

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cinryze 500 IU, prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna jednorázová injekční lahvička s práškem obsahuje Inhibitor C1 – esterasi humanus 500 mezinárodních jednotek (IU) vyrobeného z plazmy lidských dárců.

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička Inhibitor C-1 esterasi humanus 500 IU v 5 ml, což odpovídá koncentraci 100 IU/ml. Jedna IU je ekvivalentní množství Inhibitor C-1 esterasi humanus přítomnému v 1 ml normální lidské plazmy.

Celkový obsah bílkovin v rekonstituovaném roztoku je 15 ± 5 mg/ml.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna injekční lahvička přípravku Cinryze obsahuje přibližně 11,5 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Bílý prášek.

Rozpouštědlo je čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba a prevence atak angioedému před zákrokem u dospělých, dospívajících a dětí (ve věku 2 a více let) s hereditárním angioedémem (HAE).

Rutiní prevence atak angioedému u dospělých, dospívajících a dětí (6 let a více) se závažnými a rekurentními atakami hereditárního angioedému (HAE), kteří netolerují perorální preventivní léčbu nebo je tato léčba dostatečně nechrání, anebo u pacientů, jejichž ataky jsou neadekvátně zvládnuty opakovanou akutní léčbou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii přípravkem Cinryze je nutno zahájit pod dohledem lékaře se zkušenostmi s péčí o pacienty s hereditárním angioedémem (HAE).

Dávkování

Dospělí

Léčba atak angioedému

- 1000 IU přípravku Cinryze při první známce nástupu ataky angioedému.
- Druhou dávku 1000 IU lze podat, jestliže odpověď pacienta po 60 minutách nebyla dostatečná.
- U pacientů, kteří trpí laryngálními atakami, nebo pokud se započetí léčby opozdí, je možné podat druhou dávku dříve než za 60 minut.

Rutinní prevence atak angioedému

- Pro rutinní prevenci atak angioedému se doporučuje počáteční dávka 1000 IU přípravku Cinryze každé 3 až 4 dny. Interval dávkování může být nutné upravit podle individuální odpovědi. Další potřebu pravidelné profylaxe přípravkem Cinryze je nutno posuzovat pravidelně.

Prevence atak angioedému před zákrokem

- 1000 IU přípravku Cinryze během 24 hodin před lékařským, stomatologickým nebo chirurgickým zákrokem.

Pediatrická populace

Dospívající

Pro léčbu, rutinní prevenci a prevenci před zákrokem u dospívajících ve věku 12 až 17 let je dávka stejná jako u dospělých.

Děti

Bezpečnost a účinnost přípravku Cinryze u dětí mladších než 2 roky nebyla stanovena. Údaje podporující doporučené dávkování u dětí mladších než 6 let jsou velmi omezené. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodě 4.8, 5.1 a 5.2.

Léčba atak angioedému	Prevence atak angioedému před zákrokem	Rutinní prevence atak angioedému
<p><u>2 až 11 let, >25 kg:</u> 1000 IU přípravku Cinryze při prvních známkách vzniku akutní ataky.</p> <p>Druhá dávka 1000 IU se může podat v případě, že pacient nereagoval adekvátně po 60 minutách.</p> <p><u>2 až 11 let, 10-25 kg:</u> 500 IU přípravku Cinryze při první známce vzniku akutní ataky.</p> <p>Druhá dávka 500 IU se může podat v případě, že pacient nereagoval adekvátně po 60 minutách.</p>	<p><u>2 až 11 let, >25 kg:</u> 1000 IU přípravku Cinryze během 24 hodin před interním, zubním nebo chirurgickým zákrokem.</p> <p><u>2 až 11 let, 10-25 kg:</u> 500 IU přípravku Cinryze během 24 hodin před interním, zubním nebo chirurgickým zákrokem.</p>	<p><u>6 až 11 let:</u> 500 IU přípravku Cinryze každé 3 až 4 dny je doporučená počáteční dávka pro rutinní prevenci proti atakám angioedému. Dávkovací interval a dávku může být nutné upravit dle individuální odpovědi. Trvající potřeba pro pravidelnou profylaxi přípravkem Cinryze by se měla pravidelně kontrolovat.</p>

Starší pacienti

Žádné zvláštní výzkumy nebyly provedeny. Pro léčbu, rutinní prevenci a prevenci před zákrokem u starších pacientů ve věku 65 let nebo starších je dávka stejná jako u dospělých.

Porucha funkce ledvin nebo jater

Žádné zvláštní výzkumy nebyly provedeny. Pro léčbu, rutinní prevenci a prevenci před zákrokem u pacientů s poruchou ledvin nebo jater je dávka stejná jako u dospělých.

Způsob podání

Pouze intravenózní podání.

Rekonstituovaný přípravek se podává intravenózní injekcí rychlostí 1 ml za minutu. Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Trombotické příhody

Trombotické příhody byly hlášeny u novorozenců a kojenců, kteří podstoupili srdeční bypass a při tom dostávali neschválené (off-label) vysoké dávky jiného přípravku C1 antiestery (až 500 jednotek^(*)/kg) k prevenci syndromu zvýšené propustnosti kapilár (capillary leak syndrome). Podle studie na zvířatech existuje při dávkách vyšších než 200 jednotek^(*)/kg potenciální trombogenní práh. Pacienty se známými rizikovými faktory pro trombotické příhody (včetně zavedeného katetru) je třeba pozorně sledovat.

() [Historicky přiřazené hodnoty účinnosti byly vztaženy k vnitřnímu standardu, přičemž 1 jednotka (U) je ekvivalentní průměrnému množství lidského inhibitoru C1-estery (Inhibitor C1 – esterasi humanus) přítomnému v 1 ml normální lidské plazmy.] Nyní byl zaveden mezinárodní referenční standard, kde IU je také definována jako množství lidského inhibitoru C1-estery (Inhibitor C1 – esterasi humanus) přítomného v 1 ml normální lidské plazmy.*

Přenosná agens

Standardní opatření k prevenci infekcí, které jsou následkem použití léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy, zahrnují výběr dárců, vyšetření jednotlivých odebraných dávek a poolů plazmy na specifické markery infekce a zařazení účinných výrobních kroků, kterými dojde k inaktivaci/odstranění virů. Přesto nelze při podávání léčivých přípravků vyrobených z lidské krve nebo plazmy zcela vyloučit možnost přenosu infekčních agens. Totéž platí pro neznámé nebo vznikající viry a jiné patogeny.

Přijatá opatření se považují za účinná na obalené viry, např. HIV, HBV a HCV, a neobalené viry HAV a parvovirus B19.

U pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají přípravek C1 antiestery odvozený z lidské plazmy, je třeba zvážit vhodnou vakcinaci (hepatitida A a B).

Hypersenzitivita

Podobně jako u všech biologických přípravků se mohou objevit hypersenzitivní reakce. Hypersenzitivní reakce mohou mít příznaky podobné atakám angioedému. Pacienty je nutné informovat, že časné známky hypersenzitivních reakcí zahrnují vyrážku, generalizovanou kopřivku, pocit tísně na hrudi, sípání, hypotenzi a anafylaxi. Jestliže se tyto příznaky objeví po podání, musí

upozornit svého lékaře. V případě anafylaktických reakcí nebo šoku je třeba zajistit okamžitou lékařskou péči.

Domácí léčba a samopodání

Existují omezené údaje o použití tohoto léčivého přípravku v domácí péči nebo při samopodání. Možná rizika spojená s domácí léčbou se vztahují k podání jako takovému, stejně jako ke zvládnutí nežádoucích účinků, zejména hypersenzitivity. Rozhodnutí o využití domácí léčby by měl u každého pacienta individuálně učinit ošetřující lékař, který musí zajistit vhodnou instruktáž a v určitých intervalech překontrolovat techniku podávání.

Pediatrická populace

Trombotické příhody byly hlášeny u novorozenců a kojenců, kteří podstoupili srdeční bypass a při tom dostávali neschválené (off-label) vysoké dávky jiného přípravku C1 antiestery (až 500 jednotek^(*)/kg) k prevenci syndromu zvýšené propustnosti kapilár (capillary leak syndrome).

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 11,5 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje z omezeného množství exponovaných těhotenství neindikují žádné nežádoucí účinky C1 antiestery na těhotenství ani na zdraví plodu/novorozeného dítěte. Dopusud nejsou k dispozici žádné relevantní epidemiologické údaje. V reprodukčních studiích na potkanech nebyly pozorovány žádné účinky léčby na matku ani embryo/plod při hladinách dávek až 28krát převyšujících doporučenou dávku pro člověka (1000 IU) založenou na průměrné tělesné hmotnosti dospělého 70 kg. Možné riziko pro člověka není známo.

Proto je možné podávat přípravek Cinryze těhotným ženám pouze při zcela zřejmé indikaci.

Kojení

Není známo, zda se C1 antiestera vyklučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Cinryze.

Fertilita

Žádné specifické studie fertility, časného embryonálního a postnánálního vývoje ani studie karcinogenity nebyly provedeny (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Podle v současnosti dostupných klinických údajů má přípravek Cinryze malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Velmi častými nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích po infuzi přípravku Cinryze byly bolest hlavy a pocit na zvracení.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence výskytu nežádoucích účinků byly stanoveny ze 2 pivotních placebem kontrolovaných a 2 otevřených studií s 251 pacienty. K přiřazení kategorií frekvence byly použity pouze frekvence vycházející z výskytu hlášeného v klinických hodnoceních.

Nežádoucí účinky při léčbě přípravkem Cinryze jsou klasifikovány podle tříd orgánových systémů podle databáze MedDRA a absolutní frekvence v tabulce 1. V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti. Frekvence se definují jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10000$), a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích a ve zprávách po uvedení na trh

Třída orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy imunitního systému	Časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	Méně časté	Hyperglykemie
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy
	Časté	Závrať
Cévní poruchy	Méně časté	Žilní trombóza, flebitida, pálení v žíle, návaly horka
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Méně časté	Kašel
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea
	Časté	Zvracení
	Méně časté	Průjem, bolest břicha
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Vyrážka, erytém, pruritus
	Méně časté	Kontaktní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Otoky kloubů, artralgie, myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Vyrážka/erytém v místě vpichu, bolest v místě infuze, pyrexie
	Méně časté	Hrudní diskomfort

Popis vybraných nežádoucích účinků

Mezi hlášenými případy žilní trombózy byla nejčastějším zásadním rizikovým faktorem přítomnost zavedeného katetru.

Lokální reakce v místě aplikace byly méně časté. V klinických studiích se lokální reakce (popsané jako bolestivost, modřiny nebo vyrážka v místě vpichu injekce/katetru, pálení v žíle nebo flebitida) objevily v souvislosti s přibližně 0,2 % infuzí.

Pediatrická populace

V klinických studiích bylo zahrnuto a vystaveno účinkům více než 2500 infuzí přípravku Cinryze 61 specifických pediatrických subjektů (2–5 let, n=3; 6–11 let, n=32; 12–17 let, n=26). U těchto dětí byly v souvislosti s přípravkem Cinryze zaznamenány pouze tyto nežádoucí účinky: bolest hlavy, nauzea, pyrexie a erytém v místě infuze. Žádný z těchto nežádoucích účinků nebyl závažný a žádný nevedl k vysazení léčivého přípravku.

Celkově je bezpečnost a snášenlivost přípravku Cinryze u dětí, dospívajících a dospělých podobná. Bezpečnost s ohledem na přenosná agens viz bod 4.4.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léky používané při hereditárním angioedému, C1 inhibitor získaný z plazmy, ATC kód: B06AC01.

Mechanismus účinku

C1 antiesterasa je protein z nadrodiny inhibitorů serinových proteáz, též serpinů. Hlavní funkcí serpinů je regulace aktivity serinových proteáz. C1 antiesterasa je glykoprotein s jedním řetězcem, který se nachází v plazmě. V maturovaném stavu je tvořen 478 aminokyselinami o zdánlivé molekulové hmotnosti 105 kD.

C1 antiesterasa inhibuje komplementový systém vazbou C1r a C1s, dvou aktivních podjednotek enzymu první komponenty klasické dráhy komplementového systému (C1), stejně jako serinové proteázy asociované s lektinem vázajícím manózu v lektinové dráze. Primárním substrátem aktivovaného enzymu C1 je C4; není-li C1 inhibován, dojde ke snížení hladin C4. C1 je nejdůležitějším inhibitorem kontaktní aktivace a reguluje kontaktní systém a vlastní koagulační kaskádu vazbou na kalikrein a faktor XIIa a jejich inaktivací. Jelikož jsou tyto cesty součástí kaskád amplifikace enzymu, bez C1 antiesterasy může vést spontánní nebo spouštěčem indukovaná aktivace těchto cest k nezadržitelné aktivaci a otokům.

Farmakodynamické účinky

V klinických studiích vedlo intravenózní podání přípravku Cinryze k významnému zvýšení systémových hladin antigenní a funkční C1 antiesterasy do 1 hodiny po podání. Podání C1 antiesterasy zvyšuje sérové hladiny C1 antiesterasy a dočasně obnovuje přirozenou regulaci

kontaktního, komplementového a fibrinolytického systému, čímž kontroluje otékání a náchylnost k otékání.

Nízké hladiny sérového C4 často korelují s atakami HAE. Léčba přípravkem Cinryze vedla ke zvýšení hladin C4 za 12 hodin. Existuje statisticky významný ($p = 0,0017$) rozdíl ve změnách průměrných hodnot oproti výchozím hodnotám mezi léčenými skupinami za 12 hodin, což dokazuje spojení léčby přípravkem Cinryze se zvýšením aktivity C4 (Cinryze + 2,9 mg/dl oproti placebo + 0,1 mg/dl).

Klinická účinnost a bezpečnost

Údaje ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií (LEVP 2005-1/A a LEVP 2005-1/B), údaje ze dvou otevřených studií (LEVP 2006-1 a LEVP 2006-4) a 2 pediatrických klinických studií (0624-203 a 0624-301) prokázaly účinnost přípravku Cinryze při léčbě a prevenci atak angioedému u pacientů s HAE.

Přípravek Cinryze při léčbě atak HAE

Ve studii LEVP 2005-1/A bylo použito randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované schéma paralelních skupin; bylo randomizováno 71 pacientů s akutními atakami HAE (36 přípravku Cinryze, 35 placebo). Studie prokázala, že léčba přípravkem Cinryze do 4 hodin od vzniku ataky HAE vedla k více než dvojnásobnému zkrácení doby do začátku jednoznačné úlevy charakterizujícího příznaku ataky HAE ve srovnání s placebem (medián 2 hodiny u přípravku Cinryze oproti > 4 hodinám u placebo, $p = 0,048$). Léčba přípravkem Cinryze také vedla k více než dvojnásobnému zkrácení doby do úplné rezoluce ataky HAE ve srovnání s placebem (medián 12,3 hodiny oproti 31,6 hodinám, $p = 0,001$). Podíl pacientů se začátkem jednoznačné úlevy charakterizujícího příznaku do 4 hodin po podání dávky byl 60 % u přípravku Cinryze a 42 % u placebo ($p = 0,062$). Žádný z 15 pacientů léčených otevřeně přípravkem Cinryze pro laryngální ataky HAE nevyžadoval intubaci.

V otevřené studii LEVP 2006-1 bylo u 101 pacientů léčeno celkem 609 akutních atak HAE (medián 3 ataky na pacienta; rozmezí 1–57). Do 4 hodin po podání dávky přípravku Cinryze bylo dosaženo jednoznačné úlevy charakterizujícího příznaku u 87 % atak. U 95 % atak byla pozorována klinická úleva a/nebo pacienti byli propuštěni domů do 4 hodin. U pacientů s > 1 atakou byl podíl atak odpovídajících do 4 hodin od podání dávky přípravku Cinryze a doba do odpovědi srovnatelné bez ohledu na počet léčených atak. Žádný ze 84 samostatných laryngálních atak HAE nevyžadoval po léčbě přípravkem Cinryze intubaci.

Přípravek Cinryze při rutinní prevenci atak HAE

Ve studii LEVP 2005-1/B bylo použito randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované schéma se zkříženým uspořádáním; 22 pacientů bylo hodnotitelných z hlediska účinnosti (randomizováno a léčeno v obou zkřížených obdobích). Studie prokázala, že profylaxe přípravkem Cinryze vedla k více než dvojnásobnému snížení počtu atak HAE ve srovnání s placebem (průměr 6,3 atak u přípravku Cinryze oproti 12,8 atak u placebo, $p < 0,0001$). Ataky angioedému byly také méně závažné v průběhu profylaktické léčby přípravkem Cinryze ve srovnání s placebem (průměrné skóre závažnosti 1,3 oproti 1,9 nebo 32% redukce, $p = 0,0008$) a trvaly kratší dobu (průměr 2,1 dne oproti 3,4 dnům nebo 38% redukce, $p = 0,0004$). Celkový počet dnů s otokem v průběhu profylaktické léčby přípravkem Cinryze byl nižší ve srovnání s placebem (průměr 10,1 dne oproti 29,6 dnům nebo 66% snížení, $p < 0,0001$). Kromě toho bylo na léčbu atak HAE zapotřebí méně infuzí otevřeného přípravku Cinryze v průběhu léčby přípravkem Cinryze ve srovnání s placebem (průměr 4,7 infuze oproti 15,4 infuzím nebo 70% snížení, $p < 0,0001$).

V otevřené studii LEVP 2006-4 dostávalo 146 pacientů přípravek Cinryze jako profylaxi HAE v obdobích o délce od 8 dnů do přibližně 32 měsíců (medián 8 měsíců). Před zařazením hlásili pacienti střední měsíční míru výskytu atak 3,0 (rozmezí 0,08–28,0). V průběhu profylaktické léčby přípravkem Cinryze byla tato míra výskytu 0,21 (rozmezí 0–4,56) a 86 % pacientů zaznamenalo v průměru ≤ 1 ataku za měsíc. U pacientů, kteří profylakticky dostávali přípravek Cinryze alespoň 1 rok, zůstala

měsíční míra výskytu na pacienta stále nízká (0,34 ataky za měsíc) ve vztahu k míře výskytu před studií.

Přípravek Cinryze při prevenci atak HAE před zákrokem

Otevřený přípravek Cinryze byl podán v průběhu 24 hodin celkem před 91 lékařskými, zubařskými nebo chirurgickými zákroky v klinickém programu (40 zákroků u dětí a 51 zákroků u dospělých). U 98 % zákroků nebyly hlášeny žádné ataky HAE v průběhu 72 hodin po dávce přípravku Cinryze.

Pediatrická populace (věková skupina 6–11 let)

Přípravek Cinryze při léčbě atak HAE

Studie LEVP 2006-1: Dvacet dva pediatrických pacientů bylo léčeno pro 121 akutních atak HAE. Podíl atak HAE, u nichž se dosáhlo jednoznačné úlevy charakterizujícího příznaku do 4 hodin od léčby přípravkem Cinryze byl srovnatelný u 22 dětí zařazených do studie (věkové rozmezí 2–17) a dospělých s 89 %, resp. 86 % atak, při nichž se dosáhlo úlevy.

Studie 0624-203: Devět subjektů (průměrný věk: 6 - 11) bylo zařazeno a dostaly jednu dávku přípravku Cinryze: 3 subjekty (10 - 25 kg) dostaly 500 jednotek(*); 3 subjekty (>25 kg) 1000 jednotek(*) a 3 subjekty (>25 kg) 1500 jednotek(*). Všechny 9 (100%) subjektů dosáhlo začátku jednoznačné úlevy charakterizujícího příznaku během 4 hodin po zahájení léčby přípravkem Cinryze. Medián intervalu byl 0,5 hodiny (průměr: 0,25-2,5 hodin): 1,25, 0,25 a 0,5 hodin ve skupinách s 500 jednotkami(*), 1000 jednotkami(*) resp. 1500 jednotkami(*) přípravku Cinryze. Medián intervalu pro kompletní ústup ataky HAE pro 9 subjektů byl 13,6 hodin (rozsah: 1,6-102,3 hodin).

Přípravek Cinryze při prevenci atak HAE

Studie LEVP 2006-4: Před zařazením do studie hlásilo 23 dětí (věkové rozmezí 3–17 let) střední měsíční míru výskytu atak HAE 3,0 (rozmezí 0,5–28,0). V průběhu studie, kdy byly děti profylakticky léčeny přípravkem Cinryze (1000 jednotek(*) každé 3 až 7 dnů, s výjimkou 3 letého dítěte, které dostávalo 500 jednotek(*) každé 3 až 7 dnů), byla zaznamenána u dětí v různých věkových podskupinách střední měsíční míra výskytu atak HAE 0,4 (rozmezí 0–3,4) a 87 % dětí byla hlášena v průměru ≤ 1 ataka za měsíc. Tyto výsledky byly srovnatelné s výsledky získanými u dospělých.

Studie 0624-301: Šest pediatrických pacientů (6 až 11 let věku) bylo zařazeno a randomizováno pro podávání dvakrát týdně po dobu 12 týdnů ve 2 léčebných sekvencích (500/1000 jednotek(*) nebo 1000/500 jednotek(*) přípravku Cinryze. Obě dávky vedly v podobnou redukci frekvence atak a ukázaly klinický přínos týkající se závažnosti, trvání a požadavku na akutní léčbu atak.

Pediatrická populace (věková skupina < 6 let)

Pro 3 subjekty mladší než 6 let bylo podávání přípravku Cinryze (500 jednotek(*) nebo 1000 jednotek(*) spojeno se zvýšením hladin C1 INH a klinické účinnosti při akutní léčbě a prevenci atak. Celkové podání přípravku Cinryze bylo dobře tolerováno.

Ve všech studiích vedlo podávání přípravku Cinryze ke zvýšení hladin antigenní a funkční C1 antiesterasy po infuzi ve srovnání s hodnotami před infuzí u dětí a dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientů s nesymptomatickým HAE byla provedena randomizovaná, otevřená farmakokinetická studie paralelních skupin s přípravkem Cinryze. Pacienti dostali buď jednorázovou intravenózní dávku 1000 jednotek(*) nebo 1000jednotkovou(*) dávku, po níž následovala za 60 minut další dávka 1000 jednotek(*). Průměrné farmakokinetické parametry funkční C1 antiesterasy, které byly získány z údajů o koncentraci korigovaných vzhledem k výchozí hodnotě, jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2. Průměrné farmakokinetické parametry funkční C1 antiestery po podání přípravku Cinryze

Parametry	Jednotlivá dávka (1000 jednotek*)	Dvojitá dávka (dávka 1000 jednotek (U) následovaná po 60 minutách druhou 1000jednotkovou dávkou)
C _{výchozí} (U/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (U/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C _{max} korigovaná vzhledem k výchozí hodnotě (U/ml)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (hod) [medián (rozmezí)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (U*hod/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
AUC _(0-t) korigovaná vzhledem k výchozí hodnotě (U*hod/ml)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
Clearance CL (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Poločas eliminace (hod)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n = počet hodnocených subjektů.

* Historicky přiřazené hodnoty účinnosti jsou vyjádřeny v jednotkách (U) vztažených k vnitřnímu standardu.

Po intravenózním podání jednotlivé dávky přípravku Cinryze pacientům s HAE se v průběhu 1 až 2 hodin sérová koncentrace funkční C1 antiestery zdvojnásobila. Maximální koncentrace v séru (C_{max}) a plocha pod křivkou závislosti sérové koncentrace na čase (AUC) se zvyšovala od jednotlivé k dvojitě dávce, přestože zvýšení nebylo úměrné dávce. Průměrný poločas eliminace funkční C1 antiestery po podání přípravku Cinryze byl 56 hodin u jednotlivé dávky a 62 hodin u dvojitě dávky.

Jelikož je C1 antiestera endogenní protein lidské plazmy, nepodléhá metabolizaci izoenzymy cytochromu P450, exkreci ani farmakokinetickým mezilékovým interakcím, které vykazují mnohé sloučeniny o nízké molekulární hmotnosti. Očekávaným výsledkem metabolismu glykoproteinu je jeho degradace na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny. Vzhledem k tomu se neočekává, že by farmakokinetika a exkrece přípravku Cinryze byly narušeny ledvinovou nebo jaterní poruchou.

Pediatrická populace

Aktivita funkční C1 antiestery byla měřena u dětí ve dvou otevřených studiích (viz bod 5.1). Průměrné zvýšení aktivity funkční C1 antiestery oproti výchozí hodnotě měřené 1 hodinu po podání dávky u dětí ve věku 2 až < 18 let bylo v rozmezí od 20 % do 88 % ve studii LEVP 2006-1 (léčba) a od 22 % do 46 % ve studii LEVP 2006-4 (prevence) ve srovnání s 21 % až 66 %, resp. 25 % až 32 % u dospělých. Dvě další studie hodnotily plasmatické hladiny u dětí (6 – 11 let).

Ve studii 0624-203 byl plasmatický antigen C1 INH a funkční aktivita C1 INH u 9 pacientů dosažen po jedné i.v. dávce 500 jednotek(*), 1000 jednotek(*) nebo 1500 jednotek(*) přípravku Cinryze na základě tělesné hmotnosti (viz bod 5.1). Bylo prokázáno zvýšení hladin antigenu C1 INH a funkční aktivity C1 INH nad výchozí hodnoty po 1 hodině a 24 hodinách po dávce.

Ve studii 0624-301 byl měřen plasmatický antigen C1 INH a funkční aktivita C1 INH u 6 pacientů před dávkou a 1 hodinu po i.v. podání dvou dávek přípravku Cinryze (500 jednotek(*) a 1000 jednotek(*) každé 3 nebo 4 dny po dobu 12 týdnů. Obě dávky přípravku Cinryze vedly k relevantním plasmatickým hladinám C1 INH a funkční aktivitou C1 INH.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií obecné toxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Žádné studie genotoxicity nebyly provedeny, protože je nepravděpodobné, že by účinná látka přímo působila na DNA nebo na jiný chromozomální materiál.

Žádné studie fertility, časného embryonálního a postnatálního vývoje ani studie karcinogenity nebyly provedeny, protože se předpokládá, že chronické podávání zvířatům by bylo spojeno s vývojem neutralizujících protilátek proti lidskému proteinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek:

Chlorid sodný
Sacharosa
Natrium-citrát
Valin
Alanin
Threonin

Rozpouštědlo:

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

K podání přípravku použijte pouze stříkačku bez silikonu (dodávanou v balení).

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po rekonstituci by měl být přípravek použit okamžitě. Chemická a fyzikální stabilita přípravku připraveného k použití však byla prokázána po dobu 3 hodin při pokojové teplotě (15 °C – 25 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

500 IU C1 antiestery v injekční lahvičce z bezbarvého skla (třídy I) uzavřené pryžovou zátkou (typu I) a hliníkovým uzávěrem s plastovým odlamovacím víčkem (flip-off).

5 ml vody pro injekci v injekční lahvičce z bezbarvého skla (třídy I) uzavřené pryžovou zátkou (typu I) a hliníkovým uzávěrem s plastovým odlamovacím víčkem.

Jedno balení obsahuje:

dvě injekční lahvičky s práškem,
dvě injekční lahvičky s rozpouštědlem,
2 přepouštěcí filtry, 2 jednorázové 10ml injekční stříkačky, 2 soupravy pro venepunkci a 2 ochranné podložky.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Jedna souprava obsahuje materiál pro jednu dávku 1000 IU nebo dvě dávky 500 IU.

Rekonstituce a podávání přípravku Cinryze

Rekonstituce, podávání přípravku a zacházení se soupravou pro podání a jehlami se musí provádět opatrně.

Použijte buď přepouštěcí filtr dodávaný společně s přípravkem Cinryze, nebo komerčně dostupnou dvojitou jehlu.

Příprava a zacházení

Přípravek Cinryze je určen pro intravenózní podání po rekonstituci vodou pro injekci. Injekční lahvička přípravku Cinryze je pouze na jednorázové použití.

Rekonstituce

Jedna injekční lahvička s práškem, 1 injekční lahvička s rozpouštědlem, 1 přepouštěcí filtr, 1 jednorázová 10 ml injekční stříkačka, 1 souprava na venepunkci a 1 ochranná podložka jsou nutné pro přípravu 500 IU.

Dvě injekční lahvičky s práškem, 2 injekční lahvičky s rozpouštědlem, 2 přepouštěcí filtry, 1 jednorázová 10 ml injekční stříkačka, 1 souprava na venepunkci a 1 ochranná podložka jsou nutné pro přípravu 1000 IU.

Jedna injekční lahvička s přípravkem se rekonstruuje v 5 ml vody pro injekci.

Jedna injekční lahvička rekonstituovaného přípravku Cinryze odpovídá dávce 500 IU.

Dvě injekční lahvičky rekonstituovaného přípravku Cinryze odpovídají dávce 1000 IU. Proto se pro jednu dávku 1000 IU spojí dvě injekční lahvičky.

1. Pracujte na dodané podložce a před provedením následujících kroků si umyjte ruce.
2. Při rekonstituci je potřeba pracovat asepticky.
3. Zajistěte, aby injekční lahvička s práškem a injekční lahvička s rozpouštědlem měly pokojovou teplotu (15 °C – 25 °C).
4. Uvolněte štítek injekční lahvičky s práškem odtržením perforovaného proužku označeného otočeným trojúhelníkem.
5. Odstraňte plastová víčka z injekční lahvičky s práškem a rozpouštědlem.
6. Zátky otřete desinfekčním tamponem a před použitím je nechte oschnout.
7. Odstraňte ochranný kryt z krabičky přepouštěcího filtru. Nevyndávejte filtr z krabičky.
8. Poznámka: přepouštěcí filtr musí být nejdříve připojen k injekční lahvičce s rozpouštědlem před připojením k injekční lahvičce s práškem, aby se zamezilo porušení vakua uvnitř injekční lahvičky s práškem. Umístěte injekční lahvičku s rozpouštědlem na rovný povrch a vsuňte modrý konec přepouštěcího filtru do injekční lahvičky s rozpouštědlem tak, že budete tlačit hrotem do středu zátky injekční lahvičky s rozpouštědlem, dokud hrot nepronikne dovnitř a filtr nezapadne na své místo. Přepouštěcí filtr musí být před proděravěním zátkového uzávěru ve vertikální poloze.
9. Odstraňte plastovou krabičku z přepouštěcího filtru a vyhoďte ji. Dávejte pozor, abyste se nedotkli nechráněného konce přepouštěcího filtru.
10. Umístěte injekční lahvičku s práškem na rovný povrch. Převraťte přepouštěcí filtr a injekční lahvičku s rozpouštědlem obsahující vodu pro injekci a vsuňte průhledný konec přepouštěcího filtru do injekční lahvičky s práškem tak, že budete tlačit hrotem do pryžové zátky, dokud hrot nepronikne dovnitř a filtr nezapadne na své místo. Přepouštěcí filtr musí být před proděravěním zátkového uzávěru injekční lahvičky s práškem ve vertikální poloze. Vakuum v injekční

lahvičky s práškem nasaje rozpouštědlo. Není-li v injekční lahvičce vakuum, přípravek nepoužívejte.

11. Zlehka míchejte injekční lahvičkou s práškem, dokud se všechen prášek nerozpustí. Netřepte injekční lahvičkou s práškem. Ujistěte se, že všechen prášek je zcela rozpuštěný.
12. Odpojte injekční lahvičku s rozpouštědlem tak, že jí otočíte proti směru hodinových ručiček. Nevyjímejte průhledný konec přepouštěcího filtru z injekční lahvičky s práškem.

Jedna injekční lahvička rekonstituovaného přípravku Cinryze obsahuje 500 IU C1 antiestery v 5 ml, z čehož vyplývá koncentrace 100 IU/ml. Pokračujte v podávání, pokud pacienti dostávají *dávku 500 IU*.

Musí se rekonstituovat dvě injekční lahvičky přípravku Cinryze, aby vznikla jedna dávka (1000 IU/10 ml). Proto zopakujte pokyny 1 až 12 uvedené výše s použitím další krabíčky obsahující přepouštěcí filtr k rekonstrukci druhé ze dvou injekčních lahviček s práškem. Nepoužívejte přepouštěcí filtr opakovaně. Jakmile se dvě injekční lahvičky rekonstruují, pokračujte v podávání pro dávku 1000 IU.

Postup podávání pro dávku 500 IU

1. Při podávání je potřeba pracovat asepticky.
2. Po rekonstrukci je roztok přípravku Cinryze bezbarvý až slabě namodralý a čirý. Nepoužívejte přípravek, jestliže je roztok zakalený nebo jinak zbarvený.
3. Do sterilní 10 ml injekční stříkačky na jedno použití natáhněte potáhnutím pístu přibližně 5 ml vzduchu.
4. Připojte stříkačku na vrchní část průhledného konce přepouštěcího filtru otočením po směru hodinových ručiček.
5. Pozvolna převraťte injekční lahvičku a vstříkněte vzduch do roztoku, a potom pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok přípravku Cinryze do stříkačky.
6. Odpojte stříkačku od injekční lahvičky tak, že jí pootočíte proti směru hodinových ručiček a uvolníte z průhledného konce přepouštěcího prostředku.
7. Před podáním zkontrolujte, zda v rekonstituovaném roztoku přípravku Cinryze nejsou přítomny částice; nepoužívejte, pokud vidíte částice.
8. Připojte ke stříkačce obsahující roztok přípravku Cinryze soupravu pro venepunkci a aplikujte intravenózně pacientovi. Podejte 500 IU (rekonstituovaných v 5 ml vody pro injekci) přípravku Cinryze intravenózní injekcí rychlostí 1 ml za minutu v průběhu 5 minut.

Postup podávání pro dávku 1000 IU

1. Při podávání je potřeba pracovat asepticky.
2. Po rekonstrukci je roztok přípravku Cinryze bezbarvý až slabě namodralý a čirý. Nepoužívejte přípravek, jestliže je roztok zakalený nebo jinak zbarvený.
3. Do sterilní 10 ml injekční stříkačky na jedno použití natáhněte potáhnutím pístu přibližně 5 ml vzduchu.
4. Připojte stříkačku na vrchní část průhledného konce přepouštěcího filtru otočením po směru hodinových ručiček.
5. Pozvolna převraťte injekční lahvičku a vstříkněte vzduch do roztoku, a potom pomalu natáhněte rekonstituovaný roztok přípravku Cinryze do stříkačky.
6. Odpojte stříkačku od injekční lahvičky tak, že jí pootočíte proti směru hodinových ručiček a uvolníte z průhledného konce přepouštěcího filtru.
7. Použijte stejnou stříkačku a s druhou injekční lahvičkou rekonstituovaného přípravku Cinryze zopakujte kroky 3 až 6, aby vznikla jedna celá 10 ml dávka.
8. Před podáním zkontrolujte, zda v rekonstituovaném roztoku přípravku Cinryze nejsou přítomny částice; nepoužívejte, pokud vidíte částice.
9. Připojte ke stříkačce obsahující roztok přípravku Cinryze soupravu pro venepunkci a vstříkněte intravenózně pacientovi. Podejte 1000 IU (rekonstituovaných v 10 ml vody pro injekci) přípravku Cinryze intravenózní injekcí rychlostí 1 ml za minutu v průběhu 10 minut.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Shire Services BVBA
Rue Montoyer 47
1000 Brusel
Belgie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/11/688/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. června 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 26. května 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

10/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.