika liječena su za 121 akutni napadaj HAE. Udio napadaja HAE kod kojih se postiglo vidljivo povlačenje glavnog simptoma u roku od 4 sata nakon liječenja lijekom Cinryze bio je usporediv između 22 uključene djece (raspon dobi: 2 – 17) i odraslih, s time da se povlačenje simptoma postiglo u 89 % odnosno 86 % napadaja.

Ispitivanje 0624-203: devet ispitanika (raspon dobi: 6 – 11) bilo je uključeno i primalo jednu dozu lijeka Cinryze: 3 ispitanika (10 – 25 kg) primilo je 500 jedinica<sup>(\*)</sup>; 3 ispitanika (> 25 kg) 1000 jedinica<sup>(\*)</sup>, a 3 ispitanika (> 25 kg) 1500 jedinica<sup>(\*)</sup>. Svih 9 (100 %) ispitanika postiglo je vidljiv početak povlačenja glavnog simptoma u roku od 4 sata nakon početka liječenja lijekom Cinryze. Medijan razdoblja bio je 0,5 sati (raspon: 0,25 – 2,5 sata): 1,25; 0,25 i 0,5 sata u skupinama od 500 jedinica<sup>(\*)</sup>, 1000 jedinica<sup>(\*)</sup>, odnosno 1500 jedinica<sup>(\*)</sup> lijeka Cinryze. Medijan razdoblja do potpunog povlačenja napadaja HAE u navedenih 9 ispitanika bio je 13,6 sati (raspon: 1,6 – 102,3 sati).

#### *Cinryze za prevenciju napadaja hereditarnog angioedema (HAE)*

Ispitivanje LEVP 2006-4: Prije uključanja, u 23 djece (raspon dobi: 3 – 17 godina) zabilježen je medijan stope mjesečnih napadaja HAE od 3,0 (raspon: 0,5 – 28,0). Dok su tijekom ispitivanja primala profilaksu lijekom Cinryze (1000 jedinica<sup>(\*)</sup> svakih 3 do 7 dana; izuzev djeteta u dobi od 3 godine, koje je primalo 500 jedinica<sup>(\*)</sup> svakih 3 do 7 dana), djeca u raznim dobnim podskupinama imala su medijan učestalosti mjesečnih napadaja HAE od 0,4 (raspon: 0 – 3,4), a u 87 % djece zabilježen je prosječno  $\leq 1$  napadaj mjesečno; ovi rezultati bili su usporedivi s onima opaženima u odraslih.

Ispitivanje 0624-301: šest pedijatrijskih ispitanika (u dobi od 6 do 11 godina) bilo je uključeno i randomizirano za doziranje dvaput tjedno u trajanju od 12 tjedana u 2 sekvence liječenja (500/1000 jedinica<sup>(\*)</sup> ili 1000/500 jedinica<sup>(\*)</sup> lijeka Cinryze). Obje doze dovele su do sličnog smanjenja učestalosti napadaja i pokazale kliničku korist što se tiče težine, trajanja i zahtjeva za akutno liječenje napadaja.

### Pedijatrijska populacija (dobna skupina < 6 godina)

U 3 ispitanika mlađih od 6 godina, primjena lijeka Cinryze (500 jedinica<sup>(\*)</sup> ili 1000 jedinica<sup>(\*)</sup>) bila je povezana s povećanjem razina inhibitora C1 esteraze i kliničkom djelotvornosti u akutnom liječenju i prevenciji napadaja. Sveukupno, primjena lijeka Cinryze dobro se podnosila.

U svim ispitivanjima primjena lijeka Cinryze dovela je do povišenja razine antigene i funkcionalne aktivnosti inhibitora C1 esteraze nakon infuzije u usporedbi s vrijednostima prije infuzije, kako u djece tako i u odraslih.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Randomizirano, otvoreno farmakokinetičko ispitivanje lijeka Cinryze na usporednim skupinama provelo se u ispitanika s nesimptomatskim HAE. Ispitanici su primili samo jednu intravensku dozu od 1000 jedinica<sup>(\*)</sup> ili prvo jednu dozu od 1000 jedinica<sup>(\*)</sup> pa drugu dozu od 1000 jedinica<sup>(\*)</sup> 60 minuta kasnije. Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara funkcionalnog ljudskog inhibitora C1 esteraze dobivene iz podataka o koncentraciji korigiranih za početnu vrijednost prikazane su u tablici 2.

**Tablica 2. Srednje vrijednosti farmakokinetičkih parametara za funkcionalni inhibitor C1 esteraze nakon primjene lijeka Cinryze**

<b>Parametri</b>	<b>Jedna doza (1000 jedinica*)</b>	<b>Dvostruka doza (prva doza od 1000 jedinica te druga doza od 1000 jedinica 60 minuta kasnije)</b>
C <sub>baseline</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> korigiran za početnu vrijednost (U/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t <sub>max</sub> (h) [medijan (raspon)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC <sub>(0-t)</sub> (U*h/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
AUC <sub>(0-t)</sub> korigiran za početnu vrijednost (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)
Poluvijek eliminacije (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n = broj ocijenjenih ispitanika

\* Povijesno dodijeljene vrijednosti za jačinu izražene su u jedinicama (U) ustanove.

Nakon intravenske primjene jedne doze lijeka Cinryze ispitanicima s HAE, koncentracije r funkcionalnog inhibitora C1 esteraze u serumu udvostručile su se u roku od 1 do 2 sata. Činilo se da su se najviša koncentracija u serumu (C<sub>max</sub>) i površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme (AUC) povećale od jednostruke do dvostruke doze, iako to povećanje nije bilo proporcionalno dozi. Srednja vrijednost poluvijeka eliminacije funkcionalnog inhibitora C1 esteraze nakon primjene lijeka Cinryze iznosila je 56 sati za jednostruku dozu i 62 sata za dvostruku dozu.

Budući da je inhibitor C1 esteraze endogeni protein u ljudskoj plazmi, ne metaboliziraju ga izoenzimi citokroma P450, ne izlučuje se i ne ulazi u farmakokinetičke interakcije s lijekovima, kao što se događa s mnogim spojevima niske molekularne težine. Očekivana posljedica metabolizma glikoproteina odvija se putem razgradnje do malih peptida i pojedinih aminokiselina. S obzirom na to, ne očekuje se da će farmakokinetika i izlučivanje lijeka Cinryze biti promijenjeni kod oštećenja funkcije bubrega ili jetre.

#### Pedijatrijska populacija

Funkcionalna aktivnost inhibitora C1 esteraze mjerena je u djece u dva otvorena ispitivanja (vidjeti dio 5.1). Srednja vrijednost povećanja u odnosu na početnu vrijednost funkcionalne aktivnosti inhibitora C1 esteraze mjerena 1 sat nakon doze u djece u dobi od 2 do < 18 godina kretala se u rasponu od 20 % do 88 % u ispitivanju LEVP 2006-1 (liječenje) te od 22 % do 46 % u ispitivanju LEVP 2006-4 (prevencija) u usporedbi s 21 % do 66 % odnosno 25 % do 32 % u odraslih. Dva dodatna ispitivanja procijenila su razine u plazmi u djece (6 – 11 godina).

U ispitivanju 0624-203 procijenjene su antigena i funkcionalna aktivnost inhibitora C1 esteraze u plazmi u 9 bolesnika nakon jedne intravenske doze od 500 jedinica<sup>(\*)</sup>, 1000 jedinica<sup>(\*)</sup>, ili 1500 jedinica<sup>(\*)</sup> lijeka Cinryze na temelju tjelesne težine (vidjeti dio 5.1). Primijećena su povećanja razine antigene i funkcionalne aktivnosti inhibitora C1 esteraze iznad početnih vrijednosti 1 sat i 24 sata nakon doze.

U ispitivanju 0624-301, antigena i funkcionalna aktivnost inhibitora C1 esteraze u plazmi izmjereni su u 6 bolesnika prije primjene doze i 1 sat nakon intravenske primjene dvije razine doze lijeka Cinryze (500 jedinica<sup>(\*)</sup> i 1000 jedinica<sup>(\*)</sup>) svaka 3 ili 4 dana tijekom 12 tjedana. Obje doze lijeka Cinryze rezultirale su značajnim razinama antigene i funkcionalne aktivnosti inhibitora C1 esteraze u plazmi.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Cinryze sadrži inhibitor C1 esteraze kao djelatnu tvar. On se dobiva iz ljudske plazme i djeluje kao njezin endogeni sastojak.

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja opće toksičnosti i reproduktivne toksičnosti. Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti budući da djelatna tvar najvjerojatnije neće ući u izravnu interakciju s DNA ili drugim kromosomskim materijalom. Nisu provedena ispitivanja učinaka na plodnost, rani embrionalni i postnatalni razvoj, kao ni ispitivanja kancerogenosti, jer se očekuje da bi kronična primjena u životinja bila povezana s razvojem neutralizirajućih protutijela na ovaj ljudski protein.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

Prašak:

natrijev klorid  
saharoza  
natrijev citrat  
L-valin  
L-alanin  
L-treonin

Otapalo:

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Za primjenu ovog lijeka koristite samo štrcaljku bez silikona (priloženu u pakiranju).

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Nakon rekonstitucije, lijek se mora odmah primijeniti. Međutim, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost rekonstituiranog lijeka u trajanju od 3 sata na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

500 IU ljudskog inhibitora C1 esteraze u bočici od bezbojnog stakla (tip I), zatvorenoj gumenim čepom (tip I) i aluminijskim prstenom s plastičnim poklopcem.

5 ml vode za injekcije u bočici od bezbojnog stakla (tip I), zatvorenoj gumenim čepom (tip I) i aluminijskim prstenom s plastičnim poklopcem.

Jedno pakiranje sadrži:

Dvije bočice s praškom.

Dvije bočice s otapalom.

2 naprave s filtrom za prijenos, 2 štrcaljke od 10 ml za jednokratnu uporabu, 2 seta za venepunkciju i 2 zaštitne podloge.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Jedan komplet sadrži materijal za jednu dozu od 1000 IU ili za dvije doze od 500 IU.

### Rekonstitucija i primjena lijeka Cinryze

Rekonstitucija, primjena lijeka i rukovanje setom za primjenu i iglama moraju se provesti s oprezom.

Uporabite napravu za prijenos s filtrom priloženu uz Cinryze ili komercijalno dostupnu dvostranu iglu.

### Priprema i rukovanje

Cinryze je namijenjen za intravensku primjenu nakon rekonstitucije s vodom za injekcije.

Bočica lijeka Cinryze je samo za jednokratnu primjenu.

### Rekonstitucija

Za pripremu jedne doze od 500 IU potrebna je jedna bočica s praškom, 1 bočica s otapalom, 1 naprava za prijenos s filtrom, 1 štrcaljka od 10 ml za jednokratnu uporabu, 1 set za venepunkciju i 1 zaštitna podloga.

Za pripremu jedne doze od 1000 IU potrebne su dvije bočice s praškom, 2 bočice s otapalom, 2 naprave za prijenos s filtrom, 1 štrcaljka od 10 ml za jednokratnu uporabu, 1 set za venepunkciju i 1 zaštitna podloga.

Jednu bočicu lijeka treba rekonstituirati s 5 ml vode za injekcije.

Jedna bočica rekonstituiranog lijeka Cinryze odgovara dozi od 500 IU.

Dvije bočice rekonstituiranog lijeka Cinryze odgovaraju dozi od 1000 IU. Zato se dvije bočice spajaju za jednu dozu od 1000 IU.

1. Radite na priloženoj podlozi i operite ruke prije provođenja sljedećih postupaka.
2. Tijekom postupka rekonstitucije potrebno je koristiti aseptičku tehniku.
3. Vodite računa da bočica s praškom i bočica s otapalom budu sobne temperature (15 °C – 25 °C).
4. Uklonite naljepnicu na bočici s praškom tako što ćete odlijepiti ljubičastu traku na mjestu označenom strelicom.
5. Uklonite plastične poklopce s bočica s praškom i otapalom.
6. Očistite čepove vaticom za dezinfekciju i ostavite ih da se osuše prije uporabe.
7. Uklonite zaštitnu foliju s pakiranja naprave za prijenos. Nemojte vaditi napravu iz pakiranja.
8. Napomena: naprava za prijenos mora biti spojena s bočicom s otapalom prije nego što se spoji s bočicom s praškom, tako da se ne izgubi vakuum u bočici s praškom. Postavite bočicu s otapalom na ravnu površinu i uvedite plavi kraj naprave za prijenos u bočicu s otapalom tako što ćete ga utiskivati sve dok šiljak ne probije sredinu čepa na bočici s otapalom i naprava bude čvrsto spojena. Naprava za prijenos mora biti postavljena okomito prije probijanja čepa.
9. Uklonite plastično pakiranje s naprave za prijenos i bacite ga. Pazite da ne dodirnete izloženi kraj naprave za prijenos.
10. Postavite bočicu s praškom na ravnu površinu. Okrenite napravu za prijenos i bočicu s otapalom koja sadrži vodu za injekcije i uvedite prozirni kraj naprave za prijenos u bočicu s praškom tako što ćete ga utiskivati sve dok šiljak ne probije gumeni čep i naprava za prijenos bude čvrsto spojena. Naprava za prijenos mora biti postavljena okomito prije probijanja čepa na bočici s

praškom. Vakuum u bočici s praškom uvući će otapalo. Ako u bočici nema vakuuma, nemojte uporabiti taj lijek.

11. Laganim kružnim pokretima okrećite bočicu sve dok se sav prašak ne otopi. Nemojte tresti bočicu s praškom. Pazite da se sav prašak potpuno otopi.
12. Odvojite bočicu s otapalom tako što ćete je zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte ukloniti prozirni kraj naprave za prijenos iz bočice s praškom.

Jedna bočica rekonstituiranog lijeka Cinryze sadrži 500 IU ljudskog inhibitora C1 esteraze u 5 ml, što daje koncentraciju od 100 IU/ml. Prijeđite na postupak primjene ako bolesnik dobiva *dozu od 500 IU*.

Da bi se pripremila jedna doza (1000 IU/10 ml), moraju se rekonstituirati dvije bočice praška Cinryze. Stoga, ponovite gornje upute od 1 do 12 pomoću dodatnog pakiranja koje sadrži napravu za prijenos kako biste rekonstituirali drugu od dvije bočice s praškom. Nemojte ponovno uporabiti istu napravu za prijenos. Kada su dvije bočice rekonstituirane prijeđite na postupak primjene za *dozu od 1000 IU*.

#### Postupak primjene za dozu od 500 IU

1. Tijekom postupka primjene potrebno je koristiti se aseptičkom tehnikom.
2. Nakon rekonstitucije, otopine lijeka Cinryze bezbojne su do plavičaste i bistre. Nemojte primijeniti lijek ako su otopine mutne ili su promijenile boju.
3. Uzmite sterilnu štrcaljku od 10 ml za jednokratnu uporabu i izvucite klip tako da u štrcaljku uđe približno 5 ml zraka.
4. Spojite štrcaljku na vrh prozirnog kraja naprave za prijenos tako što ćete je zakrenuti u smjeru kazaljke na satu.
5. Nježno okrenite bočicu naopako i ubrizgajte zrak u otopinu, a potom polako uvucite rekonstituiranu otopinu lijeka Cinryze u štrcaljku.
6. Odvojite štrcaljku od bočice tako što ćete je zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i odvojiti od prozirnog kraja naprave za prijenos.
7. Prije primjene pregledajte rekonstituiranu otopinu lijeka Cinryze da ne sadrži čestice; nemojte je primijeniti ako opazite čestice.
8. Spojite set za venepunkciju sa štrcaljkom koja sadrži otopinu lijeka Cinryze i ubrizgajte je intravenski bolesniku. Primijenite 500 IU (rekonstituiranih u 5 ml vode za injekcije) lijeka Cinryze intravenskom injekcijom brzinom od 1 ml po minuti tijekom 5 minuta.

#### Postupak primjene za dozu od 1000 IU

1. Tijekom postupka primjene potrebno je koristiti se aseptičkom tehnikom.
2. Nakon rekonstitucije, otopine lijeka Cinryze bezbojne su do plavičaste i bistre. Nemojte primijeniti lijek ako su otopine mutne ili su promijenile boju.
3. Uzmite sterilnu štrcaljku od 10 ml za jednokratnu uporabu i izvucite klip tako da u štrcaljku uđe približno 5 ml zraka.
4. Spojite štrcaljku na vrh prozirnog kraja naprave za prijenos tako što ćete je zakrenuti u smjeru kazaljke na satu.
5. Nježno okrenite bočicu naopako i ubrizgajte zrak u otopinu, a potom polako uvucite rekonstituiranu otopinu lijeka Cinryze u štrcaljku.
6. Odvojite štrcaljku od bočice tako što ćete je zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i odvojiti od prozirnog kraja naprave za prijenos.
7. Pomoću iste štrcaljke ponovite korake br. 3 do 6 s drugom bočicom rekonstituiranog lijeka Cinryze kako biste pripremili jednu cijelu dozu od 10 ml.
8. Prije primjene pregledajte rekonstituiranu otopinu lijeka Cinryze da ne sadrži čestice; nemojte je primijeniti ako opazite čestice.
9. Spojite set za venepunkciju sa štrcaljkom koja sadrži otopinu lijeka Cinryze i ubrizgajte je intravenski bolesniku. Primijenite 1000 IU (rekonstituiranih u 10 ml vode za injekcije) lijeka Cinryze intravenskom injekcijom brzinom od 1 ml po minuti tijekom 10 minuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/688/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 15. lipnja 2011.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 26. svibnja 2016.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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

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

### Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Beč  
Austrija

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

- **Službeno puštanje serije lijeka u promet**

Sukladno članku 114. Direktive 2001/83/EZ, službeno puštanje serije lijeka u promet preuzet će državni laboratorij ili laboratorij određen za tu svrhu.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

### **• Dodatne mjere minimizacije rizika**

Prije stavljanja lijeka u promet u svakoj pojedinoj zemlji članici nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dogovoriti će sadržaj i oblik edukacijskog materijala s nadležnim nacionalnim tijelom.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet treba osigurati da svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će propisivati Cinryze dobiju edukacijski paket.

Edukacijski paket treba sadržavati sljedeće:

- Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za Cinryze.
- Edukacijski materijal za zdravstvene radnike.
- Edukacijski materijal za osobe koje nisu zdravstveni radnici.

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike treba uključiti informacije o sljedećim ključnim elementima:

- Postoje ograničeni podaci o primjeni ovog lijeka kod kuće i o samoprimjeni.
- Odgovornost je liječnika koji propisuje lijek da odredi koji su bolesnici pogodni za primjenu kod kuće ili za samoprimjenu lijeka Cinryze.
- Odgovornost je liječnika koji propisuje lijek da osigura odgovarajuću obuku za osobe koje nisu zdravstveni radnici koje će primjenjivati liječenje kod kuće, kao što je obuka bolesnika u samoprimjeni ili obuka člana obitelji. Potrebno je redovito provjeravati primjenu koju provodi bolesnik/skrbnik kako bi se osiguralo održavanje optimalne prakse.
- U obuci koja će se osigurati potrebno je osvrnuti se na sljedeće elemente
  - Mjere opreza pri čuvanju lijeka
  - Doze i indikacije za liječenje
  - Priprema jedne doze lijeka Cinryze (500 IU) rekonstitucijom jedne bočice
  - Priprema jedne doze lijeka Cinryze (1000 IU) rekonstitucijom dviju bočica
  - Način rekonstitucije jedne bočice
  - Tehnika intravenske injekcije
  - Način i brzina primjene jedne doze lijeka Cinryze (500 IU)
  - Način i brzina primjene jedne doze lijeka Cinryze (1000 IU)
  - Upute za traženje hitnog liječenja od zdravstvenih radnika u slučaju neuspješnog pristupanja veni ili u slučaju izostanka djelotvornosti
  - Upute za zbrinjavanje mogućih nuspojava

Informacije o potrebi da se vodi dnevnik kako bi se zapisalo svako liječenje primljeno kod kuće i da se dnevnik donese prilikom svakog posjeta liječniku. Te informacije trebaju uključiti:

- Datum i vrijeme liječenja
- Broj serije i primljene doze
- Indikaciju za liječenje (akutni napadaj ili profilaksa)
- Odgovor na liječenje
- Sve nuspojave
  
- Odgovornost je liječnika koji propisuje lijek da provjeri je li osoba koja nije zdravstveni radnik usvojila sve potrebne vještine i da se Cinryze može sigurno i djelotvorno primjenjivati kod kuće.

Edukacijski materijal za zdravstvene radnike treba uključivati informacije o sljedećim ključnim elementima:

- Postoje ograničeni podaci o primjeni ovog lijeka kod kuće i o samoprimjeni.
  
- Liječnik koji propisuje lijek može odlučiti da nekim bolesnicima Cinryze može primjenjivati kod kuće osoba koja nije zdravstveni radnik, kao što je član obitelji, ili da ga mogu primjenjivati sami sebi.
  
- Osobe koje nisu zdravstveni radnici trebaju steći potrebne vještine prije nego što će moći sigurno i učinkovito primjenjivati Cinryze kod kuće.
  
- Njihov liječnik koji propisuje lijek osigurat će obuku u sljedećim elementima:
  - o Mjere opreza pri čuvanju lijeka
  - o Doze i indikacije za liječenje
  - o Priprema jedne doze lijeka Cinryze (500 IU) rekonstitucijom jedne bočice
  - o Priprema jedne doze lijeka Cinryze (1000 IU) rekonstitucijom dviju bočica
  - o Način rekonstitucije jedne bočice
  - o Tehnika intravenske injekcije
  - o Način i brzina primjene jedne doze lijeka Cinryze (500 IU)
  - o Način i brzina primjene jedne doze lijeka Cinryze (1000 IU)
  - o Upute za traženje hitnog liječenja od zdravstvenih radnika u slučaju neuspješnog pristupanja veni ili u slučaju izostanka djelotvornosti
  - o Upute za zbrinjavanje mogućih nuspojava
  - o Informacije o potrebi da se vodi dnevnik kako bi se zapisalo svako primljeno liječenje kod kuće i da se dnevnik donese prilikom svakog posjeta liječniku. Te informacije trebaju uključiti:
    - o Datum i vrijeme liječenja
    - o Broj serije i primljene doze
    - o Indikaciju za liječenje (akutni napadaj ili profilaksa)
    - o Odgovor na liječenje
    - o Bilo koje nuspojave
    - o Uputu s detaljnim informacijama o ključnim elementima obuke potrebno je čuvati kod kuće za daljnju uporabu.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Cinryze 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju  
ljudski inhibitor C1 esteraze

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 500 IU ljudskog inhibitora C1 esteraze na 5 ml što odgovara koncentraciji od 100 IU/ml. Dvije bočice rekonstituiranog lijeka Cinryze spajaju se za jednu dozu.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Bočica s praškom: natrijev klorid, saharoza, natrijev citrat, L-valin, L-alanin, L-treonin  
Bočica s otapalom: voda za injekcije

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

2 bočice s praškom  
2 bočice s otapalom  
2 naprave za prijenos s filtrom  
2 štrcaljke od 10 ml za jednokratnu uporabu  
2 seta za venepunkciju  
2 zaštitne podloge

#### 5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenska primjena.  
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

#### 6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

#### 7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

#### 8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD lijeka, AKO je potrebno**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Beč  
Austrija

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/11/688/001

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Cinryze

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA BOČICE CINRYZE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Cinryze 500 IU prašak za otopinu za injekciju  
ljudski inhibitor C1 esteraze  
i.v. primjena

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

500 IU

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA BOČICE S OTAPALOM**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Otapalo za Cinryze  
voda za injekcije

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 ml

**6. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

### Cinryze 500 IU prašak i otapalo za otopinu za injekciju ljudski inhibitor C1 esteraze

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovo pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Cinryze i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Cinryze
3. Kako primjenjivati Cinryze
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Cinryze
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Cinryze i za što se koristi**

Cinryze sadrži ljudski protein “inhibitor C1 esteraze ” kao djelatnu tvar.

Inhibitor C1 esteraze je prirodan protein koji se normalno nalazi u krvi. Ako imate malu količinu inhibitora C1 esteraze u krvi ili Vam inhibitor C1 esteraze ne funkcionira ispravno, to može dovesti do iznenadne pojave oteklina (nazvanih angioedem). Simptomi mogu uključivati bolove u truhu i otekline:

- šaka i stopala
- lica, vjeđa, usana ili jezika
- grkljana (larinksa), što može otežati disanje
- spolnih organa

Cinryze može povećati količinu inhibitora C1 esteraze u krvi u odraslih i djece i spriječiti (prije medicinskih ili zubarskih zahvata) pojavu novih oteklina ili zaustaviti razvoj oteklina nakon što su se pojavile.

U odraslih, adolescenata i djece (u dobi od 6 godina i starije), Cinryze može povećati količinu inhibitora C1 esteraze u krvi i rutinski spriječiti pojavu razvoja oteklina.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Cinryze**

##### **Nemojte uzimati Cinryze**

- ako ste alergični na ljudski inhibitor C1 esteraze ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Važno je da obavijestite svog liječnika ako mislite da ste ikad prije imali alergijsku reakciju na bilo koji sastojak lijeka Cinryze.

## Upozorenja i mjere opreza

- Prije početka liječenja lijekom Cinryze važno je da obavijestite svog liječnika ako imate ili ste imali tegobe sa zgrušavanjem krvi (trombotičke događaje). U tom će Vas slučaju pažljivo nadzirati.
- Ako dobijete osip, osjetite stezanje u prsnom košu, imate piskanje pri disanju ili ubrzan rad srca nakon što uzmete Cinryze, odmah o tome obavijestite liječnika (pogledajte dio 4).
- Kad se lijekovi pripremaju od ljudske krvi ili plazme, primjenjuju se određene mjere kako bi se spriječio prijenos infekcija na bolesnike. Te mjere uključuju pažljiv odabir darivatelja krvi i plazme, kako bi se osiguralo da oni u kojih postoji rizik da nose infekciju budu isključeni, i provjeravanje svih donacija krvi i prikupljene plazme na znakove virusa/infekcija. Proizvođači ovih lijekova također primjenjuju korake u obradi krvi ili plazme kojima se inaktiviraju ili uklanjaju virusi. Usprkos ovim mjerama, mogućnost prijenosa infekcije ne može se potpuno isključiti kad se primjenjuju lijekovi pripremljeni iz ljudske krvi ili plazme. To se također odnosi na sve nepoznate ili novonastale viruse i druge vrste infekcija.
- Poduzete mjere smatraju se učinkovitima za viruse s ovojnicom, kao što su virus humane imunodeficijencije (HIV) i virusi hepatitisa B i C te za viruse bez ovojnice hepatitisa A i parvovirusa B19.
- Liječnik Vam može preporučiti da razmislite o cijepljenju protiv hepatitisa A i B ako redovito ili ponovno primete lijekove s ljudskim inhibitorom C1 esteraze koji je dobiven iz ljudske plazme.
- Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, medicinska sestra ili liječnik moraju jasno evidentirati naziv i broj serije primijenjenog lijeka.

## Djeca

Cinryze nije za primjenu u djece ispod 6 godina starosti za rutinsku prevenciju napadaja angioedema.

## Drugi lijekovi i Cinryze

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

## Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete Cinryze. Podaci o sigurnosti primjene lijeka Cinryze tijekom trudnoće i dojenja su ograničeni. Liječnik će s Vama razgovarati o rizicima i koristima uzimanja ovog lijeka.

## Upravljanje vozilima i strojevima

Cinryze malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## Cinryze sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 11,5 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,5 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

## 3. Kako primjenjivati Cinryze

Liječenje će započeti i provodit će se pod nadzorom liječnika s iskustvom u skrbi za bolesnike s hereditarnim angioedemom.

Liječnik ili medicinska sestra mogu Vam pripremiti i ubrizgati Cinryze. Ako liječnik odluči da sami sebi možete davati lijek, liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vama ili članu Vaše obitelji kako

pripremiti i ubrizgati Cinryze. Liječnik će redovito s Vama, ili članom Vaše obitelji, ili njegovateljem provjeravati postupak pripreme i primjene.

Preporučena doza lijeka Cinryze za odrasle, adolescente, djecu, starije ili bolesnike koji imaju tegobe s bubrezima ili jetrom je sljedeća:

### **Primjena u odraslih i adolescenata (12 godina i stariji)**

#### **Liječenje naglog oticanja**

- Dozu od 1000 IU (dvije bočice) lijeka Cinryze treba ubrizgati kod prvog znaka oticanja.
- Druga injekcija od 1000 IU može se dati ako Vam se simptomi ne poboljšaju nakon 60 minuta.
- Ako dobijete težak napadaj, osobito oticanje grkljana (larinksa), ili se kasni s početkom liječenja, druga doza od 1000 IU može se dati prije nego protekne 60 minuta od prve doze, ovisno o Vašem kliničkom odgovoru.
- Cinryze treba ubrizgati intravenski (u venu).

#### **Rutinsko sprječavanje naglog oticanja**

- Za rutinsko sprječavanje naglog oticanja dozu od 1000 IU (dvije bočice) lijeka Cinryze treba ubrizgavati svaka 3 ili 4 dana.
- Liječnik može prilagoditi vremenski razmak između doza ovisno o Vašem odgovoru na Cinryze.
- Cinryze treba ubrizgati intravenski (u venu).

#### **Sprječavanje naglog oticanja prije kirurškog zahvata**

- Dozu od 1000 IU (dvije bočice) lijeka Cinryze treba ubrizgati do 24 sata prije medicinskog, zubarskog ili kirurškog zahvata.
- Cinryze treba ubrizgati intravenski (u venu).

### **Primjena u djece**

<b>Liječenje napadaja angioedema</b>	<b>Prevenција napadaja angioedema prije zahvata</b>	<b>Rutinska prevencija napadaja angioedema</b>
<p><u>Od 2 do 11 godina, &gt; 25 kg:</u> Dozu od 1000 IU (dvije bočice) lijeka Cinryze treba ubrizgati kod prvog znaka naglog oticanja.</p> <p>Druga injekcija od 1000 IU može se primijeniti ako se simptomi ne poboljšaju nakon 60 minuta.</p>	<p><u>Od 2 do 11 godina, &gt; 25 kg:</u> Dozu od 1000 IU (dvije bočice) lijeka Cinryze treba ubrizgati unutar 24 sata prije medicinskog, zubarskog ili kirurškog zahvata.</p>	<p><u>Od 6 do 11 godina:</u> Za rutinsku prevenciju naglog oticanja treba ubrizgati dozu od 500 IU (jedna bočica) lijeka Cinryze svaka 3 ili 4 dana.</p> <p>Vaš liječnik će možda prilagoditi vremenski razmak između doza ovisno o Vašem odgovoru na Cinryze.</p>
<p><u>Od 2 do 11 godina, 10 – 25 kg:</u> Dozu od 500 IU (jedna bočica) lijeka Cinryze treba ubrizgati kod prvog znaka naglog oticanja.</p> <p>Druga injekcija od 500 IU može se primijeniti ako se simptomi ne poboljšaju nakon 60 minuta.</p>	<p><u>Od 2 do 11 godina, 10 – 25 kg:</u> Dozu od 500 IU (jedna bočica) lijeka Cinryze treba ubrizgati unutar 24 sata prije medicinskog, zubarskog ili kirurškog zahvata.</p>	

## Priprema i način primjene

Cinryze će Vam obično ubrizgati u venu (intravenski) Vaš liječnik ili medicinska sestra. I Vi ili Vaš njegovatelj također možete primijeniti Cinryze kao injekciju, ali samo nakon što ste dobili odgovarajuću obuku. Ako sami sebi ubrizgavate Cinryze, uvijek ga primijenite točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ako niste sigurni. Ako liječnik odluči da ste pogodni za takvo liječenje kod kuće, dat će Vam detaljne upute. Od Vas će se zahtijevati da vodite dnevnik u koji ćete zapisati svako liječenje koje ste primili kod kuće i koji ćete donositi sa sobom na svaki pregled kod liječnika. Vaša tehnika davanja injekcije ili tehnika Vašeg njegovatelja redovito će se provjeravati kako bi se osiguralo stalno ispravno rukovanje lijekom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

To može uključivati reakcije alergijskog tipa.

**Odmah** obavijestite svog liječnika ako osjetite neki od sljedećih simptoma nakon uzimanja ovog lijeka. Iako su rijetki, ovi simptomi mogu biti teški.

Iznenadno piskanje pri disanju, otežano disanje, oticanje vjeđa, lica ili usana, osip ili svrbež (osobito koji zahvaća cijelo tijelo).

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba): glavobolja, mučnina.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba): preosjetljivost, omaglica, povraćanje, osip, svrbež ili crvenilo kože, osip ili bol na mjestu injekcije, vrućica.

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba): povišen šećer u krvi, krvni ugrušak, bolne vene, navale vrućine, kašalj, bol u trbuhu, proljev, perutanje, oticanje zglobova i bol u zglobovima, bol u mišićima i nelagoda u prsnoj koži.

Očekuje se da će nuspojave u djece i adolescenata biti slične onima u odraslih bolesnika.

## Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Cinryze

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočicama iza oznake „Rok valjanosti” i „EXP“.

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Nakon rekonstitucije, otopinu lijeka Cinryze treba odmah primijeniti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Cinryze sadrži**

Djelatna tvar je ljudski inhibitor C1 esteraze proizveden iz plazme ljudskih darivatelja. Jedna bočica praška sadrži 500 IU ljudskog inhibitora C1 esteraze. Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 500 IU ljudskog inhibitora C1 esteraze na 5 ml, što odgovara koncentraciji od 100 IU/ml. Dvije bočice rekonstituiranog lijeka Cinryze sadrže 1000 IU ljudskog inhibitora C1 esteraze na 10 ml, što odgovara koncentraciji od 100 IU/ml.

Ukupni sadržaj proteina u rekonstituiranoj otopini je  $15 \pm 5$  mg/ml.

Jedna međunarodna jedinica (IU) odgovara količini inhibitora C1 esteraze prisutnog u 1 ml normalne ljudske plazme.

Drugi sastojci su natrijev klorid, saharoza, natrijev citrat, L-valin, L-alanin i L-treonin (pogledajte dio 2.).

Otapalo: voda za injekcije.

### **Kako Cinryze izgleda i sadržaj pakiranja**

Prašak i otapalo za otopinu za injekciju.

Cinryze je bijeli prašak u bočici.

Nakon što se otopi u vodi za injekcije, otopina je bistra i bezbojna do blago plava.

Jedno pakiranje sadrži:

2 bočice lijeka Cinryze 500 IU prašak za otopinu za injekciju

2 bočice vode za injekciju (5 ml svaka)

2 naprave za prijenos s filtrom

2 štrcaljke od 10 ml za jednokratnu uporabu

2 seta za venepunkciju

2 zaštitne podloge

Za primjenu lijeka smije se koristiti samo štrcaljka bez silikona (priložena u pakiranju).

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

#### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Beč  
Austrija

#### **Proizvođač**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Beč  
Austrija

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**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 ehf.  
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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u .**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

-----  
Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

**Rekonstitucija i primjena lijeka Cinryze**

Rekonstitucija, primjena lijeka i rukovanje setom za primjenu i iglama mora se provesti s oprezom.

Uporabite napravu za prijenos s filtrom priloženu uz Cinryze ili komercijalno dostupnu dvostranu iglu.

Za primjenu ovog lijeka koristite samo štrcaljku bez silikona (priloženu u pakiranju).

**Priprema i rukovanje**

Cinryze je namijenjen za intravensku primjenu (u venu) nakon rekonstitucije s vodom za injekcije. Bočica lijeka Cinryze je samo za jednokratnu primjenu.

## Rekonstitucija

Za dozu od 500 IU: potrebni su jedna bočica s praškom, 1 bočica s otapalom, 1 naprava za prijenos s filtrom, 1 štrcaljka od 10 ml za jednokratnu uporabu, 1 set za venepunkciju i 1 zaštitna podloga. Čuvajte preostalu bočicu i opremu za primjenu za sljedeću dozu.

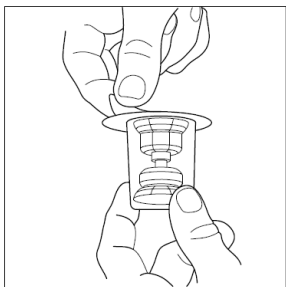
Za dozu od 1000 IU: potrebne su dvije bočice s praškom, 2 bočice s otapalom, 2 naprave za prijenos s filtrom, 1 štrcaljka od 10 ml za jednokratnu uporabu, 1 set za venepunkciju i 1 zaštitna podloga.

Jednu bočicu lijeka treba rekonstituirati s 5 ml vode za injekcije.

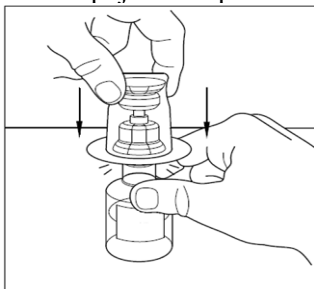
Jedna bočica rekonstituiranog lijeka Cinryze odgovara dozi od 500 IU. Zato rekonstituirajte samo jednu bočicu lijeka Cinryze za jednu dozu od 500 IU.

Dvije bočice rekonstituiranog lijeka Cinryze odgovaraju dozi od 1000 IU. Zato se dvije bočice spajaju za jednu dozu od 1000 IU.

1. Radite na priloženoj podlozi i operite ruke prije sljedećih postupaka.
2. Tijekom postupka rekonstitucije potrebno je koristiti aseptičku tehniku.
3. Vodite računa da bočica s praškom i bočica s otapalom budu sobne temperature (15 °C – 25 °C).
4. Uklonite naljepnicu na bočici s praškom tako što ćete odlijepiti ljubičastu traku na mjestu označenom strelicom.
5. Uklonite plastične poklopce s bočica s praškom i otapalom.
6. Očistite čepove vaticom za dezinfekciju i ostavite ih da se osuše prije uporabe.
7. Uklonite zaštitnu foliju s pakiranja naprave za prijenos. Nemojte vaditi napravu iz pakiranja.



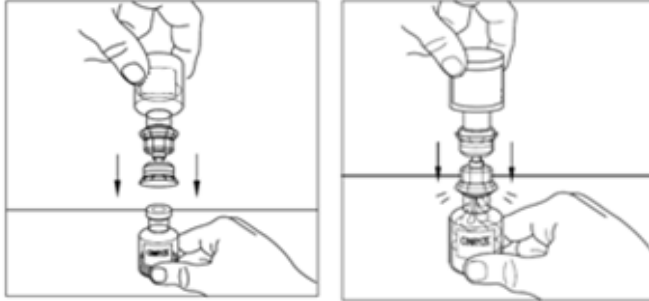
8. Napomena: naprava za prijenos mora biti spojena s bočicom s otapalom prije nego što se spoji s bočicom s praškom, tako da se ne izgubi vakuum u bočici s praškom. Postavite bočicu s otapalom na ravnu površinu i uvedite plavi kraj naprave za prijenos u bočicu s otapalom tako što ćete ga utiskivati sve dok šiljak ne probije sredinu čepa na bočici s otapalom i naprava bude čvrsto spojena. Naprava za prijenos mora biti postavljena okomito prije probijanja čepa.



9. Uklonite plastično pakiranje s naprave za prijenos i bacite ga. Pazite da ne dodirnete izloženi kraj naprave za prijenos.



10. Postavite bočicu s praškom na ravnu površinu. Okrenite napravu za prijenos i bočicu s otapalom koja sadrži vodu za injekcije i uvedite prozirni kraj naprave za prijenos u bočicu s praškom, tako što ćete ga utiskivati sve dok šiljak ne probije gumeni čep i naprava za prijenos bude čvrsto spojena. Naprava za prijenos mora biti postavljena okomito prije probijanja čepa na bočici s praškom. Vakuum u bočici s praškom uvući će otapalo. Ako u bočici nema vakuuma, nemojte primijeniti lijek.



11. Laganim kružnim pokretima okrećite bočicu sve dok se sav prašak ne otopi. Nemojte tresti bočicu s praškom. Pazite da se sav prašak potpuno otopi.



12. Odvojite bočicu s otapalom tako što ćete je zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu. Nemojte ukloniti prozirni kraj naprave za prijenos iz bočice s praškom.



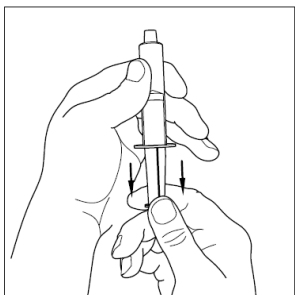
Jedna bočica rekonstituiranog lijeka Cinryze sadrži 500 IU ljudskog inhibitora C1 esteraze u 5 ml, što daje koncentraciju od 100 IU/ml. Prijeđite na postupak primjene ako bolesnik dobiva dozu od 500 IU.

Da bi se pripremila jedna doza (1000 IU/10 ml), moraju se rekonstituirati dvije bočice praška Cinryze. Stoga, ponovite gornje upute od 1 do 12 pomoću dodatnog pakiranja koje sadrži napravu za prijenos kako biste rekonstituirali drugu od dvije bočice s praškom. Nemojte ponovno uporabiti istu napravu za prijenos. Kada su dvije bočice rekonstituirane prijeđite na postupak primjene za dozu od 1000 IU.

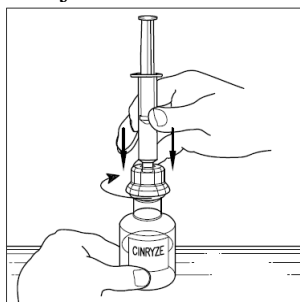
#### *Postupak primjene za dozu od 500 IU*

1. Tijekom postupka primjene potrebno je koristiti se aseptičkom tehnikom.
2. Nakon rekonstitucije, otopine lijeka Cinryze bezbojne su do plavičaste i bistre. Nemojte primijeniti lijek ako su otopine mutne ili su promijenile boju.

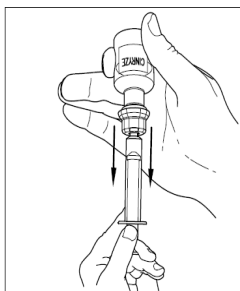
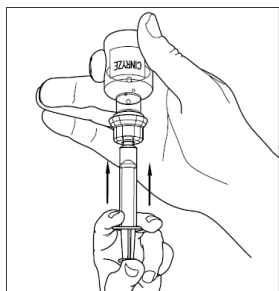
3. Uzmite sterilnu štrcaljku od 10 ml za jednokratnu uporabu i izvucite klip tako da u štrcaljku uđe približno 5 ml zraka.



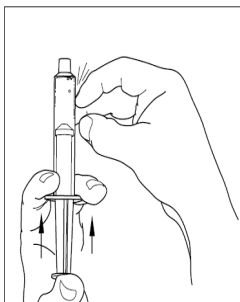
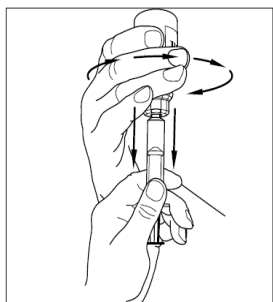
4. Spojite štrcaljku na vrh prozirnog kraja naprave za prijenos tako što ćete je zakrenuti u smjeru kazaljke na satu.



5. Nježno okrenite bočicu naopako i ubrizgajte zrak u otopinu, a potom polako uvucite rekonstituiranu otopinu lijeka Cinryze u štrcaljku.



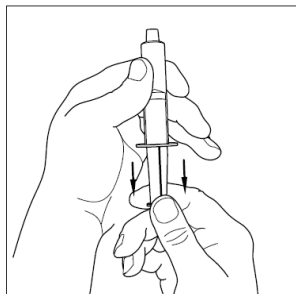
6. Odvojite štrcaljku od bočice tako što ćete je zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i odvojiti od prozirnog kraja naprave za prijenos.



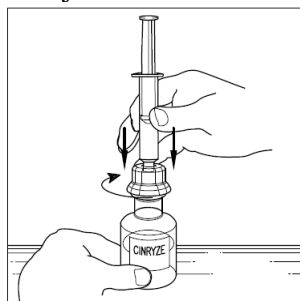
7. Prije primjene pregledajte rekonstituiranu otopinu lijeka Cinryze da ne sadrži čestice; nemojte je primijeniti ako opazite čestice.
8. Spojite set za venepunkciju sa štrcaljkom koja sadrži otopinu lijeka Cinryze i ubrizgajte je intravenski (u venu) bolesniku. Primijenite 500 IU (rekonstituiranih u 5 ml vode za injekcije) lijeka Cinryze intravenskom injekcijom brzinom od 1 ml po minuti tijekom 5 minuta.

### Postupak primjene za dozu od 1000 IU

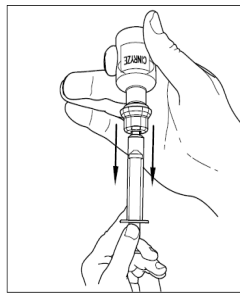
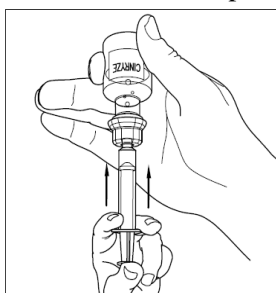
1. Tijekom postupka primjene potrebno je koristiti se aseptičkom tehnikom.
2. Nakon rekonstitucije, otopine lijeka Cinryze bezbojne su do plavičaste i bistre. Nemojte primijeniti lijek ako su otopine mutne ili su promijenile boju.
3. Uzmite sterilnu štrcaljku od 10 ml za jednokratnu uporabu i izvucite klip tako da u štrcaljku uđe približno 5 ml zraka.



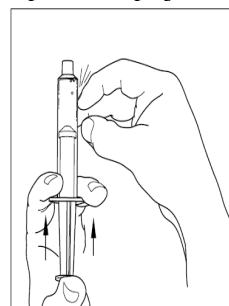
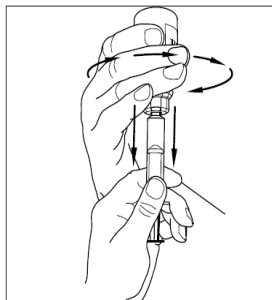
4. Spojite štrcaljku na vrh prozirnog kraja naprave za prijenos tako što ćete je zakrenuti u smjeru kazaljke na satu.



5. Nježno okrenite bočicu naopako i ubrizgajte zrak u otopinu, a potom polako uvucite rekonstituiranu otopinu lijeka Cinryze u štrcaljku.



6. Odvojite štrcaljku od bočice tako što ćete je zakrenuti u smjeru suprotnom od kazaljke na satu i odvojiti od prozirnog kraja naprave za prijenos.



7. Pomoću iste štrcaljke ponovite korake br. 3 do 6 s drugom bočicom rekonstituiranog lijeka Cinryze kako biste pripravili jednu cijelu dozu od 10 ml.
8. Prije primjene pregledajte rekonstituiranu otopinu lijeka Cinryze da ne sadrži čestice; nemojte je primijeniti ako opazite čestice.

9. Spojite set za venepunkciju sa štrcaljkom koja sadrži otopinu lijeka Cinryze i ubrizgajte je intravenski (u venu) bolesniku. Primijenite 1000 IU (rekonstituiranih u 10 ml vode za injekcije) lijeka Cinryze intravenskom injekcijom (u venu) brzinom od 1 ml po minuti tijekom 10 minuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.