

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cinryze 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere monouso contiene 500 unità internazionali (UI) di inibitore della C1 esterasi umana prodotto dal plasma di donatori umani.

Dopo la ricostituzione, un flaconcino contiene 500 UI di inibitore della C1 esterasi umana per 5 ml, corrispondenti a una concentrazione di 100 UI/ml. Una UI è equivalente alla quantità di C1 inibitore presente in 1 ml di plasma umano normale.

Il contenuto proteico totale della soluzione ricostituita è 15 ± 5 mg/ml.

Eccipiente con effetti noti

Ogni flaconcino di Cinryze contiene circa 11,5 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere bianca.

Il solvente è una soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento e prevenzione pre-procedura di attacchi di angioedema in adulti, adolescenti e bambini (a partire dai 2 anni di età) con angioedema ereditario (AEE).

Prevenzione di routine di attacchi di angioedema in adulti, adolescenti e bambini (a partire dai 6 anni di età) con attacchi severi e ricorrenti di angioedema ereditario (AEE), intolleranti o insufficientemente protetti dai trattamenti di prevenzione orali, o in pazienti non adeguatamente gestiti con il trattamento acuto ripetuto.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Cinryze deve essere iniziata sotto la supervisione di un medico esperto nella cura dei pazienti con angioedema ereditario (AEE).

Posologia

Adulti

Trattamento degli attacchi di angioedema

- 1000 UI di Cinryze al primo segno di insorgenza di un attacco di angioedema.
- Una seconda dose di 1000 UI può essere somministrata se il paziente non risponde adeguatamente dopo 60 minuti.
- Per i pazienti che manifestano attacchi laringei, o se l'inizio del trattamento è ritardato, la seconda dose può essere somministrata prima che siano trascorsi 60 minuti.

Prevenzione di routine degli attacchi di angioedema

- La dose iniziale raccomandata per la prevenzione di routine degli attacchi di angioedema è 1000 UI di Cinryze ogni 3 o 4 giorni; l'intervallo di somministrazione potrebbe essere variato secondo la risposta del paziente. La necessità continua di una profilassi regolare con Cinryze deve essere riesaminata periodicamente.

Prevenzione pre-procedura degli attacchi di angioedema

- 1000 UI di Cinryze nelle 24 ore precedenti una procedura medica, odontoiatrica o chirurgica.

Popolazione pediatrica

Adolescenti

Per il trattamento, la prevenzione di routine e la prevenzione pre-procedura negli adolescenti dai 12 ai 17 anni di età, la dose è la stessa di quella raccomandata per gli adulti.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia di Cinryze nei bambini di età inferiore ai 2 anni non sono state stabilite. I dati che supportano le raccomandazioni sulla posologia nei bambini di età inferiore ai 6 anni sono molto limitati. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2.

Trattamento di attacchi di angioedema	Prevenzione pre-procedura di attacchi di angioedema	Prevenzione di routine di attacchi di angioedema
<u>2-11 anni, >25 kg:</u> 1000 UI di Cinryze al primo segno di insorgenza di un attacco acuto. Una seconda dose di 1000 UI può essere somministrata se il paziente non risponde adeguatamente dopo 60 minuti.	<u>2-11 anni, >25 kg:</u> 1000 UI di Cinryze nelle 24 ore precedenti una procedura medica, odontoiatrica o chirurgica.	<u>6-11 anni:</u> 500 UI di Cinryze ogni 3 o 4 giorni è la dose iniziale raccomandata per la prevenzione di routine di attacchi di angioedema. L'intervallo di somministrazione e la dose potrebbero dover essere variati secondo la risposta del paziente. La necessità continua di una profilassi regolare con Cinryze deve essere riesaminata periodicamente.
<u>2-11 anni, 10-25 kg:</u> 500 UI di Cinryze al primo segno di insorgenza di un attacco acuto. Una seconda dose di 500 UI può essere somministrata se il paziente non risponde adeguatamente dopo 60 minuti.	<u>2-11 anni, 10-25 kg:</u> 500 UI di Cinryze nelle 24 ore precedenti una procedura medica, odontoiatrica o chirurgica.	

Anziani

Non sono state effettuate indagini specifiche. Per il trattamento, la prevenzione di routine e la prevenzione pre-procedura nei pazienti anziani, di 65 anni di età o oltre, la dose è la stessa di quella raccomandata per gli adulti.

Compromissione renale o epatica

Non sono state effettuate indagini specifiche. Per il trattamento, la prevenzione di routine e la prevenzione pre-procedura in pazienti con compromissione renale o epatica, la dose è la stessa di quella raccomandata per gli adulti.

Modo di somministrazione

Solo per uso endovenoso.

Il medicinale ricostituito deve essere somministrato per iniezione endovenosa alla velocità di 1 ml al minuto.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Eventi trombotici

Eventi trombotici sono stati segnalati in neonati e bambini della prima infanzia sottoposti a procedure di bypass coronarico, trattati per indicazioni diverse da quelle approvate con dosi elevate di un altro inibitore della C1 esterasi (fino a 500 unità^(*)/kg) per prevenire la sindrome da aumentata permeabilità capillare. Sulla base di uno studio su animali, esiste una potenziale soglia trombogena a dosi superiori a 200 unità^(*)/kg. I pazienti con fattori di rischio noti per eventi trombotici (inclusi cateteri a permanenza) devono essere tenuti sotto stretta osservazione.

() [I valori di potenza assegnati storicamente erano relativi ad uno standard di riferimento interno, in cui 1 unità (U) è pari alla quantità media di inibitore della C1 esterasi presente in 1 ml di plasma umano normale]. È stato ora adottato uno standard di riferimento internazionale (UI), in cui l'UI è anch'essa definita come la quantità di inibitore della C1 esterasi presente in 1 ml di plasma umano normale.*

Agenti trasmissibili

Le misure standard per la prevenzione di infezioni derivanti dall'uso di medicinali prodotti da sangue o plasma umano comprendono la selezione dei donatori, lo screening delle donazioni individuali e dei pool di plasma per specifici marker di infezione e l'inclusione di fasi di produzione efficaci per l'inattivazione/eliminazione dei virus. Nonostante ciò, quando si somministrano prodotti derivati da sangue o plasma umano, la possibilità di trasmissione di agenti infettivi non può essere completamente esclusa. Ciò vale anche per virus e altri patogeni non noti o emergenti.

Le misure adottate sono considerate efficaci per i virus con involucro, quali HIV, HBV e HCV, e per i virus senza involucro HAV e parvovirus B19.

Un'adeguata vaccinazione (epatite A e B) deve essere considerata per i pazienti che ricevono regolarmente/ripetutamente un inibitore della C1 esterasi derivato da plasma umano.

Ipersensibilità

Come per qualsiasi prodotto biologico, possono verificarsi reazioni di ipersensibilità. Le reazioni di ipersensibilità possono avere sintomi simili agli attacchi di angioedema. I pazienti devono essere informati sui primi segni di reazioni di ipersensibilità, quali orticaria, orticaria generalizzata, oppressione al torace, sibilo respiratorio, ipotensione e anafilassi. Se si verificano questi sintomi dopo la somministrazione, i pazienti devono avvertire il medico. In caso di reazioni anafilattiche o shock, deve essere adottato un trattamento medico di emergenza.

Trattamento domiciliare e autosomministrazione

I dati sull'uso di questo medicinale nel trattamento domiciliare o per autosomministrazione sono limitati. I potenziali rischi associati al trattamento domiciliare sono legati alla somministrazione stessa, nonché alla gestione delle reazioni avverse, in particolare l'ipersensibilità. La decisione sull'uso del trattamento domiciliare per il singolo paziente deve essere adottata dal medico curante, che deve assicurarsi che sia fornito un idoneo addestramento e sia effettuato un riesame dell'utilizzo a intervalli periodici.

Popolazione pediatrica

Eventi trombotici sono stati segnalati in neonati e bambini della prima infanzia sottoposti a procedure di bypass coronarico, trattati per indicazioni diverse da quelle approvate con dosi elevate di un altro inibitore della C1 esterasi (fino a 500 unità^(*)/kg) per prevenire la sindrome da aumentata permeabilità capillare.

Sodio

Questo medicinale contiene 11,5 mg di sodio per flaconcino, equivalente allo 0,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati su un numero limitato di gravidanze esposte indicano assenza di effetti avversi dell'inibitore della C1 esterasi umana sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Finora non sono disponibili altri dati epidemiologici di rilievo. Non sono stati osservati effetti materni o embriofetali del trattamento, in studi di riproduzione sul ratto, a dosi fino a 28 volte la dose umana raccomandata (1000 UI) sulla base di un peso corporeo di un adulto medio di 70 kg. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto (è sconosciuto).

Pertanto, Cinryze deve essere somministrato in donne in gravidanza solo se chiaramente indicato.

Allattamento

Non è noto se l'inibitore della C1 esterasi umana sia escreto nel latte materno. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Cinryze tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi specifici su fertilità, primo sviluppo embrionale e postnatale o studi di cancerogenicità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base dei dati clinici attualmente disponibili, Cinryze altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse molto comuni osservate dopo l'infusione di Cinryze negli studi clinici sono state cefalea e nausea.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le frequenze delle reazioni avverse sono state stimate da due studi cardine controllati verso placebo e da 2 studi in aperto in 251 soggetti unici. Solo le frequenze basate sui tassi di segnalazione provenienti dagli studi clinici sono state utilizzate per assegnare la categoria di frequenza.

Le reazioni avverse al trattamento con Cinryze sono riportate secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA e per frequenza assoluta nella Tabella 1. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità. La frequenza è definita come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rara ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse segnalate negli studi clinici e nelle relazioni sull'uso post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiri
Patologie vascolari	Non comune	Trombosi venosa, flebite, bruciore alle vene, vampate
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Non comune	Tosse
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea
	Comune	Vomito
	Non comune	Diarrea, dolore addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash, eritema, prurito
	Non comune	Dermatite da contatto
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Gonfiore articolare, artralgia, mialgia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Rash/eritema nella sede dell'iniezione, dolore nella sede dell'infusione, febbre
	Non comune	Fastidio al torace

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tra le segnalazioni di trombosi venosa, il fattore di rischio di base più comune è stata la presenza di un catetere a permanenza.

Reazioni locali nella sede dell'iniezione sono state non comuni. Negli studi clinici, reazioni locali (descritte come dolore, lividi o rash nella sede dell'iniezione/catetere, bruciore alle vene o flebite) si sono verificate in associazione a circa lo 0,2% delle infusioni.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici, sono stati arruolati ed esposti a oltre 2.500 infusioni di Cinryze 61 soggetti pediatrici unici (2-5 anni, n=3; 6-11 anni, n=32; 12-17 anni, n=26). Tra questi bambini, le sole reazioni avverse con Cinryze comprendevano cefalea, nausea, febbre ed eritema nella sede dell'infusione. Nessuna di queste reazioni avverse è stata grave e nessuna ha comportato la sospensione del medicinale.

Nel complesso, la sicurezza e la tollerabilità di Cinryze sono simili nei bambini, negli adolescenti e negli adulti.

Per la sicurezza riguardo agli agenti trasmissibili, vedere paragrafo 4.4.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nell'angioedema ereditario, inibitore della C1 esterasi, derivato dal plasma, codice ATC: B06AC01.

Meccanismo d'azione

L'inibitore della C1 esterasi è un membro della superfamiglia di proteine di inibitori delle serin proteasi, o serpine. La principale funzione delle serpine è regolare l'attività delle serin proteasi. L'inibitore della C1 esterasi è una glicoproteina a catena singola presente nel plasma che, nello stato maturo, consiste di 478 aminoacidi dal peso molecolare apparente di 105 kD.

L'inibitore della C1 esterasi inibisce il sistema del complemento legando C1r e C1s, due delle sottounità di enzimi attivi del primo componente del sistema del complemento (C1) nella via classica, nonché alle serin proteasi associate alla lectina legante il mannosio nella via della lectina. Il substrato primario dell'enzima C1 attivato è C4; il C1 non inibito produce una diminuzione dei livelli di C4. Il C1 è il più importante inibitore dell'attivazione da contatto e regola il sistema di contatto e la via di coagulazione intrinseca, legandosi a e inattivando la callicreina e il fattore XIIa. Poiché queste vie fanno parte delle cascate di amplificazione enzimatica, senza l'inibitore della C1 esterasi, l'attivazione spontanea o innescata di queste vie può portare ad attivazione incontrastata e a gonfiore.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici, la somministrazione endovenosa di Cinryze ha prodotto un aumento significativo dei livelli sistemici di inibitore della C1 esterasi antigenico e funzionale, entro 1 ora dalla somministrazione. La somministrazione di inibitore della C1 esterasi aumenta i livelli sierici dell'inibitore della C1 esterasi e ripristina temporaneamente la naturale regolazione dei sistemi di contatto, complemento e fibrinolitico, controllando così il gonfiore o la tendenza al gonfiore.

Bassi livelli sierici di C4 sono spesso correlati ad attacchi di AEE. Il trattamento con Cinryze ha prodotto un innalzamento dei livelli di C4 a 12 ore. Vi è stata una differenza statisticamente significativa ($p=0,0017$) nelle variazioni dei valori medi rispetto al basale tra i gruppi di trattamento, a 12 ore, dimostrando l'associazione fra trattamento con Cinryze e aumento dell'attività di C4 (Cinryze + 2,9 mg/dl vs. placebo + 0,1 mg/dl).

Efficacia e sicurezza clinica

I dati di due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo (LEVP 2005-1/A e LEVP 2005-1/B), di due studi in aperto (LEVP 2006-1 e LEVP 2006-4) e di 2 studi clinici su pazienti pediatrici (0624-203 e 0624-301) hanno dimostrato l'efficacia di Cinryze nel trattamento e nella prevenzione degli attacchi di angioedema in soggetti con AEE.

Cinryze per il trattamento degli attacchi di AEE

Lo studio LEVP 2005-1/A ha utilizzato un disegno randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli; sono stati randomizzati 71 soggetti con attacchi di AEE acuti (36 Cinryze, 35 placebo). Lo studio ha dimostrato che il trattamento con Cinryze entro 4 ore dall'insorgenza di un attacco di AEE ha prodotto una riduzione di più di 2 volte del tempo richiesto per l'inizio del sollievo inequivocabile del sintomo caratteristico dell'attacco di AEE, rispetto al placebo (mediana 2 ore per Cinryze vs. >4 ore per il placebo, $p=0,048$). Il trattamento con Cinryze ha inoltre prodotto una riduzione di oltre 2 volte del tempo richiesto per la completa risoluzione dell'attacco di AEE, rispetto al placebo (mediana 12,3 ore vs. 31,6 ore, $p=0,001$). La percentuale di soggetti con inizio di sollievo inequivocabile del sintomo caratteristico entro 4 ore dalla somministrazione è risultata del 60% per Cinryze e del 42% per il placebo ($p=0,062$). Fra i 15 soggetti trattati con Cinryze in aperto per attacchi di AEE laringei, nessuno ha richiesto intubazione.

Nello studio in aperto LEVP 2006-1, 101 soggetti sono stati trattati per un totale di 609 attacchi di AEE acuti (mediana 3 attacchi per soggetto; intervallo: 1-57). Entro 4 ore dalla somministrazione di Cinryze, nell'87% degli attacchi si è raggiunto il sollievo inequivocabile del sintomo caratteristico. Per il 95% degli attacchi, è stato osservato un sollievo clinico e/o i soggetti sono stati dimessi entro 4 ore. Per i soggetti con >1 attacco, la percentuale di attacchi che hanno risposto entro 4 ore dalla somministrazione di Cinryze e il tempo alla risposta sono risultati paragonabili, indipendentemente dal numero di attacchi trattati. Negli 84 attacchi di AEE laringei separati, nessuno ha richiesto intubazione dopo il trattamento con Cinryze.

Cinryze per la prevenzione di routine degli attacchi di AEE

Lo studio LEVP 2005-1/B ha utilizzato un disegno randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, in crossover; 22 soggetti sono stati valutabili per l'efficacia (randomizzati e trattati in

entrambi i periodi di crossover). Lo studio ha dimostrato che la profilassi con Cinryze ha prodotto una riduzione di oltre 2 volte del numero di attacchi di AEE rispetto al placebo (media di 6,3 attacchi per Cinryze vs. 12,8 attacchi per il placebo, $p < 0,0001$). Gli attacchi di angioedema sono stati inoltre meno gravi durante la terapia profilattica con Cinryze, rispetto al placebo (punteggio di gravità medio 1,3 vs. 1,9, ovvero una riduzione del 32%, $p = 0,0008$), e di durata inferiore (media di 2,1 giorni vs. 3,4 giorni, ovvero una riduzione del 38%, $p = 0,0004$). Il numero totale di giorni di gonfiore durante la terapia profilattica con Cinryze è risultato inferiore rispetto al placebo (media di 10,1 giorni vs. 29,6 giorni, ovvero una riduzione del 66%, $p < 0,0001$). Inoltre, meno infusioni di Cinryze in aperto sono state necessarie per il trattamento degli attacchi di AEE durante la terapia con Cinryze, rispetto al placebo (media di 4,7 infusioni vs. 15,4 infusioni, ovvero una riduzione del 70%, $p < 0,0001$).

Nello studio in aperto LEVP 2006-4, 146 soggetti hanno ricevuto Cinryze come profilassi per l'AEE per periodi compresi tra 8 giorni e circa 32 mesi (mediana 8 mesi). Prima dell'arruolamento, i soggetti riferivano un tasso di attacchi di AEE mensili mediano di 3,0 (intervallo 0,08-28,0); durante la terapia profilattica con Cinryze, questo tasso è stato dello 0,21 (intervallo: 0-4,56), e l'86% dei soggetti ha manifestato una media di ≤ 1 attacco al mese. Per i soggetti trattati con Cinryze per via profilattica per almeno 1 anno, il tasso di attacchi mensili per soggetto è rimasto costantemente basso (0,34 attacchi al mese), rispetto ai tassi precedenti allo studio.

Cinryze per la prevenzione pre-procedura degli attacchi di AEE

Cinryze in aperto è stato somministrato nelle 24 ore precedenti, in un totale di 91 procedure mediche, odontoiatriche o chirurgiche, in tutto il programma clinico (40 procedure in bambini e 51 procedure in adulti). Per il 98% delle procedure non sono stati segnalati attacchi di AEE nelle 72 ore successive alla somministrazione di Cinryze.

Popolazione pediatrica (fascia di età 6-11 anni)

Cinryze per il trattamento degli attacchi di AEE

Studio LEVP 2006-1: ventidue soggetti pediatrici sono stati trattati per 121 attacchi di AEE acuto. La proporzione di attacchi di AEE che hanno raggiunto un sollievo inequivocabile del sintomo caratteristico entro 4 ore dal trattamento con Cinryze è stata paragonabile tra i 22 bambini arruolati (intervallo di età: 2-17) e gli adulti, con il sollievo ottenuto rispettivamente nell'89% e nell'86% degli attacchi.

Studio 0624-203: nove soggetti (intervallo di età: 6-11 anni) sono stati arruolati e hanno ricevuto una dose singola di Cinryze: 3 soggetti (10-25 kg) hanno ricevuto 500 unità(*); 3 soggetti (>25 kg) 1000 unità(*) e 3 soggetti (>25 kg) 1500 unità(*). In tutti i 9 soggetti (100%), il sollievo dal sintomo caratteristico è iniziato in maniera evidente entro 4 ore dall'inizio del trattamento con Cinryze. L'intervallo mediano è risultato di 0,5 ore (intervallo: 0,25-2,5 ore): 1,25, 0,25 e 0,5 ore per i gruppi rispettivamente trattati con 500 unità(*), 1000 unità(*) e 1500 unità(*) di Cinryze. L'intervallo mediano per la risoluzione completa dell'attacco di AEE per i 9 soggetti è stato di 13,6 ore (intervallo: 1,6-102,3 ore).

Cinryze per la prevenzione degli attacchi di AEE

Studio LEVP 2006-4: prima dell'arruolamento, 23 bambini (intervallo di età: da 3 a 17 anni) riferivano un tasso di attacchi di AEE mensili mediano di 3,0 (intervallo 0,5-28,0). Nello studio, durante la profilassi con Cinryze (1000 unità(*) ogni 3-7 giorni; ad eccezione di un bambino di 3 anni trattato con 500 unità(*) ogni 3-7 giorni), i bambini nei vari sottogruppi d'età hanno manifestato tassi di attacchi di AEE mensili mediani di 0,4 (intervallo: 0-3,4), e l'87% dei bambini ha riferito una media di ≤ 1 attacco al mese; questi risultati sono paragonabili a quelli osservati negli adulti.

Studio 0624-301: sei pazienti pediatrici (dai 6 agli 11 anni) sono stati arruolati e randomizzati a ricevere Cinryze due volte alla settimana per 12 settimane in 2 sequenze di trattamento (500/1000 unità(*) o 1000/500 unità(*)). Entrambe le dosi hanno permesso di ottenere una riduzione

simile della frequenza degli attacchi e hanno dimostrato un beneficio clinico in termini di gravità, durata e necessità di trattamento acuto degli attacchi.

Popolazione pediatrica (fascia di età < 6 anni)

Nei tre soggetti di età inferiore ai 6 anni, la somministrazione di Cinryze (500 unità^(*) o 1000 unità^(*)) è stata associata a un aumento dei livelli di inibitore della C1 esterasi, dell'efficacia clinica nel trattamento acuto e nella prevenzione degli attacchi. Complessivamente, le somministrazioni di Cinryze sono state ben tollerate.

In tutti gli studi, la somministrazione di Cinryze ha prodotto un aumento dei livelli di inibitore della C1 esterasi antigenico e funzionale dopo l'infusione, rispetto ai valori di pre-infusione, sia nei bambini sia negli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Uno studio di farmacocinetica randomizzato, a gruppi paralleli, in aperto con Cinryze è stato condotto in soggetti con AEE asintomatico. I soggetti sono stati trattati con un'unica dose endovenosa di 1000 unità^(*), oppure con una dose da 1000 unità^(*) seguita da una seconda dose di 1000 unità^(*), 60 minuti dopo. I parametri di farmacocinetica medi per l'inibitore della C1 esterasi umana funzionale, derivati dai dati di concentrazione corretti per il basale, sono presentati nella Tabella 2.

Tabella 2. Parametri di farmacocinetica medi dell'inibitore della C1 esterasi funzionale, dopo somministrazione di Cinryze

Parametri	Dose singola (1000 unità[*])	Dose doppia (dose da 1000 unità seguita da una seconda dose di 1000 unità 60 minuti dopo)
C _{basale} (U/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (U/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C _{max} corretta per il basale (U/ml)	0,37 ± 0,15 (n=12)	0,51 ± 0,19 (n=12)
t _{max} (h) [mediana (intervallo)]	[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) corretta per il basale (U*h/ml)	24,5 ± 19,1 (n=12)	39,1 ± 20,0 (n=12)
Clearance (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Emivita di eliminazione (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n = numero di soggetti valutati.

* I valori di potenza assegnati storicamente sono espressi in unità interne (U).

Dopo la somministrazione endovenosa di una dose singola di Cinryze a soggetti con AEE, la concentrazione sierica di inibitore della C1 esterasi funzionale è raddoppiata entro 1-2 ore. La concentrazione sierica massima (C_{max}) e l'area sotto la curva concentrazione sierica-tempo (AUC) sembravano aumentare dalla dose singola alla dose doppia, anche se l'aumento non è stato proporzionale alla dose. L'emivita di eliminazione media dell'inibitore della C1 esterasi funzionale, dopo somministrazione di Cinryze, è stata di 56 ore per una dose singola e di 62 ore per la dose doppia.

Poiché l'inibitore della C1 esterasi è una proteina del plasma umano endogena, non è soggetta a metabolismo da parte degli isoenzimi del citocromo P450, né a escrezione o interazioni farmacocinetiche farmaco-farmaco, manifestati da molti composti a basso peso molecolare. La prevista conseguenza del metabolismo di una glicoproteina è la degradazione in piccoli peptidi e aminoacidi singoli. Pertanto, non si prevede un'alterazione della farmacocinetica e dell'escrezione di Cinryze in caso di insufficienza renale o epatica.

Popolazione pediatrica

L'attività dell'inibitore della C1 esterasi funzionale è stata misurata nei bambini nei due studi in aperto (vedere paragrafo 5.1). Gli aumenti medi rispetto al basale dell'attività dell'inibitore della C1 esterasi funzionale, misurata 1 ora dopo la somministrazione nei bambini da 2 a <18 anni di età, variava dal 20% all'88% nello Studio LEVP 2006-1 (trattamento) e dal 22% al 46% nello Studio LEVP 2006-4 (prevenzione), in confronto a, rispettivamente, 21% -66% e 25% -32% negli adulti. Due ulteriori studi hanno valutato i livelli plasmatici nei bambini (intervallo di età: 6-11 anni).

Nello studio 624-203, sono stati misurati i livelli plasmatici di inibitore della C1 esterasi antigenico e l'attività funzionale di inibitore della C1 esterasi in 9 pazienti dopo una singola dose di Cinryze per via EV da 500 unità(*), 1000 unità(*) o 1500 unità(*) in funzione del peso corporeo (vedere paragrafo 5.1). A 1 ora e a 24 ore post-dose, i livelli di inibitore della C1 esterasi antigenico e l'attività funzionale di inibitore della C1 esterasi sono risultati superiori al basale.

Nello studio 0624-301, i livelli plasmatici di inibitore della C1 esterasi antigenico e l'attività funzionale di inibitore della C1 esterasi sono stati misurati in 6 pazienti prima e 1 ora dopo la somministrazione EV di due livelli di dose di Cinryze (500 unità(*) e 1000 unità(*) ogni 3 o 4 giorni per 12 settimane. Entrambe le dosi di Cinryze hanno determinato livelli plasmatici rilevanti di inibitore della C1 esterasi antigenico e attività funzionale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità generale e tossicità della riproduzione. Non sono stati effettuati studi di genotossicità, poiché è improbabile che il principio attivo interagisca direttamente con il DNA o altro materiale cromosomico. Non sono stati effettuati studi su fertilità, primo sviluppo embrionale e post-natale o cancerogenicità, perché si prevede che la somministrazione cronica negli animali sia associata allo sviluppo di anticorpi neutralizzanti alla proteina umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere:

Sodio cloruro
Saccarosio
Sodio citrato
L-valina
L-alanina
L-treonina

Solvente:

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Per la somministrazione del medicinale usare esclusivamente una siringa priva di silicone (fornita nella confezione).

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere usato immediatamente. Tuttavia, la stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 3 ore a temperatura ambiente (15°C - 25°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Non congelare. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

500 UI di inibitore della C1 esterasi umana in un flaconcino di vetro trasparente (tipo I), chiuso da un tappo in gomma (tipo I) e da un sigillo in alluminio con cappuccio in plastica a strappo.

5 ml di acqua per preparazioni iniettabili in un flaconcino di vetro trasparente (tipo I), chiuso da un tappo in gomma (tipo I) e da un sigillo in alluminio con cappuccio in plastica a strappo.

Ogni confezione contiene:

Due flaconcini di polvere.

Due flaconcini di solvente.

2 dispositivi-filtro per il travaso, 2 siringhe monouso da 10 ml, 2 set per la venipuntura e 2 tappetini di protezione.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Ogni kit contiene il materiale necessario per una dose da 1000 UI o 2 dosi da 500 UI.

Ricostituzione e somministrazione di Cinryze

La ricostituzione, la somministrazione del medicinale e l'utilizzo del kit per la somministrazione e degli aghi devono essere eseguiti con cautela.

Usare il dispositivo-filtro di travaso fornito con Cinryze, oppure un ago a doppia punta disponibile in commercio.

Preparazione e manipolazione

Cinryze è destinato alla somministrazione endovenosa, dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.

Il flaconcino di Cinryze è esclusivamente monouso.

Ricostituzione

Per preparare una dose da 500 UI occorrono 1 flaconcino di polvere, 1 flaconcino di solvente, 1 dispositivo-filtro di travaso, 1 siringa monouso da 10 ml, 1 set per la venipuntura e 1 tappetino di protezione.

Per preparare una dose da 1000 UI occorrono 2 flaconcini di polvere, 2 flaconcini di solvente, 2 dispositivi-filtri di travaso, 1 siringa monouso da 10 ml, 1 set per la venipuntura e 1 tappetino di protezione.

Ogni flaconcino di medicinale deve essere ricostituito con 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

Un flaconcino di Cinryze ricostituito corrisponde a una dose di 500 UI.

Due flaconcini di Cinryze ricostituito corrispondono a una dose da 1000 UI. Pertanto, per ottenere una dose di 1000 UI vengono combinati due flaconcini.

1. Usare il tappetino fornito e lavarsi le mani prima delle procedure seguenti.
2. Una tecnica asettica deve essere impiegata durante la procedura di ricostituzione.
3. Assicurarsi che il flaconcino di polvere e il flaconcino di solvente siano a temperatura ambiente (15°C - 25°C).
4. Staccare l'etichetta del flaconcino di polvere strappando la striscia perforata indicata dal triangolo rovesciato.
5. Rimuovere i cappucci di plastica dai flaconcini di polvere e di solvente.
6. Pulire i tappi con un tampone per la disinfezione e lasciarli asciugare prima dell'uso.
7. Rimuovere l'involucro di protezione dalla parte superiore della confezione del dispositivo di travaso. Non estrarre il dispositivo dalla confezione.
8. Nota: il dispositivo di travaso deve essere applicato al flaconcino di solvente prima di essere applicato al flaconcino di polvere, in modo da evitare la perdita del sotto-vuoto in quest'ultimo. Collocare il flaconcino di solvente su una superficie piana e inserire l'estremità blu del dispositivo di travaso nel flaconcino di solvente, spingendo fino a quando il perforatore non penetri nel centro del tappo di gomma del flaconcino di solvente e il dispositivo non scatti in posizione. Il dispositivo di travaso deve essere in posizione verticale prima di penetrare nel tappo di chiusura.
9. Rimuovere la confezione di plastica dal dispositivo di travaso ed eliminarla. Fare attenzione a non toccare l'estremità esposta del dispositivo di travaso.
10. Collocare il flaconcino di polvere su una superficie piana. Capovolgere il dispositivo di travaso e il flaconcino di solvente contenente acqua per preparazioni iniettabili e inserire l'estremità trasparente del dispositivo di travaso nel flaconcino di polvere, premendo verso il basso fino a quando il perforatore non penetri nel tappo in gomma e il dispositivo di travaso non scatti in posizione. Il dispositivo di travaso deve essere in posizione verticale prima di penetrare nel tappo di chiusura del flaconcino di polvere. Il vuoto presente nel flaconcino di polvere aspirerà il solvente. Se non è presente vuoto nel flaconcino, non usare il medicinale.
11. Ruotare delicatamente il flaconcino di polvere fino a quando tutta la polvere non sia dissolta. Non agitare il flaconcino di polvere. Assicurarsi che tutta la polvere sia completamente dissolta.
12. Staccare il flaconcino di solvente ruotandolo in senso antiorario. Non rimuovere l'estremità trasparente del dispositivo di travaso dal flaconcino di polvere.

Un flaconcino di Cinryze ricostituito contiene 500 UI di inibitore della C1 esterasi umana in 5 ml, producendo una concentrazione di 100 UI/ml. Passare alla procedura di somministrazione se i pazienti devono ricevere *una dose di 500 UI*.

Devono essere ricostituiti due flaconcini di Cinryze polvere per ottenere una dose (1000 UI/10 ml). Pertanto, ripetere le istruzioni da 1 a 12 sopra riportate utilizzando un'altra confezione contenente un dispositivo di travaso per ricostituire il secondo dei due flaconcini di polvere. Non riutilizzare il dispositivo di travaso. Una volta ricostituiti i due flaconcini, passare alla procedura di somministrazione se i pazienti devono ricevere *una dose di 1000 UI*.

Procedura di somministrazione per una dose di 500 UI

1. Durante la procedura di somministrazione deve essere impiegata una tecnica asettica.
2. Dopo la ricostituzione, la soluzione di Cinryze è incolore o leggermente azzurra e limpida. Non usare il prodotto se la soluzione è torbida o presenta alterazioni di colore.
3. Utilizzando una siringa monouso sterile da 10 ml, tirare indietro lo stantuffo per fare entrare circa 5 ml di aria nella siringa.
4. Applicare la siringa alla parte superiore dell'estremità trasparente del dispositivo di travaso, ruotando in senso orario.

5. Capovolgere delicatamente il flaconcino e iniettare aria nella soluzione, quindi aspirare lentamente la soluzione ricostituita di Cinryze nella siringa.
6. Staccare la siringa dal flaconcino ruotandola in senso antiorario e liberandola dall'estremità trasparente del dispositivo di travaso.
7. Prima della somministrazione, ispezionare la soluzione di Cinryze ricostituita per verificare l'eventuale presenza di particolato; non usare se si osserva la presenza di particelle.
8. Collegare il set per la venipuntura alla siringa contenente la soluzione di Cinryze e iniettare per via endovenosa al paziente. Somministrare 500 UI (ricostituite in 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili) di Cinryze mediante iniezione endovenosa, a una velocità di 1 ml al minuto, nell'arco di 5 minuti.

Procedura di somministrazione per una dose di 1000 UI

1. Durante la procedura di somministrazione deve essere impiegata una tecnica asettica.
2. Dopo la ricostituzione, la soluzione di Cinryze è incolore o leggermente azzurra e limpida. Non usare il prodotto se la soluzione è torbida o presenta alterazioni di colore.
3. Utilizzando una siringa monouso sterile da 10 ml, tirare indietro lo stantuffo per fare entrare circa 5 ml di aria nella siringa.
4. Applicare la siringa alla parte superiore dell'estremità trasparente del dispositivo di travaso, ruotando in senso orario.
5. Capovolgere delicatamente il flaconcino e iniettare aria nella soluzione, quindi aspirare lentamente la soluzione ricostituita di Cinryze nella siringa.
6. Staccare la siringa dal flaconcino ruotandola in senso antiorario e liberandola dall'estremità trasparente del dispositivo di travaso.
7. Utilizzando la stessa siringa, ripetere le operazioni da 3 a 6 con un secondo flaconcino di Cinryze ricostituito per ottenere una dose completa da 10 ml.
8. Prima della somministrazione, ispezionare la soluzione di Cinryze ricostituita per verificare l'eventuale presenza di particolato; non usare se si osserva la presenza di particelle.
9. Collegare il set per la venipuntura alla siringa contenente la soluzione di Cinryze e iniettare per via endovenosa al paziente. Somministrare 1000 UI (ricostituite in 10 ml di acqua per preparazioni iniettabili) di Cinryze mediante iniezione endovenosa, a una velocità di 1 ml al minuto, nell'arco di 10 minuti.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/688/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 giugno 2011
 Data del rinnovo più recente: 26 maggio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

09/2022

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

	Prezzo al pubblico
Cinryze 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile 2 flaconcini + 2 flaconcini	1980,48 €

Medicinale soggetto a prescrizione medica
Classe A PT/PHT