

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CINRYZE 500 IU/5 mL IV enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

C1 esteraz inhibitörü (insan)

Her tek kullanımlık toz flakonu, insan donör plazmasından üretilen 500 Uluslararası Ünite (IU) C1 inhibitörü (insan)¹ içermektedir.

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

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

Sulandırma hakkında bilgi için kullanma talimatına bakınız.

Yardımcı madde(ler):

Trisodyum sitrat	12,90 mg
Sodyum klorür	20,45 mg

Yardımcı maddeler 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, adolesanlarda ve 2 ve üzeri yaşta çocuklarda anjiyoödem ataklarının tedavisi ve atakların önlenmesi amacıyla prosedür öncesi uygulanması.
- Şiddetli ve tekrarlayıcı atakları olan erişkin, adolesan ve 6 ve üzeri yaşta çocuk 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

- Bir akut atağın ilk belirti veya bulgusu oluştuğunda 1000 IU CINRYZE.
- Tedavi başladıktan 60 (altmış) dakika sonra yeterli yanıt alınamayan hastalarda 1000 IU ikinci doz olarak uygulanabilir.
- Laringeal atak geçiren hastalarda veya tedaviye geç başlanan hastalarda 1000 IU'luk 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 IU CINRYZE'dır. Tedavi zaman aralıkları bireysel yanıtı 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 IU CINRYZE.

Uygulama şekli:

Sadece intravenöz kullanım içindir.

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

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılmasına ilişkin talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

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:

Adölesanlar:

12 ila 17 yaş arası adölesanlarda tedavi, rutin önleme ve prosedür öncesi önleme için doz, erişkinlerde kullanılanın aynıdır.

Çocuklar:

2 yaşından küçük çocuklarda CINRYZE'nin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. 6 yaşından küçük çocuklarda dozlama önerilerini destekleyen veriler çok sınırlıdır. Güncel olarak mevcut veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de tarif edilmektedir.

Anjiyoödem ataklarının tedavisi	Anjiyoödem ataklarının prosedür öncesi önlenmesi	Anjiyoödem ataklarının rutin önlenmesi
---------------------------------	--	--

<u>2 ila 11 yaş, > 25 kg:</u> Akut atağın ilk belirti veya bulgusu oluştuğunda 1000 IU CINRYZE. Tedavi başladıktan 60 dakika sonra yeterli yanıt alınamayan hastalarda, ikinci bir 1000 IU doz uygulanabilir.	<u>2 ila 11 yaş, > 25 kg:</u> Tıbbi, cerrahi veya dental bir prosedürden önceki 24 saat içinde 1000 IU CINRYZE.	<u>6 ila 11 yaş:</u> Anjiyoödem ataklarının rutin olarak önlenmesinde önerilen başlangıç dozu, her 3 veya 4 günde bir 500 IU CINRYZE' dir. Tedavi zaman aralıkları ve dozun, bireysel yanıtı göre ayarlanması gerekebilir. CINRYZE ile düzenli profilaksiye duyulan gereksinim düzenli aralıklarla gözden geçirilmelidir.
<u>2 ila 11 yaş, 10-25 kg:</u> Akut atağın ilk belirti veya bulgusu oluştuğunda 500 IU CINRYZE. Tedavi başladıktan 60 dakika sonra yeterli yanıt alınamayan hastalarda, ikinci bir 500 IU doz uygulanabilir.	<u>2 ila 11 yaş, 10-25 kg:</u> Tıbbi, cerrahi veya dental bir prosedürden önceki 24 saat içinde 500 IU CINRYZE.	

Geriyatrik 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 aynısıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 6.1).

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 ürünün endikasyon dışı yüksek dozlarının (500 Ünite^(*)/kg'a kadar) 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.

*[Geçmişte tayin edilmiş olan potens değerleri; 1 Ünite (U)'nin, 1 mL normal insan plazmasındaki C1 inhibitörü miktarının ortalamasına eşit olduğu bir in-house referans standarta göre belirlenmişti.] Şu anda, IU'nun, 1 mL normal insan plazmasındaki C1 inhibitörü miktarı olarak da tanımlandığı bir uluslararası referans standart (IU) kullanılmaktadır.

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 alınmasına 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,

İnsan plazması kaynaklı C1 inhibitörü ürünlerini düzenli/sürekli alan hastalar için uygun aşılama (Hepatit A ve B) düşünülmelidir.

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 sıkışması, hırıltı, hipotansiyon ve anafilaksi gibi aşırı duyarlılık reaksiyonlarının erken belirtileri hakkında bilgilendirilmelidirler. Eğer bu semptomlar uygulamadan sonra meydana gelirse, hasta doktorunu hemen bilgilendirmelidir. 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 olmak üzere, advers reaksiyonların ele alınmasının yanı sıra uygulamanın kendisi ile de ilgilidir. Bireysel olarak bir hasta için evde tedavi uygulamasına dair karar, tedaviyi yapan doktor tarafından alınmalıdır; doktor, uygun eğitimin verilmesini ve kullanımın belirli aralıklarla gözden geçirilmesini de sağlamalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Kapiller sızıntı sendromunu önlemek için kardiyak bypass ameliyatı geçiren yenidoğan ve infant bireylerde, bir başka C1 inhibitörü ürünün endikasyon dışı yüksek dozlarının (500 Ünite^(*)/kg’a kadar) uygulanması sırasında trombotik olaylar bildirilmiştir.

Sodyum

Bu tıbbi ürün her flakonunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum ihtiva eder (11,5 mg/flakon); yani aslında “sodyum içermez”.

Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

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 fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar, başka herhangi bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Sıçanlarda yapılmış olan, 70 kg ortalama yetişkin vücut ağırlığına göre önerilen insan dozunun (1000 IU) 28 katına kadar olan dozların verildiği üreme çalışmalarında, hiçbir maternal veya embriyofetal etki görülmemiştir. 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 göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da CINRYZE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılup 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 karsinogenisiteye ilişkin hiçbir spesifik çalışma yürütülmemiştir (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Klinik çalışmalarda CINRYZE infüzyonunun ardından gözlenen en yaygın advers reaksiyonlar baş ağrısı ve bulantı olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyon sıklıkları, 251 farklı hastayı kapsayan 2 pivot plasebo-kontrollü ve 2 açık-etiketli çalışmaya dayanılarak belirlenmiştir. Sıklık kategorilerini tayin etmek için sadece klinik çalışmalardaki raporlama oranlarına dayanan sıklıklar kullanılmıştır.

CINRYZE tedavisinde görülen istenmeyen etkiler Tablo 1’de, MedDRA Sistem Organ Sınıfına ve mutlak sıklıklarına göre sınıflandırılmıştır. Her sıklık grubundaki istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sıralamasına göre yer almıştır. Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası raporlarda bildirilen istenmeyen etkiler

Sistem Organ Sınıfı	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Aşırı duyarlılık	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hiperglisemi
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Sersemlik	
Vasküler hastalıklar			Venöz tromboz, flebit, venöz yanma, sıcak basması
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar			Öksürük
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı	Kusma	Diyare, karın ağrısı
Deri ve deri altı doku hastalıkları		Döküntü, eritem, kaşıntı	Kontakt dermatit
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları			Eklem şişmesi, artralji, miyalji
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		Enjeksiyon bölgesinde döküntü/eritem, infüzyon bölgesinde ağrı, ateş	Göğüs rahatsızlığı

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

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

Klinik çalışmalar sırasında, 61 farklı pediyatrik hasta katılmış ve 2500'den fazla CINRYZE infüzyonuna maruz kalmıştır (2-5 yaş, n=3; 6-11 yaş, n=32; 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 hiçbirisi şiddetli olmamıştır ve hiçbirisi tıbbi ürünün bırakılmasına yol açmamıştır.

Genel olarak, CINRYZE'in güvenliliği ve tolerabilitesi çocuklarda, adolesanlarda ve yetişkinlerde benzerdir.

Bulaşıcı ajanlar ile ilgili güvenlik bilgileri için bölüm 4.4'e bakınız.

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, bir serin proteaz inhibitörü olarak, serpin protein süper ailesinin 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 sistemin 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 yolağı 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 güvenlik

İki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmadan (LEVP 2005-1/A ve LEVP 2005-1/B), iki açık etiketli çalışmadan (LEVP 2006-1 ve LEVP 2006-4) ve 2 pediatrik klinik çalışmadan (0624-203 ve 0624-301) elde edilen veriler, HAÖ'li hastalarda anjiyoödem ataklarının tedavisi ve önlenmesi için CINRYZE'nin etkililiğini 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 hasta randomize edilmiştir (36 CINRYZE, 35 plasebo). Çalışma, HAÖ atağının başlamasından sonraki 4 saat içinde CINRYZE ile tedavinin, HAÖ atağının tanımlayıcı semptomunda net bir iyileşmenin başladığı zamanda plaseboya göre 2 katın üzerinde bir azalmaya yol açtığını göstermiştir (CINRYZE için medyan 2 saate karşı plasebo için >4 saat, $p=0,048$). CINRYZE tedavisi ayrıca, HAÖ atağının tamamen çözülmesine kadar geçen zamanda plaseboya karşı 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 hasta yüzdesi CINRYZE için %60 ve plasebo için %42 olarak belirlenmiştir ($p=0,062$). Laringeal HAÖ atakları için açık etiketli CINRYZE ile tedavi edilen 15 hastadan hiçbirisi için entübasyon gerekmemiştir.

Açık etiketli LEVP 2006-1 çalışmasında, 101 hasta toplam 609 akut HAÖ atağı için tedavi edilmiştir (hasta 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 hastalar 4 saat içinde taburcu edilmiştir. Birden fazla atak geçiren hastalar için, CINRYZE uygulamasından sonra 4 saat içinde yanıt veren atak sayısı ve yanıt kadar geçen zaman oranı, tedavi edilen atak sayısından bağımsız olarak benzerlik göstermiştir. 84 ayrı laringeal HAÖ atağından hiçbirisi, 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 hasta etkililik için değerlendirilebilir bulunmuştur (her iki çapraz dönemde randomize ve tedavi edilmiştir). Çalışma, CINRYZE ile profilaksinin HAE atağı sayısında plaseboya göre 2 katın üzerinde bir azalma ile sonuçlandığını göstermiştir (CINRYZE için ortalama 6,3 atağa karşı plasebo için 12,8 atak; $p<0,0001$). Anjiyoödem atakları da profilaktik CINRYZE terapisi sırasında plaseboya göre 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 bir azalma, $p<0,0001$). Buna ek olarak, CINRYZE terapisi sırasında HAÖ ataklarının tedavisi için plaseboya karşı 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 hasta, 8 gün ila yaklaşık 32 ay arasında değişen (medyan 8 ay) dönemler boyunca HAÖ profilaksisi olarak CINRYZE almıştır. Çalışmaya katılmadan önce, hastalar 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 hastaların %86'sı ayda ortalama en fazla 1 atak yaşamıştır. En az 1 yıl boyunca CINRYZE profilaksisi alan hastalar için, hasta 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 (6 - 11 Yaş Grubu):

HAÖ Ataklarının Tedavisi için CINRYZE Kullanımı:

Çalışma LEVP 2006-1: Yirmi iki pediyatrik hasta, 121 akut HAÖ atağı nedeniyle tedavi edilmiştir. 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, çalışmaya katılan 22 çocuk (yaş aralığı: 2-17) ve yetişkinler arasında benzerlik göstermiştir.

Çalışma 0624-203: Dokuz hasta (yaş aralığı: 6-11) katılmış ve tek doz CINRYZE verilmiştir: 3 hastaya (10-25 kg) 500 Ünite^(*), 3 hastaya (>25 kg) 1000 Ünite^(*) ve 3 hastaya (>25 kg) 1500 Ünite^(*) verilmiştir. 9 hastanın tümünde (%100), CINRYZE tedavisinin başlangıcını takiben 4 saat içinde tanımlayıcı bulgularda net bir şekilde rahatlamaya başlanması sağlanmıştır. Medyan aralık 0,5 saattir (aralık: 0,25-2,5 saat): 500 Ünite^(*), 1000 Ünite^(*) ve 1500 Ünite^(*)'lik CINRYZE gruplarında sırasıyla 1,25, 0,25 ve 0,5 saat. 9 hastanın HAÖ ataklarının çözümünün tamamlanması için medyan aralık 13,6 saat olmuştur (aralık: 1,6-102,3 saat).

HAÖ Ataklarının Önlenmesi için CINRYZE Kullanımı:

Çalışma LEVP 2006-4: Katılım öncesi, 23 çocuk (yaş aralığı: 3-17), 3,0'lık bir medyan aylık HAÖ atak oranı (aralık: 0,5-28,0) bildirmiştir. CINRYZE profilaksisi (her 3-7 günde 500 Ünite^(*) alan 3 yaşındaki bir çocuk hariç olmak üzere her 3-7 günde 1000 Ünite^(*)) alırken yapılan çalışmada, çeşitli yaş gruplarından çocuklarda 0,4 değerinde (aralık: 0-3,4) medyan aylık HAÖ atak oranları gözlenmiştir ve çocukların %87'si aylık ortalama en fazla 1 atak bildirmiştir; bu sonuçlar yetişkinlerde gözlenenler ile benzer bulunmuştur.

Çalışma 0624-301: Altı pediyatrik hasta (6 ila 11 yaş) katılmıştır ve iki tedavi dizisinde 12 hafta için haftada 2 dozlamaya randomize edilmiştir (500/1000 Ünite^(*) veya 1000/500 Ünite^(*)). Her iki dozda da atak sıklığında benzer azalma olmuş ve atakların akut tedavisi için gereklilik, süre ve ciddiye bakımından klinik yararlılık gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon (<6 Yaş Grubu):

6 yaşın altındaki 3 hasta için CINRYZE uygulaması (500 Ünite^(*) veya 1000 Ünite^(*)), atakların akut tedavisi ve önlenmesinde klinik etkililik ve C1 İnhibitör seviyelerinin artışı ile ilişkilendirilmiştir. Genel olarak CINRYZE uygulaması iyi tolere edilmiştir.

Tüm çalışmalarda, CINRYZE uygulaması ile hem çocuklarda hem de yetişkinlerde infüzyon öncesi değerlere kıyasla infüzyon sonrası antijenik ve fonksiyonel C1 inhibitör düzeylerinde artışlar olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

CINRYZE'a ilişkin randomize, paralel gruplu, açık etiketli bir farmakokinetik çalışması, semptomatik olmayan HAÖ'i olan hastalarda yapılmıştır. Hastalar, 1000 Ünite^(*)lik tek bir intravenöz doz veya 1000 Ünite^(*)lik bir doz ve ardından 60 dakika sonra 1000 Ünite^(*)lik 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 inhibitörü için ortalama farmakokinetik parametreler

Parametreler	Tek Doz (1000 Ünite [*])	Çift Doz (1000 Ünitelik doz ve ardından 60 dakika sonra ikinci bir 1000 Ünitelik doz)
C _{başlangıç} (U/mL)	0,31 ± 0,20 (n=12)	0,33 ± 0,20 (n=12)
C _{maks} (U/mL)	0,68 ± 0,08 (n=12)	0,85 ± 0,12 (n=13)
Başlangıca göre düzeltilmiş C _{maks} (U/mL)	0,37 ± 0,15 (n=12)	0,51 ± 0,19 (n=12)
t _{maks} (saat) [medyan (aralık)]	[1,2 (0,3–26,0)] (n=12)	[2,2 (1,0–7,5)] (n=13)
EAA(0-t) (U*saat/mL)	74,5 ± 30,3 (n=12)	95,9 ± 19,6 (n=13)
Başlangıca göre düzeltilmiş EAA(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 hasta sayısı

*Geçmişte tayin edilmiş olan potens değerleri, in-house Ünite (U) cinsinden ifade edilir.

Emilim:

HAÖ hastalarına tek bir CINRYZE dozunun intravenöz yolla uygulanmasının ardından, fonksiyonel C1 inhibitörünün serum konsantrasyonu 1 ila 2 saat içinde iki katına çıkmıştır.

Dağılım:

Maksimum serum konsantrasyonu (C_{maks}) ve serum konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alan (EAA), tek dozdan çift doza artış göstermiştir ancak bu artış, doz ile orantılı bulunmamıştır.

Biyotransformasyon:

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-ilac etkileşimlerine tabi değildir. Bir glikoprotein metabolizmasının beklenen sonucu, bozunma yoluyla küçük peptitler ve amino asitlerin oluşumudur. Dolayısıyla, CINRYZE farmakokinetiği ve atılımının renal veya hepatik bozukluktan etkilenmesi beklenmemektedir.

Eliminasyon:

CINRYZE uygulamasının ardından fonksiyonel C1 inhibitörünün ortalama eliminasyon yarı ömrü, tek bir doz için 56 saat ve çift doz için 62 saat olarak belirlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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. İki ilave çalışmada çocukların (6-11 yaş) plazma seviyeleri değerlendirilmiştir.

Çalışma 624-203'te; vücut ağırlığı baz alınarak 500 Ünite^(*), 1000 Ünite^(*) veya 1500 Ünite^(*)'lik tek IV CINRYZE dozunu takiben, 9 hastadan plazma C1 INH antijen ve fonksiyonel aktivitesi elde edilmiştir (bkz. bölüm 5.1). Doz sonrasındaki 1 saatte ve 24 saatte, C1 INH antijen seviyelerinde ve fonksiyonel aktivitesinde başlangıç değerlerinin üzerinde artışlar gösterilmiştir.

Çalışma 0624-301'de; 6 hastanın plazma C1 INH antijen ve fonksiyonel aktivitesi, 12 hafta boyunca her 3 veya 4 günde bir, doz-öncesinde ve iki doz seviyesinde (500 Ünite^(*) ve 1000 Ünite^(*)) CINRYZE IV uygulamasını takip eden 1 saatte ölçülmüştür. Her iki CINRYZE dozu ile C1 INH antijen ve fonksiyonel aktivitesinin uygun plazma seviyeleri elde edilmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Genel toksisiteye ve üreme toksisitesine ilişkin konvansiyonel çalışmalara dayalı olarak klinik dışı veriler insanlarda hiçbir özel tehlike ortaya koymamaktadır. Hiçbir genotoksisite çalışması yapılmamıştır zira etkin maddenin DNA veya diğer kromozom materyalleri ile doğrudan etkileşmesi mümkün değildir. Fertilite, erken embriyonik ve post-natal gelişim veya karsinogenezite çalışmaları yürütülmemiştir çünkü hayvanlarda yapılan kronik dozlamanın insan proteinine karşı nötralize edici antikor gelişimi ile ilişkili olması beklenmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Toz:

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

Çözücü:

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

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

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

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Sulandırıldıktan sonra, ürün hemen kullanılmalıdır. Bununla birlikte, sulandırıldıktan sonra fiziksel ve kimyasal kullanım stabilitesi, oda sıcaklığında (15°C-25°C) 3 saate kadar gösterilmiştir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

Tıbbi ürününün sulandırıldıktan sonraki saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

- Plastik geçme kapak ile kapatılmış, alüminyum başlık ve kauçuk tıpa (Tip 1) ile kaplı, toz halinde 500 IU C1 inhibitörü içeren renksiz Tip I cam flakon
- Plastik geçme kapak ile kapatılmış, alüminyum başlık ve kauçuk tıpa (Tip 1) ile kaplı, 5 mL enjeksiyonluk su içeren renksiz Tip I cam flakon

Bir karton kutu içeriği aşağıdaki gibidir:

2 toz flakonu
2 çözücü flakonu
2 adet filtre transfer cihazı, 2 adet tek kullanımlık 10 mL'lik enjektör, 2 adet kelebek iğne ve 2 adet koruyucu mat

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

Her kit, bir 1000 IU doz veya iki 500 IU doz için malzeme içermektedir.

CINRYZE'in sulandırılması ve uygulanması

Sulandırma, ürün uygulaması ve uygulama setinin ve iğnelerinin kullanımı dikkatlice gerçekleştirilmelidir.

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

Hazırlama ve kullanma

CINRYZE, enjeksiyonluk su ile sulandırıldıktan sonra intravenöz yolla uygulamaya yöneliktir. CINRYZE flakonu yalnızca tek kullanımlıktır.

Sulandırma

500 IU'luk bir doz hazırlamak için, 1 toz flakonu, 1 çözücü flakonu, 1 filtre transfer cihazı, 1 tek kullanımlık 10 mL'lik enjektör, 1 kelebek iğne ve 1 koruyucu mat gereklidir.

1000 IU'luk bir doz hazırlamak için, 2 toz flakonu, 2 çözücü flakonu, 2 filtre transfer cihazı, 1 tek kullanımlık 10 mL'lik enjektör, 1 kelebek iğne ve 1 koruyucu mat gereklidir.

Her ürün flakonu 5 mL enjeksiyonluk su ile sulandırılmalıdır.

Bir sulandırılmış CINRYZE flakonu, 500 IU'luk bir doza karşılık gelmektedir.

İki sulandırılmış CINRYZE flakonu, 1000 IU'luk bir doza karşılık gelmektedir, bu nedenle 1000 IU'luk bir doz için iki flakon kombine edilmektedir.

1. Verilen mat üzerinde çalışınız ve aşağıdaki prosedürleri gerçekleştirmeden önce 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 delikli şeridi yırtarak toz flakonunun etiketini açınız.
5. Toz ve çözücü flakonlarından plastik kapakları çıkartınız.
6. Tıpaları bir dezenfeksiyon mendili 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 kapağına 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 tıpa girene kadar ve transfer cihazı yerine oturana kadar iterek toz flakonuna sokunuz. Transfer cihazı, toz flakonun tıpa kapağına girmeden önce dikey konumda olmalıdır. Toz flakonundaki vakum çözücüye çekilecektir. Flakonda vakum yoksa ürünü kullanmayınız.
11. Tüm toz çözünene kadar toz flakonunu nazikçe sallayınız. Toz flakonunu çalkalamayınız. Tüm tozun tamamen çözündüğünden emin olunuz.
12. Çözücü flakonunu saat yönünün tersine çevirerek çıkartınız. Transfer cihazının açık ucunu toz flakonundan çıkartmayınız.

Sulandırıldığında bir flakon CINRYZE, 100 IU/mL'lik bir konsantrasyona karşılık gelecek şekilde 5 mL'de 500 IU C1 inhibitörü içermektedir. Eğer hasta 500 IU'luk bir doz alacaksa uygulama sürecine geçiniz.

1000 IU/10 mL olacak şekilde bir doz CINRYZE için, iki toz flakonlu sulandırılmalıdır. Dolayısıyla, iki toz flakonundan ikincisini sulandırmak için, transfer cihazı içeren diğer paketi kullanarak, yukarıdaki 1 ila 12. adımları tekrarlayınız. Transfer cihazını yeniden kullanmayınız. İki flakon da sulandırıldığında, 1000 IU'luk bir doz için uygulama sürecine geçiniz.

500 IU doz için uygulama süreci:

1. Uygulama prosedürü sırasında aseptik teknik kullanılmalıdır.
2. Sulandırmadan sonra, CINRYZE çözeltileri renksiz ile hafif mavi renk arasında ve berraktır. Eğer çözeltiler bulanık veya çözeltilerin 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 açık ucunun tepesine bağlayınız.
5. Flakonu nazikçe ters çeviriniz ve çözelti içine havayı enjekte ediniz. Ardından sulandırılmış CINRYZE çözeltisini enjektöre yavaşça çekiniz.
6. Enjektörü saatin tersi yönde çevirerek ve transfer cihazının açık ucundan çıkartarak flakondan sökünüz.
7. Uygulamadan önce, sulandırılmış CINRYZE çözeltisi partiküller açısından incelenmelidir; eğer partikül görürseniz kullanmayınız.
8. CINRYZE çözeltisi içeren enjektöre kelebek setini bağlayınız ve intravenöz yolla hastaya enjekte ediniz. 5 dakika boyunca dakikada 1 mL'lik bir hızda intravenöz enjeksiyon yoluyla 500 IU (5 mL enjeksiyonluk su içinde sulandırılmış) CINRYZE uygulayınız.

1000 IU doz için uygulama süreci:

1. Uygulama prosedürü sırasında aseptik teknik kullanılmalıdır.
2. Sulandırmadan sonra, CINRYZE çözeltileri renksiz ile hafif mavi renk arasında ve berraktır. Eğer çözeltiler bulanıksa veya çözeltilerin 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 açık ucunun tepesine bağlayınız.
5. Flakonu nazikçe ters çeviriniz ve çözelti içine havayı enjekte ediniz. Ardından sulandırılmış CINRYZE çözeltisini enjektöre yavaşça çekiniz.
6. Enjektörü saatin tersi yönde çevirerek ve transfer cihazının açık ucundan çıkartarak flakondan sökünüz.
7. 10 mL'lik bir tam doz yapmak için aynı enjektörü kullanarak, sulandırılmış CINRYZE'nin ikinci bir flakonu ile 3. adımdan 6. adıma kadar olan adımları tekrar ediniz.
8. Uygulamadan önce, sulandırılmış CINRYZE çözeltisi partiküller açısından incelenmelidir; eğer partikül görürseniz kullanmayınız.
9. CINRYZE çözeltisi içeren enjektöre kelebek setini bağlayınız ve intravenöz yolla hastaya enjekte ediniz. 10 dakika boyunca dakikada 1 mL'lik bir hızda intravenöz enjeksiyon yoluyla 1000 IU (10 mL enjeksiyonluk su içinde sulandırılmış) CINRYZE uygulayınız.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Levent-Şişli/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2019/418

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.08.2019

Ruhsat yenileme tarihi: 25.06.2015

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ