

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cinryze 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de polvo de un solo uso contiene 500 unidades internacionales (UI) de inhibidor de C1 (humano) elaborado a partir de plasma de donantes humanos.

Después de la reconstitución, un vial contiene 500 UI de inhibidor de C1 (humano) por 5 ml, que equivale a una concentración de 100 UI/ml. Una UI es equivalente a la cantidad de inhibidor de C1 presente en 1 ml de plasma humano normal.

El contenido total de proteína de la solución reconstituida es de 15 ± 5 mg/ml.

Excipiente con efecto conocido

Cada vial de Cinryze contiene aproximadamente 11,5 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Polvo blanco.

El disolvente es una solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento y prevención preoperatoria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 2 años de edad y en adelante) con angioedema hereditario (AEH).

Prevención rutinaria de las crisis de angioedema en adultos, adolescentes y niños (de 6 años de edad y en adelante) con crisis recurrentes y severas de angioedema hereditario (AEH), que presentan intolerancia a los tratamientos preventivos orales o que no están adecuadamente protegidos por dichos tratamientos, o pacientes que no son adecuadamente controlados con el tratamiento agudo repetido.

4.2 Posología y forma de administración

La terapia con Cinryze debe iniciarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con angioedema hereditario (AEH).

Posología

Adultos

Tratamiento de las crisis de angioedema

- 1000 UI de Cinryze con la aparición del primer signo de una crisis de angioedema.
- Se podrá administrar una segunda dosis de 1000 UI si el paciente no ha respondido adecuadamente después de 60 minutos.
- En el caso de pacientes que presentan crisis laríngeas, o si se retrasa el inicio del tratamiento, se podrá administrar la segunda dosis antes de que transcurran 60 minutos.

Prevención rutinaria de las crisis de angioedema

- La dosis de inicio recomendada para la prevención rutinaria de las crisis de angioedema es de 1000 UI de Cinryze cada 3 o 4 días; puede ser necesario ajustar el intervalo de administración conforme a la respuesta del paciente. La necesidad continuada de tratamiento profiláctico con Cinryze debe revisarse periódicamente.

Prevención preoperatoria de las crisis de angioedema

- 1000 UI de Cinryze en las 24 horas anteriores a la intervención médica, dental o quirúrgica.

Población pediátrica

Adolescentes

Para el tratamiento, la prevención de rutina y la prevención preoperatoria en adolescentes de 12 a 17 años de edad, la dosis es la misma que en adultos.

Niños

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Cinryze en niños menores de 2 años de edad. Los datos que respaldan las recomendaciones posológicas en niños menores de 6 años de edad son muy limitados. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Tratamiento de las crisis de angioedema	Prevención preoperatoria de las crisis de angioedema	Prevención rutinaria de las crisis de angioedema
<u>2 a 11 años, >25 kg:</u> 1000 UI de Cinryze al primer signo de inicio de una crisis aguda. Se puede administrar una segunda dosis de 1000 UI si el paciente no ha respondido adecuadamente transcurridos 60 minutos.	<u>2 a 11 años, >25 kg:</u> 1000 UI de Cinryze dentro de las 24 horas previas a un procedimiento médico, dental o quirúrgico.	<u>6 a 11 años:</u> 500 UI de Cinryze cada 3 o 4 días es la dosis de inicio recomendada para la prevención rutinaria contra las crisis de angioedema. Según la respuesta individual puede ser necesario ajustar el intervalo de administración y la dosis. La necesidad continuada de una profilaxis regular con Cinryze se debe revisar periódicamente.
<u>2 a 11 años, 10-25 kg:</u> 500 UI de Cinryze al primer signo de inicio de una crisis aguda. Se puede administrar una segunda dosis de 500 UI si el paciente no ha respondido adecuadamente transcurridos 60 minutos.	<u>2 a 11 años, 10-25 kg:</u> 500 UI de Cinryze dentro de las 24 horas previas a un procedimiento médico, dental o quirúrgico.	

Pacientes de edad avanzada

No se han llevado a cabo ensayos especiales. Para el tratamiento, la prevención rutinaria y la prevención preoperatoria en pacientes ancianos de 65 años o mayores, la dosis es la misma que en adultos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se han llevado a cabo ensayos especiales. Para el tratamiento, la prevención rutinaria y la prevención preoperatoria en pacientes con insuficiencia renal o hepática, la dosis es la misma que en adultos.

Forma de administración

Únicamente por vía intravenosa.

El medicamento reconstituido se debe administrar en inyección intravenosa a una velocidad de 1 ml por minuto.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Sucesos trombóticos

Se han notificado sucesos trombóticos en recién nacidos y lactantes que se someten a cirugía de bypass cardiaco cuando reciben fuera de indicación altas dosis de otro producto con inhibidor de C1 (hasta 500 unidades^(*)/kg) para prevenir el síndrome de extravasación capilar. En función de un estudio realizado en animales, existe la posibilidad de un umbral trombogénico a dosis superiores a 200 unidades^(*)/kg. Los pacientes con factores de riesgo conocidos de sucesos trombóticos (incluidos catéteres permanentes) deberán ser estrechamente vigilados.

(*) [Los valores de potencia históricamente asignados eran relativos a un patrón de referencia interno en el que 1 unidad (U) equivale a la cantidad media de inhibidor de C1 presente en 1 ml de plasma humano normal]. Ahora se ha implementado un patrón de referencia internacional donde la UI también se define como la cantidad de inhibidor de C1 presente en 1 ml de plasma humano normal.

Agentes transmisibles

Las medidas habituales para evitar infecciones derivadas del uso de medicamentos preparados a partir de sangre o plasma humanos incluyen la selección de donantes, la detección de marcadores específicos de infección de las donaciones individuales y de la mezcla de plasma y la inclusión de medidas de fabricación efectivas para la inactivación/eliminación de virus. A pesar de esto, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmitir agentes infecciosos. Esto también es aplicable en el caso de virus desconocidos o emergentes y de otros patógenos.

Las medidas adoptadas se consideran efectivas para virus encapsulados como el VIH, VHB y VHC, y virus no encapsulados como el VHA y el parvovirus B19.

Deberá considerarse la adecuada vacunación (hepatitis A y B) en pacientes receptores habituales/repetidores de un producto con inhibidor de C1 derivado de plasma humano.

Hipersensibilidad

Al igual que con cualquier producto biológico, pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden presentar con síntomas similares a los de las crisis de angioedema. Se debe informar a los pacientes sobre los signos tempranos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen habones, urticaria generalizada, opresión de pecho, sibilancias, hipotensión y anafilaxis. Si presentan estos síntomas después de la administración, deberán acudir al médico. En caso de reacciones o choque anafilácticos, deberá administrarse tratamiento médico urgente.

Tratamiento domiciliario y autoadministración

Los datos relativos al uso de este medicamento en el tratamiento domiciliario o a la autoadministración son limitados. Los posibles riesgos vinculados al tratamiento domiciliario están relacionados con la administración en sí misma y con el control de las reacciones adversas, en concreto la hipersensibilidad. El médico responsable decidirá sobre el uso del tratamiento domiciliario en cada paciente individual y debe asegurarse de proporcionarle la formación oportuna, así como de revisar el uso periódicamente.

Población pediátrica

Se han notificado sucesos trombóticos en recién nacidos y lactantes que se someten a cirugía de bypass cardiaco cuando reciben fuera de indicación altas dosis de otro producto con inhibidor de C1 (hasta 500 unidades^(*)/kg) para prevenir el síndrome de extravasación capilar.

Sodio

Este medicamento contiene 11,5 mg de sodio por vial equivalente a 0,5 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos de un número limitado de mujeres embarazadas indican que el inhibidor de C1 no produce reacciones adversas en el embarazo ni en la salud del feto/recién nacido. Hasta la fecha, no se dispone de otros datos epidemiológicos relevantes. No se observaron efectos maternos ni embriofetales del tratamiento en los estudios de reproducción en ratas con niveles de dosis de hasta 28 veces la dosis humana recomendada (1000 UI) en base a un peso medio adulto de 70 kg. Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos.

Por lo tanto, solo se administrará Cinryze a mujeres embarazadas si está claramente indicado.

Lactancia

Se desconoce si el inhibidor de C1 se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han llevado a cabo ensayos específicos sobre la fertilidad, el desarrollo embrional precoz y posnatal o la carcinogenicidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

De acuerdo a los datos clínicos actualmente disponibles, la influencia de Cinryze sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas muy frecuentes observadas tras la perfusión de Cinryze en los ensayos clínicos fueron cefaleas y náuseas.

Tabla de las reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se calcularon a partir de 2 estudios pivotaes controlados con placebo y 2 estudios abiertos con 251 sujetos únicos. Para asignar la categoría de frecuencia solo se utilizaron las frecuencias basadas en las tasas de notificación de los ensayos clínicos.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas al tratamiento de Cinryze clasificadas conforme a la clasificación de órganos del sistema de MedDRA y la frecuencia absoluta. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos y en informes poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes	Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y nutrición	Poco frecuentes	Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareos
Trastornos vasculares	Poco frecuentes	Trombosis venosa, flebitis, quemazón venosa, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas
	Frecuentes	Vómitos
	Poco frecuentes	Diarrea, dolor abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Exantema, eritema, prurito
	Poco frecuentes	Dermatitis de contacto

Clasificación de órganos del sistema	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Inflamación de las articulaciones, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacción en el sitio de inyección/eritema, dolor en el sitio de perfusión, pirexia
	Poco frecuentes	Molestias torácicas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Entre los informes de trombosis venosas, el factor de riesgo subyacente más frecuente fue la presencia de un catéter permanente.

Las reacciones locales en el lugar de inyección fueron poco frecuentes. En los ensayos clínicos, las reacciones locales (descritas como dolor, hematomas o exantema en el sitio de inyección/catéter, quemazón en las venas o flebitis) se produjeron en relación con el 0,2 % aproximadamente de las perfusiones.

Población pediátrica

A través de los ensayos clínicos, fueron incluidos 61 sujetos pediátricos que recibieron más de 2500 perfusiones de Cinryze (2-5 años, n=3; 6-11 años, n=32; 12-17 años, n=26). Entre estos niños, las únicas reacciones adversas con Cinryze fueron cefaleas, náuseas, pirexia y eritema en el sitio de perfusión. Ninguna de estas reacciones adversas fue severa y ninguna dio lugar a la suspensión del medicamento.

En general, la seguridad y tolerabilidad de Cinryze son similares en niños, en adolescentes y en adultos.

Para la seguridad con respecto a los agentes transmisibles, ver sección 4.4.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en angioedema hereditario, inhibidor de C1, derivados de plasma, código ATC: B06AC01.

Mecanismo de acción

El inhibidor de C1 pertenece al sistema inhibidor de la superfamilia de proteínas serina-proteasas (serpinas) del plasma humano. La función principal de las serpinas es regular la actividad de las

proteasas serinas. El inhibidor de C1 es una glucoproteína plasmática de una sola cadena, que en su estado maduro, consta de 478 aminoácidos con un peso molecular de 105 kD.

El inhibidor de C1 bloquea la ruta clásica del sistema del complemento (C1) al inactivar dos de las subunidades enzimáticas activas C1r y C1s, así como a las proteasas serinas asociadas a la lectina de unión a la manosa en la ruta de la lectina. El sustrato principal de la enzima C1 activada es la C4; la C1 sin inhibir da lugar a una disminución de los niveles de C4. La C1 es el inhibidor más importante de la activación de la coagulación por contacto y regula el sistema de contacto y la vía de coagulación intrínseca al inactivar la caliceína plasmática y el factor XIIa. Dado que estas vías forman parte de las cascadas de amplificación enzimática, sin el inhibidor de C1, la activación espontánea o inducida por un desencadenante de estas vías puede dar lugar a la activación incontrolada y al edema.

Efectos farmacodinámicos

En los ensayos clínicos, la administración intravenosa de Cinryze produjo un aumento significativo de los niveles sistémicos del inhibidor de C1 antigénico y funcional en el plazo de 1 hora. La administración del inhibidor de C1 aumenta los niveles séricos de la actividad del inhibidor de C1 y restaura temporalmente la regulación natural de la coagulación por contacto, del sistema del complemento y fibrinolítico y, por lo tanto, controla el edema o la propensión al edema.

Los niveles séricos bajos de C4 a menudo se correlacionan con crisis de AEH. El tratamiento con Cinryze produjo un aumento de los niveles de C4 a las 12 horas. Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0017$) en los cambios de los valores medios en los grupos de tratamiento a las 12 horas, lo que demuestra que el tratamiento con Cinryze está asociado a un aumento de la actividad de C4 (Cinryze + 2,9 mg/dl frente a placebo + 0,1 mg/dl).

Eficacia clínica y seguridad

Los datos de dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (LEVP 2005-1/A y LEVP 2005-1/B), los datos de dos ensayos abiertos (LEVP 2006-1 y LEVP 2006-4) y dos ensayos clínicos pediátricos (0624-203 y 0624-301) demostraron la eficacia de Cinryze en el tratamiento y la prevención de las crisis de angioedema en sujetos con AEH.

Cinryze para el tratamiento de las crisis (brotes agudos) de AEH

El ensayo LEVP 2005-1/A utilizó un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos; fueron aleatorizados 71 sujetos con crisis agudas de AEH (36 a Cinryze, 35 a placebo). El ensayo demostró que el tratamiento con Cinryze en las 4 horas siguientes del inicio de una crisis de AEH reducía inequívocamente en más de la mitad el tiempo de comienzo del alivio del síntoma característico de la crisis de AEH en comparación con el placebo (mediana 2 horas con Cinryze frente a >4 horas con placebo, $p=0,048$). El tratamiento con Cinryze también redujo en más de la mitad el tiempo de resolución completa de la crisis de AEH en comparación con el placebo (mediana 12,3 horas frente a 31,6 horas, $p=0,001$). El porcentaje de sujetos con comienzo del alivio inequívoco del síntoma característico en las 4 horas siguientes a la administración fue del 60 % en el caso de Cinryze y del 42 % en el caso del placebo ($p=0,062$). De los 15 sujetos tratados con Cinryze de forma abierta para los episodios de AEH laríngeos, ninguno precisó ser intubado.

En el ensayo abierto LEVP 2006-1, 101 sujetos recibieron tratamiento para un total de 609 crisis agudas de AEH (mediana 3 crisis por sujeto; rango: 1-57). En las 4 horas siguientes a la administración de Cinryze, se obtuvo el alivio inequívoco del síntoma característico en el 87 % de las crisis. En el 95 % de las crisis, se observó alivio clínico y/o los sujetos fueron dados de alta en 4 horas. En los sujetos con más de 1 crisis, el porcentaje de crisis que respondieron en las 4 horas siguientes a la administración de Cinryze y el tiempo hasta alcanzar la respuesta fueron comparables, independientemente del número de crisis tratadas. De los 84 episodios de AEH laríngeos diferentes, ninguno precisó ser intubado después del tratamiento con Cinryze.

Cinryze para la prevención rutinaria de las crisis de AEH

El ensayo LEVP 2005-1/B utilizó un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y cruzado; 22 sujetos fueron evaluables para la eficacia (aleatorizados y tratados en ambos periodos cruzados). El ensayo demostró que la profilaxis con Cinryze reducía en más de la mitad el número de crisis de AEH en comparación con el placebo (media 6,3 crisis con Cinryze frente a 12,8 crisis con el placebo, $p < 0,0001$). Las crisis de angioedema también fueron menos severas durante el tratamiento profiláctico con Cinryze que con el placebo (puntuación de severidad media de 1,3 frente a 1,9 o una reducción del 32 %, $p = 0,0008$) y de menor duración (media 2,1 días frente a 3,4 días o una reducción del 38 %, $p = 0,0004$). El número total de días con edema durante el tratamiento profiláctico con Cinryze se redujo en comparación con el placebo (media 10,1 días frente a 29,6 días o una reducción del 66 %, $p < 0,0001$). Además, se precisaron menos perfusiones de Cinryze de forma abierta para el tratamiento de las crisis de AEH durante el tratamiento con Cinryze en comparación con el placebo (media 4,7 perfusiones frente a 15,4 perfusiones o una reducción del 70 %, $p < 0,0001$).

En el ensayo abierto LEVP 2006-4, 146 sujetos recibieron Cinryze como profilaxis para AEH durante periodos que oscilaron entre 8 días y aproximadamente 32 meses (mediana 8 meses). Antes de la inclusión, los sujetos notificaron una mediana mensual de crisis de AEH de 3,0 (rango: 0,08-28,0); durante el tratamiento profiláctico con Cinryze, la tasa fue de 0,21 (rango: 0-4,56), y el 86 % de los sujetos presentaron un promedio ≤ 1 crisis al mes. En cuanto a los sujetos que recibieron tratamiento profiláctico con Cinryze durante al menos 1 año, la tasa mensual de crisis por sujeto permaneció siempre baja (0,34 crisis al mes) en relación con las tasas previas al ensayo.

Cinryze para la prevención preoperatoria de las crisis de AEH

Se administró Cinryze de forma abierta en las 24 horas anteriores a 91 intervenciones médicas, dentales o quirúrgicas en total en todo el programa clínico (40 intervenciones en niños y 51 intervenciones en adultos). En el 98 % de las intervenciones no se notificaron crisis de AEH en las 72 horas posteriores a la administración de Cinryze.

Población pediátrica (grupo de edad 6-11 años)

Cinryze para el tratamiento de las crisis de AEH

Ensayo LEVP 2006-1: 22 pacientes pediátricos fueron tratados por 121 crisis agudas de AEH. El porcentaje de crisis de AEH que alcanzaron un alivio inequívoco del síntoma característico en las 4 horas siguientes al tratamiento con Cinryze fue comparable entre los 22 niños incluidos (rango de edad: 2-17) y los adultos, lográndose un alivio en el 89 % y 86 % de las crisis respectivamente.

Ensayo 0624-203: se reclutaron nueve sujetos (rango de edad: 6-11) que recibieron una dosis única de Cinryze: 3 sujetos (10–25 kg) recibieron 500 unidades(*); 3 sujetos (>25 kg) 1000 unidades(*) y 3 sujetos (>25 kg) 1500 unidades(*). Los 9 sujetos (100 %) alcanzaron un comienzo inequívoco de alivio del síntoma definitorio dentro de las 4 horas posteriores al inicio del tratamiento con Cinryze. La mediana del intervalo fue 0,5 horas (rango: 0,25-2,5 horas): 1,25, 0,25, y 0,5 horas en los grupos de 500 unidades(*), 1000 unidades(*) y 1500 unidades(*) de Cinryze, respectivamente. La mediana del intervalo para completar la resolución de la crisis de AEH para los 9 sujetos fue 13,6 horas (rango: 1,6-102,3 horas).

Cinryze para la prevención de las crisis de AEH

Ensayo LEVP 2006-4: Antes de la inclusión, 23 niños (rango de edad: 3 a 17 años) notificaron una mediana mensual de crisis de AEH de 3,0 (rango: 0,5-28,0). Mientras recibieron tratamiento profiláctico con Cinryze en el ensayo (1000 unidades(*) cada 3 a 7 días; con la excepción de un niño de 3 años de edad, que recibió 500 unidades(*) cada 3 a 7 días), los niños de los diferentes subgrupos de edad presentaron una mediana mensual de crisis de AEH de 0,4 (rango: 0-3,4), y el 87 % de los niños notificaron un promedio ≤ 1 crisis al mes; estos resultados fueron comparables con los observados en adultos.

Ensayo 0624-301: se reclutaron seis sujetos pediátricos (6 a 11 años de edad), y se los aleatorizó, para la administración de la dosis, dos veces por semana durante 12 semanas en 2 secuencias de tratamiento (500/1000 unidades(*) de Cinryze o 1000/500 unidades(*) de Cinryze). Ambas dosis dieron lugar a una reducción similar en la frecuencia de las crisis y mostraron beneficio clínico con respecto a la gravedad, la duración y la necesidad de tratamiento agudo de las crisis.

Población pediátrica (grupo de edad <6 años)

Para los 3 sujetos menores de 6 años, la administración de Cinryze (500 unidades(*) o 1000 unidades(*) se asoció con aumentos en los niveles de inhibidor de C1 y en la eficacia clínica en el tratamiento agudo y la prevención de las crisis. En general la administración de Cinryze fue bien tolerada.

En todos los ensayos, la administración de Cinryze dio lugar a un aumento de los niveles de inhibidor de C1 antigénico y funcional tras la perfusión en comparación con los valores previos a la perfusión, tanto en niños como en adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se realizó un ensayo aleatorizado, de grupos paralelos y abierto de la farmacocinética de Cinryze en sujetos con AEH asintomático. Los sujetos recibieron una sola dosis intravenosa de 1000 unidades(*) o una primera dosis de 1000 unidades(*) seguida de una segunda dosis de 1000 unidades(*), 60 minutos más tarde. Los parámetros farmacocinéticos medios del inhibidor de C1 funcional obtenidos de los datos de concentración corregidos conforme a los valores basales se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos medios del inhibidor de C1 funcional después de la administración de Cinryze

Parámetros	Dosis única (1000 unidades*)	Dosis doble (Dosis de 1000 unidades seguida de una segunda dosis de 1000 unidades, 60 minutos más tarde)
C _{basal} (U/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{máx} (U/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C _{máx} corregida conforme a basal (U/ml)	0,37 ± 0,15 (n=12)	0,51 ± 0,19 (n=12)
t _{máx} (h) [mediana (rango)]	[1,2 (0,3- 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0- 7,5)] (n = 13)
AUC _(0-t) (U*h/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
AUC _(0-t) corregida conforme a basal (U*h/ml)	24,5 ± 19,1 (n=12)	39,1 ± 20,0 (n=12)
Aclaramiento (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Semivida de eliminación (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n= número de sujetos evaluados.

*Los valores de potencia históricamente asignados se expresan en unidades (U) internas.

Después de la administración intravenosa de una sola dosis de Cinryze a sujetos con AEH, la concentración sérica del inhibidor de C1 funcional se duplicó en un plazo de entre 1 a 2 horas. La concentración sérica máxima (C_{máx}) y el área bajo la curva de concentración sérica y tiempo (AUC) parecieron aumentar con la dosis doble en comparación con la dosis única, a pesar que el aumento no fue proporcional a la dosis. La semivida de eliminación media del inhibidor de C1 funcional después de la administración de Cinryze fue de 56 horas en el caso de la dosis única y de 62 horas en el caso de la dosis doble.

Dado que el inhibidor de C1 es una proteína plasmática humana endógena, no se somete a metabolismo por las isoenzimas del citocromo P450, a la excreción ni a las interacciones

medicamentosas farmacocinéticas que muestran muchos compuestos con peso molecular bajo. La consecuencia esperada del metabolismo de una glucoproteína se produce a través de la degradación en pequeños péptidos y aminoácidos individuales. Por lo tanto, no se espera que la insuficiencia renal o hepática altere la farmacocinética y la excreción de Cinryze.

Población pediátrica

En dos ensayos abiertos, se determinó la actividad del inhibidor de C1 funcional en niños (ver sección 5.1). Los aumentos medios de los valores basales en la actividad del inhibidor de C1 funcional determinados 1 hora después de la administración de la dosis en niños de 2 a <18 años oscilaron entre el 20 % y el 88 % en el Ensayo LEVP 2006-1 (tratamiento) y entre el 22 % y el 46 % en el Ensayo LEVP 2006-4 (prevención) en comparación con el 21 % al 66 % y el 25 % al 32 % en adultos, respectivamente. Dos ensayos adicionales evaluaron los niveles plasmáticos en niños (6-11 años).

En el ensayo 0624-203, se obtuvo la actividad antigénica y funcional del inhibidor de C1 plasmático de 9 pacientes tras una dosis única intravenosa de 500 unidades^(*), 1000 unidades^(*) o 1500 unidades^(*) de Cinryze sobre la base del peso corporal (ver sección 5.1). Se demostraron aumentos en los niveles antigénicos y en la actividad funcional del inhibidor de C1 por encima de los valores iniciales 1 hora y 24 horas después de la administración.

En el ensayo 0624-301, se midió la actividad antigénica y funcional del inhibidor de C1 plasmático de 6 pacientes antes de la administración y 1 hora después de la administración por vía intravenosa de dos niveles de dosis de Cinryze (500 unidades^(*) y 1000 unidades^(*)) cada 3 o 4 días durante 12 semanas. Ambas dosis de Cinryze dieron lugar a niveles plasmáticos relevantes de actividad antigénica y funcional del inhibidor de C1.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad general y toxicidad para la reproducción. No se han realizado estudios de genotoxicidad ya que es poco probable que el principio activo interactúe directamente con el ADN u otro material cromosómico. No se han realizado estudios de fertilidad, desarrollo embrional precoz y posnatal o de carcinogenicidad ya que se esperaría que la administración crónica en animales estuviera asociada al desarrollo de anticuerpos neutralizantes a la proteína humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo:

Cloruro de sodio
Sacarosa
Citrato de sodio
Valina L
Alanina L
Treonina L

Disolvente:

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Utilice únicamente una jeringa sin silicona (facilitada en el envase) para la administración del medicamento.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años.

Después de la reconstitución, el producto deberá utilizarse inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado su estabilidad físico-química durante 3 horas a temperatura ambiente (15°C–25°C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

500 UI del inhibidor de C1 en un vial de vidrio incoloro (tipo I), cerrado con un tapón de goma (tipo I) y una cápsula de plástico superpuesta.

5 ml de agua para preparaciones inyectables en un vial de vidrio incoloro (tipo I), cerrado con un tapón de goma (tipo I) y una cápsula de plástico superpuesta.

Cada envase contiene:

Dos viales de polvo.

Dos viales de disolvente.

2 trasvasadores con filtro, 2 jeringas desechables de 10 ml, 2 equipos de venopunción y 2 protectores.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Cada kit contiene material para una dosis de 1000 UI o para dos dosis de 500 UI.

Reconstitución y administración de Cinryze

La reconstitución, administración del producto y manipulación del equipo de administración y de las agujas deberán realizarse con cautela.

Utilice el trasvasador con filtro que viene con Cinryze o una aguja de doble punta comercialmente disponible.

Preparación y manipulación

Cinryze está indicado para la administración intravenosa después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.

El vial de Cinryze es únicamente para un solo uso.

Reconstitución

Para preparar una dosis de 500 UI se necesita 1 vial de polvo, 1 vial de disolvente, 1 trasvasador con filtro, 1 jeringa desechable de 10 ml, 1 equipo de venopunción y 1 protector.

Para preparar una dosis de 1000 UI se necesitan 2 viales de polvo, 2 viales de disolvente, 2 trasvasadores con filtro, 1 jeringa desechable de 10 ml, 1 equipo de venopunción y 1 protector.

Se debe reconstituir cada vial de producto con 5 ml de agua para preparaciones inyectables.

Un vial de Cinryze reconstituido corresponde a una dosis de 500 UI.

Dos viales de Cinryze reconstituido corresponden a una dosis de 1000 UI. Por lo tanto, para una dosis de 1000 UI se combinan dos viales.

1. Trabaje sobre el protector facilitado y lávese las manos antes de realizar los siguientes procedimientos.
2. Utilice una técnica aséptica durante el procedimiento de reconstitución.
3. Asegúrese de que el vial del polvo y el vial del disolvente estén a temperatura ambiente (15°C-25°C).
4. Retire la etiqueta del vial del polvo por las líneas perforadas que señala el triángulo invertido.
5. Retire los precintos de los viales de polvo y de disolvente.
6. Limpie los tapones con una toallita desinfectante y déjelos secar antes de usar.
7. Retire el precinto de la parte superior del envase del trasvasador. No retire el dispositivo del envase.
8. Nota: el trasvasador debe acoplarse al vial del disolvente antes de ser acoplado al vial del polvo, de modo que no se pierda el vacío en el vial del polvo. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie plana e introduzca el extremo azul del trasvasador en el vial del disolvente, empujándolo hacia adentro hasta que el punto penetre por el centro del tapón del vial del disolvente y el dispositivo encaje en su sitio. El trasvasador debe estar en vertical antes de penetrar el tapón.
9. Retire el precinto del trasvasador y deséchelo. Tenga cuidado de no tocar el extremo expuesto del trasvasador.
10. Coloque el vial del polvo sobre una superficie plana. Invierta el trasvasador y el vial del disolvente que contiene el agua para preparaciones inyectables, e introduzca el extremo transparente del trasvasador en el vial del polvo, empujándolo hacia adentro hasta que el punto penetre el tapón de goma y el trasvasador encaje en su sitio. El trasvasador debe estar en vertical antes de penetrar el tapón del vial del polvo. El vacío del vial del polvo extraerá el disolvente. Si el vial no tiene vacío, no utilice el producto.
11. Mueva cuidadosamente el vial del polvo hasta que esté bien disuelto. No agite el vial del polvo. Asegúrese de que se haya disuelto bien todo el polvo.
12. Desconecte el vial del disolvente girándolo hacia la izquierda. No saque el extremo transparente del trasvasador del vial del polvo.

Un vial de Cinryze reconstituido contiene 500 UI del inhibidor de C1 en 5 ml, lo que produce una concentración de 100 UI/ml. Pase al proceso de administración si los pacientes reciben *una dosis de 500 UI*.

Se deben reconstituir dos viales de polvo de Cinryze para hacer una dosis (1000 UI/10 ml). Por lo tanto, habrá que repetir los pasos 1 a 12 anteriores, utilizando un nuevo envase con un trasvasador para reconstituir el segundo vial del polvo. No vuelva a utilizar el mismo trasvasador. Una vez que los dos viales han sido reconstituidos, pase al proceso de administración para *una dosis de 1000 UI*.

Proceso de administración para una dosis de 500 UI

1. Debe utilizar una técnica aséptica durante el procedimiento de administración.
2. Después de la reconstitución, las soluciones de Cinryze son incoloras a ligeramente azules y transparentes. No utilice el producto si las soluciones están turbias o teñidas.
3. Con una jeringa estéril y desechable de 10 ml, tire del émbolo para que entre aproximadamente 5 ml de aire en la jeringa.
4. Acople la jeringa a la parte superior del extremo transparente del trasvasador girándolo hacia la derecha.
5. Invierta con cuidado el vial e inyecte aire en la solución y a continuación extraiga lentamente la solución reconstituida de Cinryze a la jeringa.
6. Desconecte la jeringa del vial girándolo hacia la izquierda y soltándolo del extremo transparente del trasvasador.
7. Antes de la administración, inspeccione la solución reconstituida de Cinryze por si presentara partículas. No utilice el medicamento si observa partículas.

8. Acople el equipo de venopunción a la jeringa que contiene la solución de Cinryze y administre la inyección por vía intravenosa al paciente. Administre 500 UI (reconstituidas en 5 ml de agua para preparaciones inyectables) de Cinryze por inyección intravenosa a una velocidad de 1 ml por minuto durante 5 minutos.

Proceso de administración para una dosis de 1000 UI

1. Deberá utilizar una técnica aséptica durante el procedimiento de administración.
2. Después de la reconstitución, las soluciones de Cinryze son incoloras a ligeramente azules y transparentes. No utilice el producto si las soluciones están turbias o teñidas.
3. Con una jeringa estéril y desechable de 10 ml, tire del émbolo para que entre aproximadamente 5 ml de aire en la jeringa.
4. Acople la jeringa a la parte superior del extremo transparente del trasvasador girándolo hacia la derecha.
5. Invierta con cuidado el vial e inyecte aire en la solución y a continuación extraiga lentamente la solución reconstituida de Cinryze a la jeringa.
6. Desconecte la jeringa del vial girándolo hacia la izquierda y soltándolo del extremo transparente del trasvasador.
7. Utilizando la misma jeringa, repita los pasos 3 a 6 con el segundo vial de Cinryze reconstituido para hacer una dosis completa de 10 ml.
8. Antes de la administración, inspeccione la solución reconstituida de Cinryze por si presentara partículas. No utilice el medicamento si observa partículas.
9. Acople el equipo de venopunción a la jeringa que contiene la solución de Cinryze y administre la inyección por vía intravenosa al paciente. Administre 1000 UI (reconstituidas en 10 ml de agua para preparaciones inyectables) de Cinryze por inyección intravenosa a una velocidad de 1 ml por minuto durante 10 minutos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/688/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/junio/2011
Fecha de la última renovación: 26 mayo 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL (DE LOS) PRINCIPIO(S) ACTIVO(S) BIOLÓGICO(S) Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.Plesmanlaan 125
1066 CX Amsterdam
Países Bajos

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

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Shire International Licensing B.V.
Mercuriusplein 11
2132 HA Hoofddorp
Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

- **Liberación oficial de los lotes**

De conformidad con el Artículo 114 de la Directiva 2001/83/CE modificada, la liberación oficial de los lotes será realizada por un laboratorio estatal o uno designado a tal efecto.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107 quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes de que el medicamento se comercialice en cada estado miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización debe acordar el contenido y el formato del material informativo con la autoridad nacional competente.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que todos los profesionales sanitarios que se espera que prescriban Cinryze cuenten con un paquete informativo.

El paquete informativo debe contener lo siguiente:

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y Prospecto de Cinryze

Material informativo para los profesionales sanitarios

Materiales informativos para las personas que no son profesionales sanitarios

El material informativo para los profesionales sanitarios debe contener información sobre los siguientes aspectos fundamentales:

Los datos relativos al uso de este medicamento en el tratamiento domiciliario o a la autoadministración son limitados.

Es responsabilidad del médico prescriptor determinar qué pacientes podrán recibir el tratamiento en el domicilio o autoadministrarse Cinryze.

En caso de que la persona que se encargue de la administración domiciliaria no sea un profesional sanitario, por ejemplo el paciente en el caso de la autoadministración o un familiar, será responsabilidad del médico prescriptor proporcionarles la formación oportuna. Será necesario realizar revisiones periódicas de la administración por parte del paciente/cuidador para cerciorarse de que se sigue una práctica óptima.

La formación que se facilitará debe cubrir los siguientes aspectos:

Precaución relativa a la conservación

Dosis e indicaciones del tratamiento

Preparación de una dosis de Cinryze (500 UI) mediante la reconstitución de un vial

Preparación de una dosis de Cinryze (1000 UI) mediante la reconstitución de dos viales

Forma de reconstitución de cada vial

Técnica de inyección intravenosa

Forma y velocidad de administración de una dosis de Cinryze (500 UI)

Forma y velocidad de administración de una dosis de Cinryze (1000 UI)

Instrucción de acudir a los profesionales sanitarios para recibir tratamiento urgente en caso de no conseguir el acceso venoso o de falta de eficacia

Instrucción sobre cómo manejar las posibles reacciones adversas

Información sobre la necesidad de cumplimentar un diario para documentar cada tratamiento domiciliario y de llevar el diario a cada visita. La información recogida debe contener:

Fecha y hora del tratamiento
Número de lote y dosis recibida
Indicación del tratamiento (crisis aguda o profilaxis)
Respuesta al tratamiento
Cualquier reacción adversa

Es responsabilidad del médico prescriptor verificar que la persona encargada de la administración que no sea un profesional sanitario ha adquirido los conocimientos necesarios y que podrá administrar Cinryze de forma segura y eficaz en el domicilio.

La existencia de un registro poscomercialización en el que se anima a los profesionales sanitarios a que inscriban a sus pacientes.

El material informativo para las personas que no sean profesionales sanitarios debe contener información sobre los siguientes aspectos fundamentales:

Los datos relativos al uso de este medicamento en el tratamiento domiciliario o a la autoadministración son limitados.

En el caso de algunos pacientes, el médico prescriptor podrá decidir que la administración de Cinryze la realice en el domicilio una persona que no sea profesional sanitario, como por ejemplo un familiar o el propio paciente.

Es fundamental que la persona que no sea profesional sanitario adquiera los conocimientos necesarios antes de poder administrar Cinryze en el domicilio de forma segura y eficaz.

Los médicos prescriptores les proporcionarán formación sobre los siguientes aspectos:

Precaución relativa a la conservación
Dosis e indicaciones del tratamiento
Preparación de una dosis de Cinryze (500 UI) mediante la reconstitución de un vial
Preparación de una dosis de Cinryze (1000 UI) mediante la reconstitución de dos viales
Forma de reconstitución de cada vial
Técnica de inyección intravenosa
Forma y velocidad de administración de una dosis de Cinryze (500 UI)
Forma y velocidad de administración de una dosis de Cinryze (1000 UI)
Instrucción de acudir a los profesionales sanitarios para recibir tratamiento urgente en caso de no conseguir el acceso venoso o de falta de eficacia
Instrucción sobre cómo manejar las posibles reacciones adversas
Información sobre la necesidad de cumplimentar un diario para documentar cada tratamiento domiciliario y de llevar el diario a cada visita. La información recogida debe contener:
Fecha y hora del tratamiento
Número de lote y dosis recibida
Indicación del tratamiento (crisis aguda o profilaxis)
Respuesta al tratamiento
Cualquier reacción adversa
Un folleto que contenga información detallada sobre los aspectos fundamentales de la formación que deberá guardarse en casa para su futura consulta.

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Deberá establecerse un registro de post-comercialización con el objetivo de conseguir información adicional sobre la seguridad y la utilización de Cinryze en la UE. La información adicional que se debe recabar incluye datos sobre exposición al fármaco, reacciones adversas al fármaco, frecuencia de las crisis, datos de seguridad a largo plazo, uso en pacientes embarazadas con desenlace de los embarazos, además de su uso en la población pediátrica. Debe prestarse especial atención al seguimiento de casos de episodios laríngeos y severos, además de casos en que el tratamiento haya comenzado pasadas 4 horas del inicio de la crisis; se deberán aportar detalles sobre la dosis administrada, el tiempo de administración y los resultados de seguridad y eficacia. Los datos recogidos en este registro deberán comunicarse al CHMP cuando se presenten los informes periódicos de seguridad (IPS).	Ciclo de los IPS

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cinryze 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable
Inhibidor de C1 (humano)

2. PRINCIPIO ACTIVO

Después de la reconstitución, un vial contiene 500 UI de inhibidor de C1 (humano) por 5 ml, que equivale a una concentración de 100 UI/ml. Para una dosis, se reconstituyen dos viales de Cinryze.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Vial de polvo: cloruro de sodio, sacarosa, citrato de sodio, valina L, alanina L, treonina L
Vial de disolvente: agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo y disolvente para solución inyectable.

2 viales de polvo
2 viales de disolvente
2 trasvasadores con filtro
2 jeringas desechables de 10 ml
2 equipos de venopunción
2 protectores

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar por debajo de 25°C. No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/688/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Cinryze

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE CINRYZE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Cinryze 500 UI polvo para solución inyectable
Inhibidor de C1 (humano)
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

500 UI

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL DE DISOLVENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Disolvente para Cinryze
Agua para preparaciones inyectables

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Cinryze 500 UI polvo y disolvente para solución inyectable Inhibidor de C1 (humano)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cinryze y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cinryze
3. Cómo usar Cinryze
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cinryze
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cinryze y para qué se utiliza

Cinryze contiene la proteína humana llamada “inhibidor de C1” como principio activo.

El inhibidor de C1 es una proteína que se produce de forma natural y que normalmente está presente en la sangre. Si el nivel de inhibidor de C1 en sangre es bajo o el inhibidor de C1 no funciona bien, puede producirse un episodio de hinchazón (llamado angioedema). Los síntomas pueden incluir dolores de estómago e hinchazón de:

- manos y pies
- cara, párpados, labios o lengua
- laringe, que puede hacer que le resulte difícil respirar
- genitales

En adultos y niños, Cinryze puede aumentar la cantidad del inhibidor de C1 en la sangre y bien evitar (antes de someterse a un procedimiento médico o dental) que se produzcan estos episodios de hinchazón o frenarlos una vez producidos.

En adultos, adolescentes y niños (de 6 años de edad y en adelante), Cinryze puede aumentar la cantidad de inhibidor de C1 en la sangre y evitar de forma rutinaria que se produzcan episodios de hinchazón.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Cinryze

No use Cinryze

- si es alérgico al inhibidor de C1 o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Es importante que informe a su médico si cree haber tenido alguna vez una reacción alérgica a cualquiera de los componentes de Cinryze.

Advertencias y precauciones

- Antes de iniciar el tratamiento con Cinryze, es importante que informe a su médico si tiene, o ha tenido, problemas de coagulación de la sangre (sucesos trombóticos). En dicho caso, se le vigilará estrechamente.
- Si empieza a presentar erupciones cutáneas, opresión de pecho, sibilancias o latido cardiaco rápido una vez que ha utilizado Cinryze, informe a su médico **inmediatamente**. Ver sección 4.
- Cuando se elaboran medicamentos a partir de sangre o plasma humanos, hay que tomar ciertas medidas para prevenir la transmisión de infecciones a los pacientes. Entre estas medidas están la selección cuidadosa de donantes de plasma y sangre para estar seguros de excluir a personas con riesgo de ser portadoras de infecciones, y el análisis de cada donación y mezcla de plasma para detectar signos de virus/infecciones. Los fabricantes de estos productos también incluyen medidas en el procesamiento de la sangre o del plasma que pueden inactivar y/o eliminar los virus. A pesar de estas medidas, cuando se administran medicamentos elaborados a partir de sangre o plasma humanos, no se puede descartar por completo la posibilidad de transmitir una infección. Esto también es aplicable en el caso de virus desconocidos o emergentes, o de otros tipos de infecciones.

Las medidas tomadas se consideran efectivas para virus encapsulados tales como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los virus de la hepatitis B y hepatitis C, y para los virus no encapsulados de la hepatitis A y el parvovirus B19.

El médico le podrá recomendar que considere vacunarse contra la hepatitis A y B si recibe habitualmente o repetidamente productos del inhibidor de C1 elaborados a partir de plasma humano.

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el médico o el enfermero debe registrar claramente el nombre y el número de lote del medicamento administrado.

Niños

Cinryze no debe utilizarse en niños menores de 6 años de edad para la prevención de rutina de crisis de angioedema.

Uso de Cinryze con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. La información relativa a la seguridad del uso de Cinryze en mujeres embarazadas y en periodo de lactancia es limitada. Su médico le informará sobre los riesgos y los beneficios de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Cinryze sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Cinryze contiene sodio

Este medicamento contiene 11,5 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 0,5 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Cinryze

Su tratamiento se iniciará y controlará bajo supervisión de un médico con experiencia en el cuidado de pacientes con angioedema hereditario (AEH).

Su médico o enfermero podrán preparar y administrarle la inyección de Cinryze. Si su médico decide que usted puede autoadministrarse el medicamento, su médico o enfermero le enseñará a usted o a un miembro de su familia a preparar e inyectar Cinryze. Su médico revisará periódicamente el proceso de preparación y administración con usted o con un miembro de su familia o cuidador.

La dosis recomendada de Cinryze para adultos, adolescentes, niños, ancianos o pacientes con problemas de hígado o de riñón es la siguiente:

Uso en adultos y adolescentes (de 12 años de edad y en adelante)

Tratamiento de los episodios de hinchazón

- Deberá inyectarse una dosis de 1000 UI (dos viales) de Cinryze con la aparición del primer signo de un episodio de hinchazón.
- Podrá administrarse una segunda inyección de 1000 UI si los síntomas no mejoran después de 60 minutos.
- Si presenta una crisis severa, especialmente hinchazón de la glotis (laringe), o si se retrasa el inicio del tratamiento, se podrá administrar la segunda dosis de 1000 UI antes de que transcurran 60 minutos tras la primera dosis, en función de su respuesta clínica.
- Cinryze se administrará por vía intravenosa (en la vena).

Prevención rutinaria de los episodios de hinchazón

- Deberá inyectarse una dosis de 1000 UI (dos viales) de Cinryze cada 3 o 4 días para la prevención rutinaria de los episodios de hinchazón.
- Su médico podrá ajustar el intervalo de administración en función de su respuesta a Cinryze.
- Cinryze se administrará por vía intravenosa (en la vena).

Prevención preoperatoria de los episodios de hinchazón

- Deberá inyectarse una dosis de 1000 UI (dos viales) de Cinryze hasta 24 horas antes de una intervención médica, dental o quirúrgica.
- Cinryze se administrará por vía intravenosa (en la vena).

Uso en niños

Tratamiento de las crisis de angioedema	Prevención preoperatoria de las crisis de angioedema	Prevención rutinaria de las crisis de angioedema
<p><u>2 a 11 años, >25 kg:</u> Se debe inyectar una dosis de 1000 UI (dos viales) de Cinryze al primer signo de un episodio de hinchazón.</p> <p>Se puede administrar una segunda inyección de 1000 UI si los síntomas no han mejorado transcurridos 60 minutos.</p> <p><u>2 a 11 años, 10-25 kg:</u> Se debe inyectar una dosis de 500 UI (un vial) de Cinryze al primer signo de un episodio de hinchazón.</p> <p>Se puede administrar una segunda inyección de 500 UI si los síntomas no han mejorado transcurridos 60 minutos.</p>	<p><u>2 a 11 años, >25 kg:</u> Se debe inyectar una dosis de 1000 UI (dos viales) de Cinryze hasta 24 horas antes de un procedimiento médico, dental o quirúrgico.</p> <p><u>2 a 11 años, 10-25 kg:</u> Se debe inyectar una dosis de 500 UI (un vial) de Cinryze hasta 24 horas antes de un procedimiento médico, dental o quirúrgico.</p>	<p><u>6 a 11 años:</u> Se debe inyectar una dosis de 500 UI (un vial) de Cinryze cada 3 o 4 días para la prevención rutinaria de episodios de hinchazón.</p> <p>Su médico puede ajustar el intervalo de administración en función de su respuesta a Cinryze.</p>

Reconstitución y forma de administración

Normalmente será su médico o enfermera quien le administre la inyección de Cinryze en una vena (vía intravenosa). Usted o su cuidador también podrán encargarse de la administración de Cinryze en una inyección, pero únicamente después de haber recibido la formación oportuna. Si se administra Cinryze usted mismo, siga siempre las instrucciones de su médico con exactitud. En caso de duda, pregunte a su médico. Si su médico decide que usted puede recibir el tratamiento domiciliario, le dará instrucciones detalladas. Se le pedirá que complete un diario para documentar cada tratamiento administrado en casa y que lo lleve a cada una de las consultas con su médico. Usted/su cuidador se someterán a revisiones periódicas de la técnica de inyección para cerciorarse de que manipulan el medicamento adecuadamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Esto puede incluir las reacciones de tipo alérgico.

Informe a su médico **inmediatamente** si presenta cualquiera de los siguientes síntomas después de usar este medicamento. Aunque es raro, los síntomas pueden ser severos.

Sibilancias repentinas, dificultad respiratoria, hinchazón de los párpados, cara o labios, erupción cutánea o picor (especialmente cuando afectan al cuerpo entero).

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza, náuseas.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): hipersensibilidad, mareos, vómitos, erupción cutánea, picor o enrojecimiento, erupción o dolor en el sitio de inyección, fiebre.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): niveles altos de azúcar en la sangre, coágulos de sangre, dolor en las venas, sofocos, tos, dolor de estómago, diarrea, descamación de la piel, hinchazón y dolor en las articulaciones, dolor muscular y molestias torácicas.

Se espera que los efectos adversos en los niños y adolescentes sean similares a los de los adultos.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cinryze

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en los viales después de “CAD”.

Conservar por debajo de 25°C. No congelar. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Una vez reconstituido, la solución de Cinryze debe utilizarse inmediatamente.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cinryze

El principio activo es el inhibidor de C1 elaborado a partir de plasma de donantes humanos. Cada vial de polvo contiene 500 UI de inhibidor de C1. Después de la reconstitución, un vial contiene 500 UI de inhibidor de C1 (humano) por 5 ml, que equivale a una concentración de 100 UI/ml. Dos viales de Cinryze reconstituido contienen 1000 UI de inhibidor de C1 (humano) por 10 ml, que equivale a una concentración de 100 UI/ml.

El contenido total de proteína de la solución reconstituida es de 15 ± 5 mg/ml.

Una unidad internacional (UI) es equivalente a la cantidad de inhibidor de C1 presente en 1 ml de plasma humano normal.

Los demás componentes son cloruro de sodio, sacarosa, citrato de sodio, valina L, alanina L y treonina L (ver sección 2).

Disolvente: agua para preparaciones inyectables

Aspecto del producto y contenido del envase

Polvo y disolvente para solución inyectable.

Cinryze es un polvo blanco que viene en un vial.

Después de su disolución en agua para preparaciones inyectables, la solución es transparente e incolora a ligeramente azul.

Cada envase contiene:

- 2 viales de Cinryze 500 UI polvo para solución inyectable
- 2 viales de agua para preparaciones inyectables (5 ml cada uno)
- 2 trasvasadores con filtro
- 2 jeringas desechables de 10 ml
- 2 equipos de venopunción
- 2 protectores

Utilice únicamente una jeringa sin silicona (facilitada en el envase) para la administración del medicamento.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización y responsable

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria
E-mail: medinfoEMEA@takeda.com
Tel: +800 66838470

Fabricación

Takeda Manufacturing Austria AG
Industriestrasse 67
1221 Viena
Austria

Shire International Licensing B.V.
Mercuriusplein 11
2132 HA Hoofddorp
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto: .

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Reconstitución y administración de Cinryze

La reconstitución, administración del producto y manipulación del equipo de administración y de las agujas deberán realizarse con cautela.

Utilice el trasvasador con filtro que viene con Cinryze o una aguja de doble punta comercialmente disponible.

Utilice únicamente una jeringa sin silicona (facilitada en el envase) para la administración del medicamento.

Preparación y manipulación

Cinryze está indicado para la administración intravenosa (en la vena) después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables.

El vial de Cinryze es únicamente para un solo uso.

Reconstitución

Para una dosis de 500 UI: se necesita 1 vial de polvo, 1 vial de disolvente, 1 trasvasador con filtro, 1 jeringa desechable de 10 ml, 1 equipo de venopunción y 1 protector. Guarde el vial restante y los equipos para la administración para la próxima dosis.

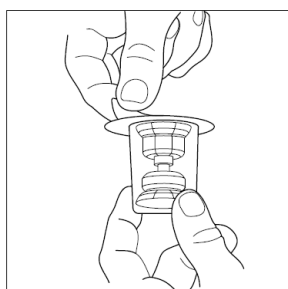
Para una dosis de 1000 UI: se necesitan 2 viales de polvo, 2 viales de disolvente, 2 trasvasadores con filtro, 1 jeringa desechable de 10 ml, 1 equipo de venopunción y 1 protector.

Se debe reconstituir cada vial de producto con 5 ml de agua para preparaciones inyectables.

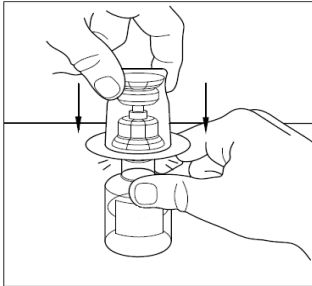
Un vial de Cinryze reconstituido corresponde a una dosis de 500 UI. Por lo tanto, reconstituya solo un vial de Cinryze para una dosis de 500 UI.

Dos viales de Cinryze reconstituido corresponden a una dosis de 1000 UI. Por lo tanto, para una dosis de 1000 UI se combinan dos viales.

1. Trabaje sobre el protector facilitado y lávese las manos antes de realizar los siguientes procedimientos.
2. Utilice una técnica aséptica durante el procedimiento de reconstitución.
3. Asegúrese de que el vial del polvo y el vial del disolvente estén a temperatura ambiente (15°C-25°C).
4. Retire la etiqueta del vial del polvo por las líneas perforadas que señala el triángulo invertido.
5. Retire los precintos de los viales de polvo y de disolvente.
6. Limpie los tapones con una toallita desinfectante y déjelos secar antes de usar.
7. Retire el precinto de la parte superior del envase del trasvasador.
No retire el dispositivo del envase.



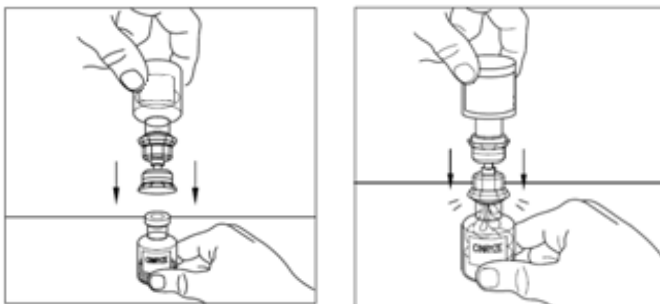
8. Nota: el trasvasador debe acoplarse al vial del disolvente antes de ser acoplado al vial del polvo, de modo que no se pierda el vacío en el vial de polvo. Coloque el vial del disolvente sobre una superficie plana e introduzca el extremo azul del trasvasador en el vial del disolvente, empujándolo hacia adentro hasta que el punto penetre por el centro del tapón del vial del disolvente y el dispositivo encaje en su sitio. El trasvasador debe estar en vertical antes de penetrar el tapón.



9. Retire el precinto del trasvasador y deséchelo. Tenga cuidado de no tocar el extremo expuesto del trasvasador.



10. Coloque el vial del polvo sobre una superficie plana. Invierta el trasvasador y el vial del disolvente que contiene el agua para preparaciones inyectables, e introduzca el extremo transparente del trasvasador en el vial de polvo, empujándolo hacia adentro hasta que el punto penetre el tapón de goma y el trasvasador encaje en su sitio. El trasvasador debe estar en vertical antes de penetrar el tapón del vial del polvo. El vacío del vial del polvo extraerá el disolvente. Si el vial no tiene vacío, no utilice el producto.



11. Mueva cuidadosamente el vial del polvo hasta que esté bien disuelto. No agite el vial del polvo. Asegúrese de que se haya disuelto bien todo el polvo.



12. Desconecte el vial del disolvente girándolo hacia la izquierda. No saque el extremo transparente del trasvasador del vial de polvo.

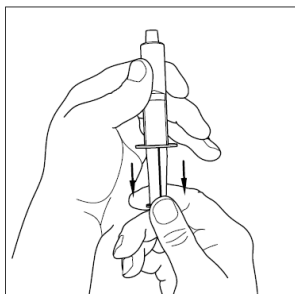


Un vial de Cinryze reconstituido contiene 500 UI del inhibidor de C1 en 5 ml, lo que produce una concentración de 100 UI/ml. Pase al proceso de administración si los pacientes reciben una dosis de 500 UI.

Se deben reconstituir dos viales de polvo de Cinryze para hacer una dosis (1000 UI/10 ml). Por lo tanto, habrá que repetir los pasos 1 a 12 anteriores, utilizando un nuevo envase con un trasvasador para reconstituir el segundo vial de polvo. No vuelva a utilizar el mismo trasvasador. Una vez que los dos viales han sido reconstituidos, pase al proceso de administración para una dosis de 1000 UI.

Proceso de administración para una dosis de 500 UI

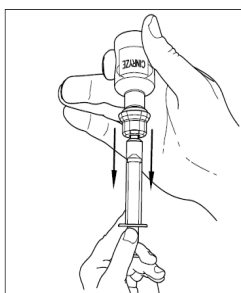
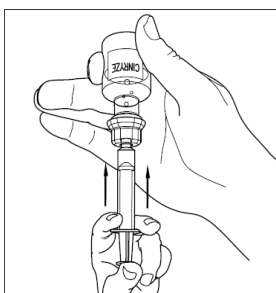
1. Debe utilizar una técnica aséptica durante el procedimiento de administración.
2. Después de la reconstitución, las soluciones de Cinryze son incoloras a ligeramente azules y transparentes. No utilice el producto si las soluciones están turbias o teñidas.
3. Con una jeringa estéril y desechable de 10 ml, tire del émbolo para que entre aproximadamente 5 ml de aire en la jeringa.



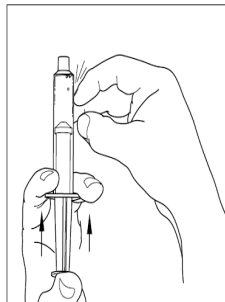
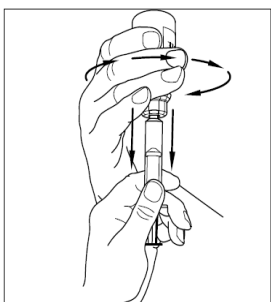
4. Acople la jeringa a la parte superior del extremo transparente del trasvasador girándolo hacia la derecha.



5. Invierta con cuidado el vial e inyecte aire en la solución y a continuación extraiga lentamente la solución reconstituida de Cinryze a la jeringa.



6. Desconecte la jeringa del vial girándolo hacia la izquierda y soltándolo del extremo transparente del trasvasador.

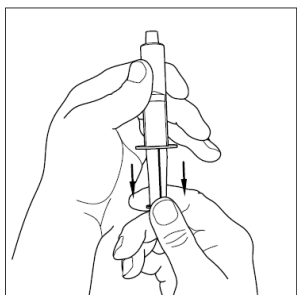


7. Antes de la administración, inspeccione la solución reconstituida de Cinryze por si presentara partículas. No utilice el medicamento si observa partículas.
8. Acople el equipo de venopunción a la jeringa que contiene la solución de Cinryze y administre la inyección por vía intravenosa (en la vena) al paciente. Administre 500 UI (reconstituidas en 5 ml de agua para preparaciones inyectables) de Cinryze por inyección intravenosa a una velocidad de 1 ml por minuto durante 5 minutos.

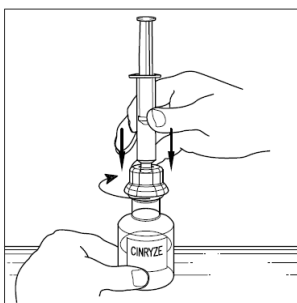
Proceso de administración para una dosis de 1000 UI

1. Debe utilizar una técnica aséptica durante el procedimiento de administración.
2. Después de la reconstitución, las soluciones de Cinryze son incoloras a ligeramente azules y transparentes. No utilice el producto si las soluciones están turbias o teñidas.

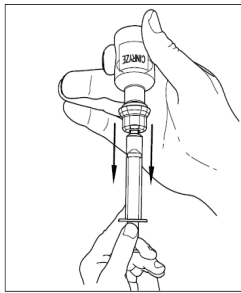
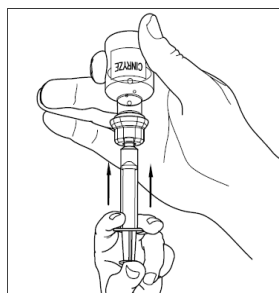
3. Con una jeringa estéril y desechable de 10 ml, tire del émbolo para que entre aproximadamente 5 ml de aire en la jeringa.



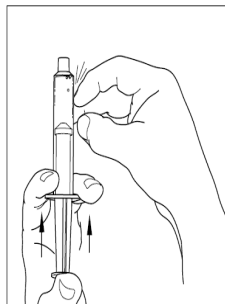
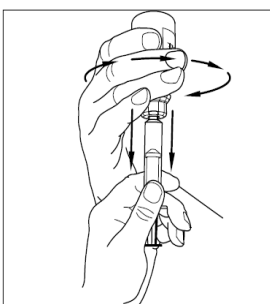
4. Acople la jeringa a la parte superior del extremo transparente del trasvasador girándolo hacia la derecha.



5. Invierta con cuidado el vial e inyecte aire en la solución y a continuación extraiga lentamente la solución reconstituida de Cinryze a la jeringa.



6. Desconecte la jeringa del vial girándolo hacia la izquierda y soltándolo del extremo transparente del trasvasador.



7. Utilizando la misma jeringa, repita los pasos 3 a 6 con el segundo vial de Cinryze reconstituido para hacer una dosis completa de 10 ml.
8. Antes de la administración, inspeccione la solución reconstituida de Cinryze por si presentara partículas. No utilice el medicamento si observa partículas.
9. Acople el equipo de venopunción a la jeringa que contiene la solución de Cinryze y administre la inyección por vía intravenosa (en la vena) al paciente. Administre 1000 UI (reconstituidas en 10 ml de agua para preparaciones inyectables) de Cinryze por inyección intravenosa (en la vena) a una velocidad de 1 ml por minuto durante 10 minutos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.