

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

“▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?”

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CINRYZE 500 U / 5mL IV enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: C1 esteraz inhibitörü (insan)

Her tek kullanımlık toz flakonu 500 Ünite C1 inhibitörü (insan)¹ içermektedir.

Sulandırmadan sonra bir flakon, 100 Ünite/ml'lik bir konsantrasyona karşılık gelecek şekilde, 5 ml başına 500 Ünite C1 esteraz inhibitörü (insan) içermektedir. Bir Ünite, normal insan plazmasının 1 mL'sinde bulunan ortalama C1 inhibitörü miktarına eşdeğerdir.

Sulandırılmış çözeltinin toplam protein içeriği 15 ± 5 mg/ml'dir.

Yardımcı madde(ler):

Her CINRYZE flakonu yaklaşık 11.5 mg sodyum içermektedir. Yardımcı maddelerin tam listesi için, 6.1'e bakınız.

¹ İnsan kaynaklı plazmadan üretilmiştir.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti için toz ve çözücü.

Beyaz toz.

Çözücü berrak, renksiz bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Herediter Anjiyoödem (HAÖ) olan erişkinlerde ve adolesanlarda anjiyoödem ataklarının tedavi ve atakların önlenmesi amacıyla prosedür öncesi uygulanması
- Şiddetli ve tekrarlayıcı atakları olan erişkin veya adolesan HAÖ hastalarında, tekrarlanan akut tedaviler ile yeterli kontrol sağlanamadığı veya oral önleme tedavilerinin tolere edilemediği veya oral önleme tedavileri ile yeterli korumanın sağlanamadığı durumlarda anjiyoödem ataklarının rutin önlenmesi

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CINRYZE tedavisi, HAÖ hastalığı hakkında tecrübeli bir doktor tarafından düzenlenmelidir.

Erişkinler:

Anjiyoödem ataklarının tedavisi

- Akut atağın ilk belirti veya bulgusu oluştuğunda 1000 Ünite CINRYZE

- Tedavi başladıktan 60 (altmış) dakika sonra yeterli yanıt alınamayan hastalarda 1000 Ünite ikinci doz olarak uygulanabilir.
- Şiddetli ataklarda ve özellikle laringeal ataklarda veya akut atak tedavisinin geç başladığı hastalarda, 1000 ünitelik ikinci doz 60 (altmış) dakika beklenmeksizin uygulanabilir.

Anjiyoödem ataklarının rutin önlenmesi

- Anjiyoödem ataklarının rutin olarak önlenmesinde, önerilen başlangıç dozu her 3 veya 4 günde bir uygulanan 1000 Ünite CINRYZE'dir. Tedavi zaman aralıkları bireysel yanıtta göre ayarlanır. CINRYZE ile düzenli profilaksiye duyulan gereksinim düzenli aralıklarla gözden geçirilmelidir.

Anjiyoödem ataklarının prosedür öncesinde önlenmesi

- Tıbbi, cerrahi veya dental bir prosedürden önceki 24 saat içinde 1000 Ünite CINRYZE.

Pediyatrik Popülasyon:

Adölesanlarda doz erişkinlerle aynıdır.

Uygulama şekli:

İntravenöz kullanım içindir.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin talimatlar için bkz. bölüm 6.6.

Sulandırılmış ürün dakikada 1 ml'lik bir hızda intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Bu hastalarla ilgili özel bir çalışma yapılmamıştır. Böbrek veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda tedavi, rutin önleme ve prosedür öncesi önleme için doz, erişkinlerde kullanılanın aynıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Adölesanlarda tedavi, rutin önleme ve prosedür öncesi önleme için doz, erişkinlerde kullanılanın aynıdır.

Adölesans öncesi çocuklarda CINRYZE güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Güncel olarak mevcut veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de tarif edilmektedir ancak pozolojiye dair hiçbir öneride bulunulamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Bu hastalarla ilgili özel bir çalışma yapılmamıştır. 65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda tedavi, rutin önleme ve prosedür öncesi önleme için doz erişkinlerde kullanılanın aynıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etken maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Trombotik olaylar

Kapiller sızıntı sendromunu önlemek için kardiyak bypass ameliyatı geçiren yenidoğan ve infant bireylerde, bir başka C1 inhibitörü ürününün endikasyon dışı yüksek dozlarının (500 Ünite/kg) uygulanması sırasında trombotik olaylar bildirilmiştir. Bir hayvan çalışmasına dayalı olarak, 200 Ünite/kg'nin üzerindeki dozlarda potansiyel bir trombojenik eşik vardır.

Trombotik olaylar açısından bilinen risk faktörleri olan hastalar (kalıcı kateter dahil) yakından takip edilmelidir.

Virüs güvenliği

CINRYZE, insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. CINRYZE’da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınması dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir(hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Ayrıca;

CINRYZE kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin hastaya bulaşmasını önlemek için uygun aşuların (Hepatit A, Hepatit B, vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hastalar açısından CINRYZE her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

Aşırı duyarlılık

Herhangi bir biyolojik ürün ile olduğu gibi, aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları anjiyoödem atakları ile benzer semptomlara sahip olabilir. Hastalar ürtiker, yaygın ürtiker, göğüs daralması, hırıltı, hipotansiyon ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri hakkında bilgilendirilmelidirler. Eğer bu semptomlar uygulamadan sonra meydana gelirse, doktorları harekete geçirmelidirler. Anafilaktik reaksiyonlar veya şok durumunda, acil tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Evde tedavi ve kendi kendine uygulama

Bu tıbbi ürünün evde uygulanmasına veya hastanın kendisi tarafından uygulanmasına dair sınırlı veri mevcuttur. Evde tedavi ile ilişkili potansiyel riskler özellikle aşırı duyarlılık başta olmak üzere advers ilaç reaksiyonlarının ele alınmasının yanı sıra uygulamanın kendisi ile ilgilidir. Bireysel olarak bir hasta için evde tedavi uygulamasına dair karar, uygun eğitimin verilmesini ve kullanımın düzenli aralıklarla gözden geçirilmesini sağlaması gereken ve tedaviyi yapan doktor tarafından alınmalıdır.

Bir hastaya CINRYZE her uygulandığında, hasta ve ürünün serisi arasındaki bağlantıyı korumak için ürünün isminin ve seri numarasının kaydedilmesi şiddetle önerilir.

Her CINRYZE flakonu yaklaşık 11.5 mg sodyum içermektedir. Kontrollü sodyum diyeti olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri yoktur.

Gebelik dönemi

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, C1 inhibitörünün gebelik üzerinde ya da fetusun/yenidoğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar, herhangi bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz.bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bu nedenle, gebelere ancak kesin endikasyon varsa uygulanmalıdır.

Laktasyon dönemi

C1 inhibitörünün anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Yenidoğan/infant için risk gözardı edilemez. C1 inhibitörünün süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da CINRYZE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve CINRYZE tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Fertilite, erken embriyonik ve postnatal gelişim veya karsinojenisiteye ilişkin hiçbiri spesifik çalışma yürütülmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Güncel klinik verilere göre, CINRYZE'in araç ve makine kullanımı üzerinde hafif etkileri görülebilir. Bu nedenle araç veya makine kullanırken dikkatli olunmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın	:10 hastanın en az birinde görülebilir.
Yaygın	:10 hastanın birinden az, fakat 100 hastanın birinden fazla görülebilir.
Yaygın olmayan	:100 hastanın birinden az, fakat 1000 hastanın birinden fazla görülebilir.
Seyrek	:1.000 hastanın birinden az görülebilir.
Çok seyrek	:10.000 hastanın birinden az görülebilir.
Bilinmiyor	:Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Sistem Organ Sınıfı	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları						Aşırı duyarlılık
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hiperglisemi			
Sinir sistemi hastalıkları			Baş dönmesi, baş ağrısı			
Vasküler hastalıkları			Venöz tromboz, flebit, venöz yanma, sıcak basması			
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları			Öksürük			
Gastrointestinal hastalıklar			Bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı			
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü	Kontakt dermatit, eritem, kaşıntı			
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıklar			Eklemler şişmesi, artralji, miyalji			
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar			Enjeksiyon bölgesinde döküntü/eritem, infüzyon bölgesinde ağrı, göğüs rahatsızlığı, yüksek ateş			

Advers reaksiyon sıklığı esas olarak HAÖ'li bireylerde tamamlanmış 8 klinik çalışmada bildirilen ve CINRYZE ile ilgili advers olayların toplamına dayalı olarak yazılmıştır. Bunlar; 2 plasebo kontrollü çalışmadan, 3 açık etiketli çalışmadan ve 3 insani amaçlı ilaca erken erişim programından ve pazarlama sonrası raporlardan elde edilen verilerden oluşmaktadır. Bu çalışmalarda toplam 385 bireyde 14,500'den fazla CINRYZE infüzyonu mevcuttur.

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda CINRYZE infüzyonunun ardından gözlenen tek yaygın advers reaksiyon döküntü olmuştur; döküntü özelliklerine ilişkin tarifler spesifik olmamıştır ancak tipik olarak üst ekstremiteleri, göğsü, karın bölgesini veya enjeksiyon bölgesini etkilediği belirtilmiştir. Döküntüler ciddi olmamıştır ve tıbbi ürünün bırakılmasına yol açmamıştır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Venöz tromboz raporlarına göre, altta yatan risk faktörlerinden en yaygını kalıcı bir kateterin varlığı olmuştur.

Enjeksiyon bölgesindeki lokal reaksiyonlar yaygın olmayan sıklıkta gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda, lokal reaksiyonlar (enjeksiyon/kateter bölgesinde ağrı, morarma veya döküntü, venöz yanma veya flebit olarak tarif edilen) infüzyonların yaklaşık %0.2'si ile ilişkili olarak ortaya çıkmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Tamamlanmış 8 klinik çalışmada, 46 farklı pediyatrik birey kaydedilmiş ve CINRYZE'a maruz kalmıştır (2-5 yaş, n=3; 6-11 yaş, n=17; 12-17 yaş, n=26). Bu çocuklar arasında, CINRYZE ile gözlenen advers reaksiyonlar yalnızca baş ağrısı, bulantı, yüksek ateş ve infüzyon bölgesinde eritem olmuştur. Advers reaksiyonların hiçbiri ağır olmamıştır ve hiçbiri tıbbi ürünün bırakılmasına yol açmamıştır. Toplamda, CINRYZE'ın güvenliliği ve tolerabilitesi çocuklarda ve erişkinlerde benzerdir.

Bulaşıcı ajanlar ile ilgili güvenlilik için, bkz. bölüm 4.4.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel:0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Hiçbir doz aşımı olgusu bildirilmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Herediter anjiyoödemde kullanılan ilaçlar, C1 inhibitörü, plazma kaynaklı.

ATC kodu: B06AC01.

Etki mekanizması

C1 inhibitörü, serin proteaz inhibitörü veya serpin protein süper ailesinin bir üyesidir. Serpinlerin ana fonksiyonu serin proteazların aktivitesinin düzenlenmesidir. C1 inhibitörü, olgun haliyle 105 kD'lik bir görünür molekül ağırlığına sahip 478 amino asitten oluşan, plazmada bulunan tek zincirli bir glikoproteindir.

C1 inhibitörü; lektin yolağındaki mannoz bağlayıcı lektinle ilişkili serin proteazların yanı sıra, klasik yolda kompleman sisteminin ilk komponentinin (C1) aktif enzim alt ünitelerinden ikisi olan C1r ve C1s'i bağlayarak kompleman sistemi inhibe etmektedir. Aktive C1 enziminin primer substratı C4'tür ve inhibe edilmeyen C1, C4 düzeylerinin azalması ile sonuçlanmaktadır. C1 kontakt aktivasyonun en önemli inhibitörüdür ve kallikrein ve faktör XIIa'ya bağlanarak ve bunları inaktive ederek, kontakt sistemi ve intrinsik pıhtılaşma yolağını

düzenlemektedir. Bu yolaklar enzim amplifikasyon kaskadlarının parçası olduğundan, C1 inhibitörü olmadan, bu yolakların kendiliğinden veya tetikleyici ile indüklenen aktivasyonları karşılanmayan aktivasyona ve şişmeye yol açabilir.

Farmakodinamik etkiler

Klinik çalışmalarda, intravenöz CINRYZE uygulaması, uygulamadan sonraki 1 saat içinde antijenik ve fonksiyonel C1 inhibitörünün sistemik düzeylerinde anlamlı bir artışa yol açmıştır. C1 inhibitörü uygulaması C1 inhibitörü aktivitesi serum düzeylerini arttırmakta ve şişmeyi veya şişmeye eğilimi kontrol edecek şekilde kontakt, kompleman ve fibrinolitik sistemlerin doğal yollarla düzenlenmesini geçici olarak yeniden sağlamaktadır.

Düşük serum C4 düzeyleri çoğunlukla HAÖ atakları ile korelasyon göstermektedir. CINRYZE ile tedavi 12 saat sonunda C4 düzeylerinin yükselmesine yol açmıştır. C4 aktivitesinde bir artış ile CINRYZE tedavisinin ilişkisini gösterecek şekilde, 12 saatte tedavi grupları arasında başlangıca göre ortalama değerlerdeki değişimlerde istatistiksel açıdan anlamlı ($p=0.0017$) bir fark gözlenmiştir (CINRYZE + 2.9 mg/dl'ye karşı plasebo + 0.1 mg/dl).

Klinik etkililik ve güvenlilik

İki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmadan (LEVP 2005-1/A ve LEVP 2005-1/B) ve iki açık etiketli çalışmadan (LEVP 2006-1 ve LEVP 2006-4) elde edilen veriler, C1 inhibitörü eksikliği olan bireylerde anjiyoödem ataklarının tedavisi ve önlenmesi için CINRYZE etkinliğini göstermiştir.

HAÖ ataklarının tedavisi için CINRYZE

LEVP 2005-1/A çalışmasında randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir düzen kullanılmıştır; akut HAÖ atakları olan 71 birey randomize edilmiştir (36 CINRYZE, 35 plasebo). Çalışma, HAÖ atağının başlamasından sonraki 4 saat içinde CINRYZE ile tedavinin plaseboya göre HAÖ atağının tanımlayıcı semptomunda net bir iyileşmenin başladığı zamanda 2 katın üzerinde bir azalmaya yol açtığını göstermiştir (CINRYZE için medyan 2 saate karşı plasebo için >4 saat, $p=0.048$). CINRYZE tedavisi ayrıca plaseboya karşı HAÖ atağının tamamen çözülmesine kadar geçen zamanda 2 katın üzerinde bir azalmaya yol açmıştır (medyan 12.3 saate karşı 31.6 saat, $p=0.001$). Uygulama sonrası 4 saat içinde tanımlayıcı semptomda net bir iyileşmenin başladığı birey yüzdesi CINRYZE için %60 ve plasebo için %42 olarak belirlenmiştir ($p=0.062$). Laringeal HAÖ atakları için açık etiketli CINRYZE ile tedavi edilen 15 hasta arasında, hiçbiri entübasyon gerektirmemiştir.

Açık etiketli LEVP 2006-1 çalışmasında, 101 birey toplam 609 akut HAÖ atağı için tedavi edilmiştir (birey başına medyan 3 atak; aralık: 1-57). CINRYZE uygulamasından sonra 4 saat içinde, atakların %87'si tanımlayıcı semptomda net bir iyileşmeye ulaşmıştır. Atakların %95'i için, klinik iyileşme gözlenmiştir ve/veya bireyler 4 saat içinde eve taburcu edilmiştir. Birden fazla atak geçiren bireyler için, CINRYZE uygulamasından sonra 4 saat içinde yanıt veren atak sayısı ve yanıtı kadar geçen zaman tedavi edilen atak sayısından bağımsız olarak benzerlik göstermiştir. 84 ayrı laringeal HAÖ atağı arasında, hiçbiri CINRYZE tedavisinden sonra entübasyon gerektirmemiştir.

HAÖ ataklarının rutinde önlenmesi için CINRYZE

Çalışma LEVP 2005-1/B randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çapraz bir düzen kullanmıştır; 22 birey etkinlik için değerlendirilebilir bulunmuştur (her iki çapraz dönemde randomize ve tedavi edilmiştir). Çalışma CINRYZE ile profilaksinin plaseboya göre HAE atağı sayısında 2 katın üzerinde bir azalma ile sonuçlandığını göstermiştir (CINRYZE için

ortalama 6.3 atığa karşı plasebo için 12.8 atak; $p<0.0001$). Anjiyoödem atakları plaseboya göre profilaktik CINRYZE terapisi sırasında daha az ağır (ortalama şiddet skoru 1.3'e karşı 1.9 veya %32 oranında bir azalma, $p=0.0008$) ve daha kısa süreli (ortalama 2.1 güne karşı 3.4 gün veya %38 oranında azalma, $p=0.0004$) olmuştur. Profilaktik CINRYZE terapisi sırasında toplam şişme yaşanan gün sayısı plaseboya göre azalmıştır (ortalama 10.1 güne karşı 29.6 gün veya %66 oranında azalma, $p<0.0001$). Buna ek olarak, plaseboya karşı CINRYZE terapisi sırasında HAÖ ataklarının tedavisi için daha az açık etiketli CINRYZE infüzyonu gerekmiştir (ortalama 4.7 infüzyona karşı 15.4 infüzyon veya %70 oranında azalma, $p<0.0001$).

Açık etiketli LEVP 2006-4 çalışmasında, 146 birey 8 gün ile yaklaşık 32 ay arasında değişen (medyan 8 ay) dönemler boyunca HAÖ profilaksisi olarak CINRYZE almıştır. Kayıttan önce, bireyler 3.0'a eşit (aralık: 0.08-28.0) bir medyan aylık HAÖ atak oranı bildirmişlerdir. Profilaktik CINRYZE terapisi sırasında, bu oran 0.21 (aralık: 0-4.56) olarak belirlenmiştir ve bireylerin %86'sı ayda ortalama en fazla 1 atak yaşamıştır. En az 1 yıl boyunca CINRYZE profilaksisi alan bireyler için, birey başına aylık atak oranı çalışma öncesi oranlara göre tutarlı şekilde düşük kalmıştır (ayda 0.34 atak).

HAÖ ataklarının prosedür öncesinde önlenmesi için CINRYZE

Açık etiketli CINRYZE klinik program boyunca toplam 91 tıbbi, dental veya cerrahi prosedür öncesindeki 24 saat içinde uygulanmıştır (çocuklarda 40 prosedür ve erişkinlerde 51 prosedür). Prosedürlerin %98'i için, CINRYZE dozundan sonraki 72 saat içinde hiçbir HAÖ atağı bildirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Tedavi (LEVP 2006-1): CINRYZE tedavisinden sonraki 4 saat içinde tanımlayıcı semptomda net bir iyileşmeye ulaşan HAÖ atağı oranı, atakların sırasıyla %89'unun ve %86'sının iyileşmeye ulaşması ile, kaydedilen 22 çocuk arasında benzerlik göstermiştir (yaş aralığı: 2-17). Önleme (LEVP 2006-4): Kayıttan önce, 23 çocuk (yaş aralığı: 3 -17) 3.0'e (aralık: 0.5-28.0) eşit bir medyan aylık HAÖ atak oranı bildirmişlerdir. CINRYZE profilaksisi alırken yapılan çalışmada, çeşitli yaş gruplarından çocuklar 0.4 (aralık: 0-3.4) değerinde medyan aylık HAÖ atak oranları gözlenmiştir ve çocukların %87'si aylık ortalama en fazla 1 atak bildirmiştir; bu sonuçlar erişkinlerde gözlenenler ile benzer bulunmuştur.

Hem LEVP 2006-1 hem de LEVP 2006-4 çalışmasında, CINRYZE uygulaması, çocuklarda ve erişkinlerde benzer eğilimlerin gözlenmesiyle, infüzyon öncesi değerlere göre infüzyon sonrası antijenik ve fonksiyonel C1 inhibitörü düzeylerinde artışlara yol açmıştır.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA) C1 inhibitörü eksikliğinde pediyatrik popülasyonda CINRYZE ile yapılan dört çalışmanın ikisinin sonuçlarının sunulma zorunluluğunu ertelemiştir. Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bölüm 4.2'ye bakınız.

5.2 Farmakokinetik özellikler

CINRYZE'ye ilişkin randomize, paralel gruplu, açık etiketli bir farmakokinetik çalışması semptomatik olmayan HAÖ olan bireylerde yapılmıştır. Bireyler 1000 Ünitelik tek bir intravenöz doz veya 1000 Ünitelik bir doz ve ardından 60 dakika sonra 1000 ünitelik ikinci bir doz almışlardır. Başlangıca göre düzeltilmiş konsantrasyon verilerinden elde edilen fonksiyonel C1 inhibitörü için ortalama farmakokinetik parametreler Tablo 2'de sunulmaktadır.

Tablo 2. CINRYZE uygulamasının ardından Fonksiyonel C1 İnhibitörü için ortalama Farmakokinetik Parametreler

Parametreler	Tek Doz (1000 Ünite*)	Çift Doz (1000 Ünitelik doz ve ardından 60 dakika sonra ikinci bir 1000 Ünitelik doz)
Cbaşlangıç (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)
Başlangıca göre düzeltilmiş C _{max} (U/ml)	0.37 ± 0.15 (n=12)	0.51 ± 0.19 (n=12)
t _{max} (saat) [medyan (aralık)]	[1.2 (0.3 – 26.0)] (n = 12)	[2.2 (1.0 – 7.5)] (n = 13)
AUC(0-t) (U*saat/ml)	74.5 ± 30.3 (n = 12)	95.9 ± 19.6 (n = 13)
Başlangıca göre düzeltilmiş AUC(0-t) (U*saat/ml)	24.5 ± 19.1 (n=12)	39.1 ± 20.0 (n=12)
CL (ml/dak)	0.85 ± 1.07 (n = 7)	1.17 ± 0.78 (n = 9)
Eliminasyon yarı ömrü (saat)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n=değerlendirilen birey sayısı.

*Bir Ünite 1 ml normal insan plazmasında bulunan ortalama C1 inhibitörü miktarına eşittir.

HAÖ hastalarına tek bir CINRYZE dozunun intravenöz yolla uygulanmasının ardından, fonksiyonel C1 inhibitörünün serum konsantrasyonu 1 ila 2 saat içinde iki katına çıkmıştır. Maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) ve serum konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA) tek dozdan çift doza artıyor görünmüştür, ancak bu artış doz ile orantılı bulunmamıştır. CINRYZE uygulamasının ardından fonksiyonel C1 inhibitörünün ortalama eliminasyon yarı ömrü tek bir doz için 56 saat ve çift doz için 62 saat olarak belirlenmiştir.

C1 inhibitörü endojen bir insan plazma proteini olduğundan, birçok düşük molekül ağırlıklı bileşik tarafından sergilenen sitokrom P450 izoenzimleri tarafından metabolize edilme, atılım veya farmakokinetik ilaç-ilaç etkileşimlerine tabi değildir. Bir glikoprotein metabolizmasının beklenen sonucu küçük peptidlere ve bireysel amino asitlere bozunma aracılığıyla olmaktadır. Dolayısıyla, CINRYZE farmakokinetiği ve atılımının renal veya hepatik bozukluktan etkilenmesi beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon

Fonksiyonel C1 inhibitörü aktivitesi iki açık etiketli çalışmada çocuklarda ölçülmüştür (bkz. bölüm 5.1). 2 ila <18 yaş arası çocuklarda uygulamadan 1 saat sonra ölçülen fonksiyonel C1 inhibitörü aktivitesinde başlangıca göre gözlenen ortalama artışlar Çalışma LEVP 2006-1'de (tedavi) %20 ila %88 arasında ve Çalışma LEVP 2006-4'te (önleme) %22 ila %46 arasında değişirken, bu değerler erişkinlerde sırasıyla %21 ila %66 ve %25 ila %32 olarak belirlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Genel toksisiteye ve üreme toksisitesine ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak klinik dışı veriler insanlarda hiçbir özel tehlike ortaya koymamaktadır. Hiçbir genotoksosite çalışması yapılmamıştır zira etken maddenin DNA veya diğer kromozom materyalleri ile doğrudan etkileşmesi mümkün değildir. Fertilite, erken embriyonik ve post-natal gelişim veya

karsinogenisite çalışmaları yürütülmemiştir çünkü hayvanlarda yapılan kronik uygulamanın insan proteinine karşı nötralize edici antikör gelişimi ile ilişkili olması beklenecektir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

Sodyum klorür
Sukroz
Sodyum sitrat
L-valin
L-alanin
L-treonin

Çözücü:

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da bahsedilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

Ürünün uygulanması için yalnızca silikon içermeyen bir enjektör (ambalaj içinde tedarik edilen) kullanınız.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Sulandırıldıktan sonra, ürün hemen kullanılmalıdır. Bununla birlikte, sulandırıldıktan sonra ürünün stabilitesini, oda sıcaklığında (15°C-25°C) 3 saate kadar koruduğu gösterilmiştir.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içerisinde; alüminyum kapak ile kapatılmış, ağzı bromobutil kauçuk tıpa ile kaplı, 5 ml'lik 500 Unite C1 inhibitör toz içeren iki adet renksiz Tip I cam flakon + alüminyum kapak ile kapatılmış, ağzı bromobutil kauçuk tıpa ile kaplı 5mL enjeksiyonluk su içeren iki adet renksiz Tip I cam flakon + 2 adet filtre transfer cihazı, 1 adet tek kullanımlık enjektör, 1 adet kelebek iğne.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddeleri imhası ve diğer özel önlemler

CINRYZE'in sulandırılması ve uygulanması

Sulandırma, ürün uygulaması ve uygulama setinin ve iğnelerinin ele alınması dikkatlice gerçekleştirilmelidir.

CINRYZE ile sağlanan filtre transfer cihazını veya piyasada mevcut olan çift uçlu bir iğneyi kullanınız.

Hazırlama ve kullanma

CINRYZE'in enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra intravenöz yolla uygulanması amaçlanmaktadır. CINRYZE flakonu yalnızca tek kullanımlıktır.

Sulandırma

Her ürün flakonu 5 ml enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır.

İki sulandırılmış CINRYZE flakonu BİR doz için kombine edilmelidir (1000 Ünite).

1. Verilen mat yüzey üzerinde çalışınız ve aşağıdaki prosedürleri gerçekleştirmeden önce bol sabunla ellerinizi yıkayınız.

2. Sulandırma prosedürü sırasında aseptik teknik kullanılmalıdır.

3. Toz flakonun ve çözücü flakonun oda sıcaklığında (15°C - 25°C) olduğundan emin olunuz.

4. Ters üçgen ile gösterilen delinmiş şeridi yırtarak toz flakonun etiketini açınız.

5. Toz ve çözücü flakonlarından plastik kapakları çıkartınız.

6. Tıpaları bir dezenfeksiyon swabı ile siliniz ve kullanmadan önce kurumasını bekleyiniz.

7. Transfer cihazı ambalajının tepesinden koruyucu kapağı çıkartınız. Cihazı ambalajdan çıkartmayınız.

8. Not: transfer cihazı, toz flakonundaki vakumun kaybedilmemesi için toz flakonuna bağlanmadan önce çözücü flakonuna bağlanmalıdır. Çözücü flakonunu düz bir yüzeye yerleştiriniz, transfer cihazının mavi ucunu çözücü flakonuna sokunuz ve sivri uç çözücü flakon tıpasının ortasından girene kadar ve cihaz yerine oturana kadar itiniz. Transfer cihazı tıpa kapağa girmeden önce dikey konumda olmalıdır.

9. Transfer cihazından plastik ambalajı çıkartınız ve atınız. Transfer cihazının açıkta kalan ucuna dokunmamaya dikkat ediniz.

10. Toz flakonunu düz bir yüzeye yerleştiriniz. Transfer cihazını ve enjeksiyonluk su içeren çözücü flakonunu ters çeviriniz ve transfer cihazının açık ucunu sivri kısım kauçuk tıpayı girene kadar ve transfer cihazı yerine oturana kadar iterek toz flakona sokunuz. Transfer cihazı toz flakonun tıpa kapağına girmeden önce dikey konumda olmalıdır. Toz flakondaki vakum çözücüye çekilecektir. Flakonda vakum yoksa ürünü kullanmayınız.

11. Tüm toz çözülene kadar toz flakonunu nazikçe karıştırınız. Toz flakonunu çalkalamayınız. Tüm tozun tamamen çözüldüğünden emin olunuz.

12. Çözücü flakonu saat yönünün tersine çevirerek çıkartınız. Transfer cihazının açık ucunu toz flakondan çıkartmayınız.

Sulandırıldığında bir flakon CINRYZE, 100 Unite/ml'lik bir konsantrasyona karşılık gelecek şekilde 5 ml'de 500 Ünite C1 inhibitörü içermektedir.

1000 Ünite/10 ml olacak şekilde bir doz CINRYZE için, iki toz flakon sulandırılmalıdır. Dolayısıyla, iki toz flakonun ikincisini sulandırmak için bir transfer cihazı içeren ilave bir ambalaj kullanarak yukarıdaki 1 ila 12. adımları tekrarlayınız. **Transfer cihazını yeniden kullanmayınız.**

Uygulama süreci

- 1.Uygulama prosedürü sırasında aseptik teknik kullanılmalıdır.
- 2.Sulandırmadan sonra, CINRYZE çözeltileri renksiz ila hafif mavi renk arasında ve berraktır. Eğer çözeltiler bulanıksa veya rengi değişmişse ürünü kullanmayınız.
3. Steril, tek kullanımlık 10 ml'lik bir enjektör kullanarak, enjektöre yaklaşık 5 ml hava alınmasına izin verecek şekilde pistonu çekiniz.
4. Enjektörü saat yönünde döndürmek suretiyle transfer cihazının berrak ucunun tepesine bağlayınız.
5. Flakonu nazıkçe ters düz ediniz ve solüsyon içine havayı enjekte ediniz ve ardından sulandırılmış CINRYZE çözeltisini enjektöre yavaşça çekiniz.
- 6.Enjektörü saatin tersi yönde çevirerek ve transfer cihazının berrak ucundan çıkartarak flakondan sökünüz.
7. 10 ml'lik bir tam doz yapmak için aynı enjektörü kullanarak, sulandırılmış CINRYZE'ın ikinci bir flakonu ile 3. ila 6. adımları tekrar ediniz.
- 8.Uygulamadan önce sulandırılmış CINRYZE çözeltisi partiküller açısından denetlenmelidir; eğer partikül gözlemlerseniz, kullanmayınız.
- 9.CINRYZE çözeltisi içeren enjektöre veni kelebek setini bağlayınız ve intravenöz yolla hastaya enjekte ediniz. 10 dakika boyunca dakikada 1 ml'lik bir hızda intravenöz enjeksiyon yoluyla 1000 Ünite (10 ml enjeksiyonluk su içinde sulandırılmış) CINRYZE uygulayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSATI SAHİBİ

ViroPharma SPRL/Belçika lisansı ile,
Centurion Pharma İlaç Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi
Balmumcu, Hoşsohbet Sok. No: 6
34349 İstanbul
Telefon: 0212 275 07 08
Faks: 0212 274 61 49

8. RUHSAT NUMARASI 58

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ İlk ruhsat tarihi: 14.08.2009 Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ