



Cinryze[®]

(inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano)

Takeda Pharma Ltda.

Pó liofilizado e diluente

500 U



CINRYZE®

inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano

APRESENTAÇÕES

CINRYZE 500 U: embalagem com 2 frascos-ampola de uso único com pó liofilizado para solução injetável contendo 500 U de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano, 2 frascos-ampola de diluente com 5 mL de água para injetáveis, 2 dispositivos de transferência com filtro, 1 seringa, 1 conjunto para punção venosa e 1 tapete protetor.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola com pó-liofilizado contém 500 unidades de inibidor de C1 esterase derivado de plasma humano.

Uma unidade equivale à concentração média de inibidor de C1 de 1 mL de plasma humano normal.

Excipientes: citrato de sódio diidratado, cloreto de sódio, levovalina, alanina, treonina, sacarose.

Diluente: água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

CINRYZE está indicado para o tratamento de crises de angioedema, prevenção de crises de angioedema pré-intervenção e prevenção de rotina (profilaxia) de crises de angioedema em adultos, adolescentes e crianças acima de 6 anos de idade que apresentam angioedema hereditário (AEH).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dois estudos randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo (LEVP 2005-1/A e LEVP 2005 1/B) e dados de dois estudos abertos (LEVP 2006 1 e LEVP 2006 4) demonstraram a eficácia de CINRYZE no tratamento e prevenção de crises de angioedema em indivíduos que apresentam AEH. Adicionalmente, resultados de 2 estudos clínicos pediátricos demonstraram a eficácia de CINRYZE para o tratamento (0624-203 [estudo aberto]) e prevenção (0624-301 [estudo cruzado randomizado]) em crianças (6 a 11 anos de idade) com AEH.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10}

Tratamento das Crises de Angioedema

O Estudo **LEVP 2005-1/A**^{1,2,3} (CHANGE Parte A) utilizou um desenho randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e em grupos paralelos; 71 indivíduos com crises agudas de AEH foram randomizados (36 IV 1000 U CINRYZE, 35 IV placebo). Os indivíduos variaram em idade de 6 a 75 anos; 75% eram mulheres e 25% homens, e 94% eram caucasianos.

O estudo demonstrou que o tratamento com CINRYZE no período de 4 horas após o início de uma crise de AEH resultou em redução de mais de 2 vezes no tempo até início de alívio inequívoco do sintoma definidor de uma crise de AEH em comparação ao placebo (mediana de 2 horas para CINRYZE vs. >4 horas para placebo, $p = 0,048$). O alívio inequívoco do sintoma “definidor” foi definido como no mínimo 3 relatos consecutivos de que os sintomas estavam “ausentes agora, mas presentes antes” ou “presentes, com melhora dos sintomas”.



O tratamento com CINRYZE também resultou em redução superior a 2 vezes no tempo até resolução completa da crise de AEH em comparação ao placebo (mediana de 12,3 horas vs. 31,6 horas, $p = 0,001$).

A porcentagem de indivíduos com início de alívio inequívoco do sintoma definido no período de 4 horas após a administração foi de 60% para CINRYZE e 42% para placebo ($p = 0,062$). Entre 15 indivíduos tratados com CINRYZE aberto para crises de AEH laríngeas, nenhum necessitou de entubação. O início do alívio inequívoco do sintoma definido foi definido como o primeiro dos 3 relatos consecutivos que verificam alívio substancial.

No estudo aberto **LEVP 2006-1**^{1,2,3,5,6} (CHANGE 2), 101 indivíduos foram tratados para um total de 609 crises agudas de AEH (mediana de 3 crises por indivíduos; variação: 1-57). O tratamento para crises agudas foi de 1000 U de CINRYZE com uma segunda dose 60 minutos depois, se necessária. Os indivíduos variaram em idade de 2 a 76 anos; 64% eram mulheres e 36% homens, 78% eram caucasianos.

O estudo demonstrou que no período de 4 horas após a administração de CINRYZE, 87% das crises atingiram alívio inequívoco do sintoma definido. O alívio inequívoco do sintoma definido foi descrito como no mínimo 3 relatos consecutivos de que os sintomas estavam “presentes, com melhora dos sintomas”, “ausentes agora, mas presentes antes” ou “ausentes agora e antes”.

Para 95% das crises, o alívio clínico foi observado e/ou os indivíduos receberam alta para casa no período de 4 horas.

Quando avaliado entre os locais da crise, o alívio clínico no período de 4 horas foi atingido em 97% das crises gastrointestinais, 91% das crises faciais e 90% das crises laríngeas.

Para indivíduos com >1 crise, a proporção de crises responsivas no período de 4 horas após administração de CINRYZE e o tempo até a resposta foram comparáveis, independentemente do número de crises tratadas.

A proporção de crises de AEH que atingiram alívio inequívoco do sintoma definidor no período de 4 horas após tratamento com CINRYZE foi comparável entre as 22 crianças admitidas (variação etária: 2 - 17) e adultos, com 89% e 86% das crises atingindo alívio, respectivamente.

Entre 84 crises separadas de AEH laríngeas, nenhuma necessitou de entubação após tratamento com CINRYZE.

Estudo 0624-203^{7,8} usou um desenho aberto de dose única; 9 indivíduos com crises agudas de AEH foram incluídos e tratados com uma dose única IV de CINRYZE [3 indivíduos (10-25 kg, inclusive) receberam 500 U, 3 indivíduos (>25 kg) receberam 1000 U e 3 indivíduos (>25 kg) receberam 1500 U]. A idade dos indivíduos variou de 6 a 11 anos; 89% eram do sexo feminino e 11% do sexo masculino e 100% caucasianos.

Todos os 9 (100%) indivíduos atingiram início inequívoco do alívio do sintoma definido dentro de 4 horas após o início do tratamento com CINRYZE. Para os 9 indivíduos, a mediana de tempo para início inequívoco do alívio do sintoma definido foi 0,5 horas (intervalo: 0,25-2,5 horas): 1,25, 0,25 e 0,5 horas nos grupos de 500 U, 1000 U e 1500 U de CINRYZE, respectivamente. A mediana de tempo para resolução completa (do início da infusão de CINRYZE) da crise de AEH para os 9 indivíduos foi 13,6 horas (intervalo: 1,6-102,3 horas): 13,6, 10,0 e 29,1 horas nos grupos de 500 U, 1000 U e 1500 U de CINRYZE, respectivamente.

Os resultados desse estudo foram muito similares à eficácia observada nos outros estudos de tratamento de CINRYZE, que consistiram principalmente de adultos.

Prevenção Pré-tratamento de Crises de Angioedema

CINRYZE aberto foi administrado no período de 24 horas antes de um total de 91 procedimentos clínicos, dentários ou cirúrgicos no programa clínico (40 procedimentos em crianças e 51 procedimentos em adultos). Para 98% dos procedimentos, nenhuma crise de AEH foi relatada no período de 72 horas após a dose de CINRYZE.^{1, 2, 3, 5, 6}

Prevenção de Rotina de Crises de Angioedema

O estudo **LEVP 2005-1/B**^{1, 2, 4} (CHANGE Parte B) utilizou um desenho randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e com cruzamento; 22 indivíduos foram avaliáveis quanto à eficácia (os indivíduos receberam 1 infusão IV [Placebo ou CINRYZE 1000 U] duas vezes por semana durante 2 períodos de tratamento de 12 semanas em um desenho cruzado). Os indivíduos variaram em idade de 9 a 73 anos; 91% eram mulheres e 95% eram caucasianos. O grupo placebo pôde receber CINRYZE aberto para crises de AEH. O estudo demonstrou que a profilaxia com CINRYZE resultou em uma redução superior a 2 vezes no número de crises de AEH em comparação ao placebo (média de 6,3 crises para CINRYZE vs. 12,8 crises para placebo, $p < 0,0001$).

As crises de angioedema também foram menos graves durante a terapia profilática com CINRYZE em comparação ao placebo (pontuação média de gravidade de 1,3 vs. 1,9 ou uma redução de 32%, $p = 0,0008$) e de menor duração (média de 2,1 dias vs. 3,4 dias ou uma redução de 38%, $p = 0,0004$).

O número total de dias de edema durante a terapia profilática com CINRYZE foi reduzido em comparação ao placebo (média de 10,1 dias vs. 29,6 dias ou uma redução de 66%, $p < 0,0001$).

Dois vezes mais indivíduos necessitaram de tratamento de resgate aberto durante o tratamento com Placebo (22 indivíduos) em comparação ao tratamento com CINRYZE (11 indivíduos). Os indivíduos necessitaram de aproximadamente 3 vezes menos infusões abertas durante o tratamento com CINRYZE (média, 4,7 infusões) em comparação a durante tratamento com Placebo (média, 15,4 infusões). A diferença no número de infusões necessárias foi estatisticamente significativa ($p < 0,0001$).

No estudo aberto **LEVP 2006-4**^{1, 3, 5} (CHANGE 3), 146 indivíduos foram tratados a cada 3 a 7 dias com 1000 U IV de CINRYZE, exceto uma criança de 3 anos de idade, tratada com 500 U a cada 3 a 7 dias, como profilaxia para AEH por períodos de 8 dias a aproximadamente 32 meses (mediana de 8 meses). Os indivíduos variaram em idade de 3 a 82 anos; 77% eram mulheres e 23% homens, 83% eram caucasianos.

Antes da admissão, os indivíduos relataram uma taxa mensal mediana de crises de AEH de 3,0 (variação: 0,08-28,0); durante a terapia com CINRYZE profilática, esta taxa foi de 0,21 (variação: 0-4,56), e 86% dos indivíduos apresentaram uma média de ≤ 1 crise ao mês.

Para indivíduos tratados com profilaxia de CINRYZE por no mínimo 1 ano, a taxa mensal de crises por indivíduo permaneceu consistentemente baixa (0,34 crise ao mês) em relação às taxas pré-estudo.

Estudo (0624-301)^{9,10} usou um desenho randomizado, simples-cego, de variação de dose. O estudo avaliou a eficácia relativa de dois níveis de dose de CINRYZE (500 U e 1000 U), administrados por injeção IV em intervalos de 3 ou 4 dias por 12 semanas para prevenir crises de angioedema em crianças de 6 a 11 anos de idade. A terapia com CINRYZE resultou em uma redução de 71,1% (mediana de 76,2%) e 84,5% (mediana de 87,4%) nas crises normalizadas dos valores basais para as doses de 500 U e 1000 U, respectivamente. A média \pm desvio padrão da diferença entre o tratamento com 1000 U e 500 U de CINRYZE no número normalizado de crises de angioedema foi $-0,4 \pm 0,58$ ($p = 0,03$). Ambas as doses de CINRYZE (500 U e 1000 U) mostraram benefício clínico ao diminuir

a intensidade e duração das crises e a necessidade para tratamento agudo em comparação com o basal. O perfil de segurança do tratamento com 500 U e 1000 U de CINRYZE foi comparável.

Referências

1. Zuraw BL, Busse PJ, White M, Jacobs J, Lumry W, Baker J, Craig T, Grant JA, Hurewitz D, Bielory L, Cartwright WE, Koleilat M, Ryan W, Schaefer O, Manning M, Patel P, Bernstein JA, Friedman RA, Wilkinson R, Tanner D, Kohler G, Gunther G, Levy R, McClellan J, Redhead J, Guss D, Heyman E, Blumenstein BA, Kalfus I, Frank MM. Nanofiltered C1 inhibitor concentrate for treatment of hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010 Aug 5;363(6):513-22. doi: 10.1056/NEJMoa0805538.
2. Grant JA, White MV, Li HH, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME, Lumry WR. Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2012 Jul-Aug;33(4):348-53. doi: 10.2500/aap.2012.33.3585.
3. Lumry W, Manning ME, Hurewitz DS, Davis-Lorton M, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME. Nanofiltered C1-esterase inhibitor for the acute management and prevention of hereditary angioedema attacks due to C1-inhibitor deficiency in children. *J Pediatr.* 2013 May;162(5):1017-22.e1-2. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.11.030. Epub 2013 Jan 11.
4. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, Fitts D, Dayno J. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2014 Sep-Oct;35(5):371-6. doi: 10.2500/aap.2014.35.3783.
5. Baker JW, Craig TJ, Riedl MA, Banerji A, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for hereditary angioedema attacks in pregnant women. *Allergy Asthma Proc.* 2013 Mar-Apr;34(2):162-9. doi: 10.2500/aap.2013.34.3645.
6. Riedl MA, Hurewitz DS, Levy R, Busse PJ, Fitts D, Kalfus I. Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012 Jan;108(1):49-53. doi: 10.1016/j.anai.2011.10.017.
7. Study Report DD0227. Open-label single-dose study to evaluate the response and pharmacokinetics/pharmacodynamics of different doses of CINRYZE [C1 inhibitor (human)] for treatment of acute angioedema attacks in children less than 12 years of age with hereditary angioedema. 06Dec2013, STUDY SYNOPSIS.
8. Clinical Study Report 0624-203: Open-label Single-dose Study to Evaluate the Response and Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Different Doses of CINRYZE® [C1 inhibitor (human)] for Treatment of Acute Angioedema Attacks in Children Less Than 12 Years of Age With Hereditary Angioedema. 06 December 2013.
9. Study Report 0624-301. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Single-blind, Dose-ranging, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Administration of CINRYZE (C1 Esterase Inhibitor [Human]) for the Prevention of Angioedema Attacks in Children 6 to 11 Years of Age With Hereditary Angioedema. 08Sep2017.
10. Study Report 0624-301. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Single-blind, Dose-ranging, Crossover Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Intravenous Administration of CINRYZE (C1 Esterase Inhibitor

[Human]) for the Prevention of Angioedema Attacks in Children 6 to 11 Years of Age With Hereditary Angioedema. 08Sep2017, section 13.2.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação

O angioedema hereditário (AEH) é um distúrbio autossômico dominante raro, caracterizado por episódios recorrentes de edema que afetam predominantemente a pele, trato digestivo e vias aéreas superiores. As duas variantes mais comuns de AEH, tipos I e II, são causadas por deficiência ou disfunção de C1-INH, respectivamente. CINRYZE é um concentrado altamente purificado, com inativação viral e nanofiltrado do inibidor de esterase C1 (C1 INH) produzido a partir do plasma humano.

O inibidor de C1 é um componente normal do sangue humano e é um membro da superfamília de proteínas inibidoras de serina protease, ou serpina. A principal função das serpinas é regular a atividade das serinas proteases. O inibidor de C1 é uma glicoproteína de cadeia única encontrada no plasma humano que, em seu estado maduro, é constituída por 478 aminoácidos com uma massa molecular de 105 quilodaltos.

O inibidor de C1 inibe o sistema do complemento pela ligação de C1r e C1s, duas das subunidades enzimáticas ativas do primeiro componente do sistema do complemento (C1) na via clássica, bem como ligação com as serinas proteases associadas à lectina e de ligação à manose na via de lectina. O substrato primário da enzima C1 ativada é C4; C1 não inibida resulta em redução dos níveis de C4. O inibidor de C1 é o inibidor mais importante da ativação por contato, e regula o sistema de contato e a via de coagulação intrínseca por meio da ligação e inativação de calicreína e do fator XIIa. Uma vez que estas vias são parte das cascatas de amplificação enzimática, sem inibidor de C1, a ativação espontânea ou induzida por estímulo destas vias pode causar ativação sem oposição e edema.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos, a administração intravenosa de CINRYZE resultou em um aumento significativo nos níveis sistêmicos do inibidor de C1 no período de 1 hora após a administração, e restaurou temporariamente a regulação natural dos sistemas de contato, do complemento e fibrinolítico, controlando assim o edema ou a propensão ao edema.

Níveis séricos baixos de C4 frequentemente se correlacionam a crises de AEH. O tratamento com CINRYZE resultou em elevação dos níveis de C4 em 12 horas. Houve uma diferença estatisticamente significativa ($p = 0,0017$) nas alterações nos valores médios desde o valor basal nos grupos de tratamento em 12 horas, demonstrando a associação do tratamento com CINRYZE com um aumento na atividade de C4 (CINRYZE + 2,9 mg/dL versus placebo + 0,1 mg/dL).

Propriedades farmacocinéticas

Adultos: Foi realizado um estudo randomizado, de grupos paralelos, aberto da farmacocinética de CINRYZE em indivíduos (entre 19-57 anos de idade) que apresentavam AEH assintomático. Os indivíduos receberam uma dose única intravenosa de 1000 U, ou uma dose de 1000 U seguida por uma segunda dose de 1000 U, 60 minutos depois. Os parâmetros farmacocinéticos médios para o inibidor de C1 funcional derivados dos dados de concentração corrigida para o valor basal são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros farmacocinéticos médios (DP) para inibidor de C1 funcional após administração de CINRYZE.

Parâmetros	Dose Única (1000 Unidades*)	Dose Dupla (Dose de 1000 unidades seguida por uma segunda dose de 1000 unidades 60 minutos depois)
C _{basal} (Unidades/mL)	0,312 (0,201) (n = 12)	0,329 (0,200) (n = 12)
C _{max} (Unidades/mL)	0,683 (0,0840) (n = 12)	0,847 (0,118) (n = 13)
C _{max} corrigida para o valor basal (Unidades/mL)	0,372 (0,149) (n = 12)	0,508 (0,193) (n = 12)
t _{max} (h)	3,94 (7,27) (n = 12)	2,74 (1,85) (n = 13)
AUC _(0-t) (Unidades*h/mL)	74,5 (30,3) (n = 12)	95,9 (19,6) (n = 13)
AUC _(0-t) corrigida para o valor basal (Unidades*h/mL)	24,5 (19,1) (n = 12)	39,1 (20,0) (n = 12)
CL (L/h)	0,051 (0,0642) (n = 7)	0,070 (0,069) (n = 9)
Meia-vida de eliminação (h)	56,5 (36,5) (n = 7)	62,3 (37,9) (n = 9)

AUC: área sob a curva de concentração-tempo; CL: *clearance*; C_{basal}: concentração pré-dose; C_{max}: concentração máxima observada; n: número de indivíduos avaliados; t_{max}: tempo da concentração máxima observada amostrada durante um intervalo de administração. *Uma unidade equivale à quantidade média de inibidor de C1 presente em 1 mL de plasma humano normal.

Após administração intravenosa de uma dose única de CINRYZE a indivíduos com AEH, a concentração sérica de inibidor de C1 funcional dobrou no período de 1 a 2 horas. A concentração sérica máxima (C_{max}) e a área sob a curva de concentração sérica - tempo (AUC) pareceram aumentar da dose única para a dose dupla, embora o aumento não tenha sido proporcional à dose. A meia-vida de eliminação média de inibidor de C1 funcional após administração de CINRYZE foi de 56 horas para uma dose única e 62 horas para a dose dupla.

Uma vez que o inibidor de C1 é uma proteína plasmática humana endógena, não está sujeita ao metabolismo pelas isoenzimas do citocromo P450, excreção ou interações medicamentosas farmacocinéticas apresentadas por muitos compostos de baixo peso molecular. A consequência esperada do metabolismo de uma glicoproteína é via degradação em pequenos peptídeos e aminoácidos individuais. Assim, a farmacocinética e a excreção de CINRYZE não deverão ser alteradas pelo comprometimento renal ou hepático.



População pediátrica: A farmacocinética e a farmacodinâmica de doses diferentes de CINRYZE [inibidor de C1 (humano)] para o tratamento de crises de angioedema foram avaliadas em crianças (Estudo 624-203). O antígeno C1-INH plasmático e atividade funcional foram medidos em amostras coletadas de indivíduos entre 6 a 11 anos de idade (N=9), após uma dose única IV de 500 U, 1000 U ou 1500 U de CINRYZE com base no peso corporal. Foram demonstrados aumentos nos níveis de antígeno C1-INH e atividade funcional acima dos valores basais em 1 hora e 24 horas após a dose.

A farmacocinética e a farmacodinâmica foram investigadas em crianças de 6 a 11 anos após a administração IV de dois níveis de CINRYZE (500 U e 1000 U) em intervalos de 3 ou 4 dias por 12 semanas para prevenção de crises de angioedema (Estudo 0624-301). Ambas as doses de CINRYZE aumentaram os níveis de C1-INH conforme medidos pela atividade funcional 1 hora após a dose, com níveis médios (desvio padrão) de 0,531 (0,133) U/mL e 0,808 (0,202) U/mL, após a administração IV de 500 U e 1000 U de CINRYZE, respectivamente aumentando de níveis pré-tratamento de 0,190 (0,357) U/mL. Os níveis de C4 aumentaram de um nível médio pré-tratamento de 6,91 mg/dL para 7,92 mg/dL para a dose de 500 U e 9,27 mg/dL para a dose de 1000 U. Essas observações demonstraram que os níveis de C1-INH e C4 aumentam quando a dose IV aumenta de 500 U para 1000 U de CINRYZE.

Modelagem e simulação de farmacocinética populacional foram realizadas para avaliar as propriedades farmacocinéticas de C1-INH em uma população pediátrica em comparação com adultos recebendo o mesmo esquema posológico. A média de $AUC_{0-4,ss}$ e $C_{max,ss}$ após administração duas vezes por semana de 500 U em pacientes pediátricos entre 6 a 11 anos foi aproximadamente 32% menor do que aquela observada em pacientes adultos. A média de $AUC_{0-4,ss}$ e $C_{max,ss}$ após a posologia de duas vezes por semana de 1000 U em pacientes pediátricos de 6-11 anos de idade foi 18% e 19% maior do que aquela observada em adultos, respectivamente. Após administração múltipla, não se espera acúmulo nos níveis de C1-INH com base na modelagem e simulação.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade geral e toxicidade reprodutiva. Não foram realizados estudos de genotoxicidade dado que é pouco provável que a substância ativa interaja diretamente com o DNA ou com outro material cromossômico. Não se realizaram estudos sobre fertilidade, desenvolvimento embrionário inicial e pós-natal ou de carcinogenicidade porque é esperado que a administração crônica a animais esteja associada ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra a proteína humana.

4. CONTRAINDICAÇÕES

CINRYZE é contraindicado em pacientes que apresentam reações de hipersensibilidade manifestadas de risco imediato à vida, incluindo anafilaxia ao produto.

Este medicamento não é recomendado para uso em crianças menores de 6 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências



Hipersensibilidade: podem ocorrer reações graves de hipersensibilidade. Os sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade podem incluir surgimento de pápulas, urticária, aperto no peito, respiração ruidosa, hipotensão e/ou anafilaxia apresentadas durante ou após a injeção de CINRYZE.

Considerar cautelosamente os métodos de tratamento, uma vez que as reações de hipersensibilidade podem apresentar sintomas similares às crises de AEH.

Em caso de hipersensibilidade, descontinuar a infusão de CINRYZE e instituir tratamento adequado.

Tratamento no domicílio e autoadministração: Existem dados limitados sobre a utilização deste medicamento para tratamento no domicílio ou por autoadministração. Os riscos potenciais associados ao tratamento no domicílio estão relacionados com a administração propriamente dita, assim como com o manejo de reações adversas, especialmente hipersensibilidade. A decisão sobre a utilização de tratamento no domicílio por um paciente em particular deve ser tomada pelo médico que deverá assegurar que é dado o treinamento apropriado e que a utilização é revisada periodicamente.

Eventos tromboóticos: eventos tromboembólicos (TE) arteriais e venosos foram relatados na dose recomendada de produtos inibidores de C1 esterase derivados de plasma humano, incluindo CINRYZE, após a administração a pacientes que apresentam AEH. Os fatores de risco podem incluir a presença de cateter venoso permanente/dispositivo de acesso, histórico anterior de trombose, aterosclerose subjacente, uso de contraceptivos orais, determinados andrógenos, obesidade mórbida e imobilidade. Os benefícios de CINRYZE para profilaxia de rotina de crises de AEH deverão ser ponderados em relação aos riscos de eventos de TE em pacientes com fatores de risco subjacentes. Monitorar os pacientes com fatores de risco conhecidos para eventos de TE durante e após a administração de CINRYZE.

Foram relatados eventos de TE após administração de um produto inibidor de C1 esterase derivado do plasma humano quando utilizado fora da indicação em doses acima das rotuladas.

Em um ensaio clínico aberto investigando o uso de CINRYZE para prevenção (n = 146) de ataques de AEH, ocorreram 5 eventos tromboembólicos graves (incluindo infarto do miocárdio, trombose venosa profunda, embolia pulmonar e 2 eventos de acidente vascular cerebral). Os indivíduos tinham fatores de risco subjacentes para eventos tromboembólicos.

Agentes Transmissíveis: uma vez que CINRYZE é produzido a partir de sangue humano, pode apresentar um risco de transmissão de agentes infecciosos, por exemplo, vírus e, teoricamente, o agente da doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD). Todas as infecções consideradas por um médico como possivelmente transmitidas por CINRYZE deverão ser relatadas pelo médico ou outro profissional da saúde à Takeda. O médico deverá discutir os riscos e benefícios deste produto com o paciente, antes de sua prescrição ou administração ao paciente.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Precauções

Gravidez – Categoria C



Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Não foram realizados estudos adequados e controlados de CINRYZE em gestantes. Não se sabe se CINRYZE pode causar dano fetal quando administrado a uma gestante ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. CINRYZE deverá ser administrado a uma gestante apenas se clinicamente necessário.

A segurança e a eficácia da administração de CINRYZE antes ou durante o trabalho de parto e parto não foram estabelecidas. Use apenas se claramente necessário.

Em um estudo de desenvolvimento embrionário (inibidor de C1 administrado durante o período de organogênese) em ratos, não houve toxicidade materna ou fetal em doses de até 400 Unidades/kg/dia que forneceram uma exposição similar à de humanos após uma dose de 1000 Unidades.

Lactantes: Não se sabe se CINRYZE é excretado no leite humano. Uma vez que muitas drogas são excretadas no leite humano, deve-se ter cautela ao administrar CINRYZE a uma lactante.

Fertilidade: não foram concluídos estudos em animais para avaliar os efeitos de CINRYZE no comprometimento da fertilidade.

Carcinogênese/Mutagênese: não foram concluídos estudos em animais para avaliar os efeitos de CINRYZE na carcinogênese e mutagênese.

Pacientes Pediátricos: este medicamento não é recomendado para uso em crianças menores de 6 anos de idade.

Pacientes Geriátricos: não foram realizadas investigações especiais.

Insuficiência Hepática: não foram realizadas investigações especiais.

Insuficiência Renal: não foram realizadas investigações especiais.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e utilizar máquinas: Com base nos dados clínicos atualmente disponíveis, os efeitos de CINRYZE sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

CINRYZE contém sódio

Cada frasco de CINRYZE contém aproximadamente 11,5 mg de sódio. Esta informação deve ser levada em consideração em pacientes com ingestão controlada de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração entre 2°C e 8°C. Não congelar. Manter o frasco dentro do cartucho para proteger da luz.



Prazo de validade: CINRYZE, pó-liofilizado e diluente, tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação, quando conservado a temperatura entre 2°C e 8°C.

Após a reconstituição, o produto deverá ser utilizado imediatamente.

Sempre verificar a data de validade ao adquirir o medicamento.

Número do lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

CINRYZE é um pó branco, que necessita de reconstituição antes do uso. A solução reconstituída é incolor a discretamente azul. Não utilizar caso sejam observadas partículas ou se a solução estiver turva.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos e adolescentes (12 a 17 anos de idade)

Tratamento das Crises de Angioedema

- 1000 U de CINRYZE ao primeiro sinal de início de uma crise de angioedema;
- Uma segunda dose de 1000 U pode ser administrada caso o paciente não tenha respondido adequadamente após 60 minutos;
- Em pacientes com crises laríngeas, ou no caso de um atraso no início do tratamento, a segunda dose pode ser administrada antes de terem decorrido os 60 minutos.

Prevenção de Rotina de Crises de Angioedema

- 1000 U de CINRYZE em intervalos de 3 ou 4 dias é a dose inicial recomendada para a prevenção de rotina de crises de angioedema; o intervalo entre administrações pode ter de ser ajustado de acordo com a resposta individual. A necessidade contínua de profilaxia regular com CINRYZE deve ser revista regularmente.

Prevenção Pré-tratamento de Crises de Angioedema

- 1000 U de CINRYZE no período de 24 horas antes de um procedimento clínico, dentário ou cirúrgico.

Adolescentes: Para o tratamento, prevenção de rotina e prevenção pré-intervenção em adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade, a dose é a mesma que a de adultos.

População pediátrica (6 a 11 anos de idade)

Tratamento das Crises de Angioedema

Para crianças de 6 a 11 anos que pesam > 25 kg

- 1000 U de CINRYZE ao primeiro sinal de início de uma crise de angioedema;
- Uma segunda dose de 1000 U pode ser administrada caso o paciente não tenha respondido adequadamente após 60 minutos

Para crianças de 6 a 11 anos que pesam entre 10-25 kg

- 500 U de CINRYZE ao primeiro sinal de início de uma crise de angioedema;
- Uma segunda dose de 500 U pode ser administrada caso o paciente não tenha respondido adequadamente após 60 minutos

Prevenção de Rotina de Crises de Angioedema

Crianças de 6 a 11 anos de idade

- 500 U de CINRYZE em intervalos de 3 ou 4 dias é a dose inicial recomendada para a prevenção de rotina de crises de angioedema; o intervalo entre administrações pode ter de ser ajustado de acordo com a resposta individual. A necessidade contínua de profilaxia regular com CINRYZE deve ser revista regularmente.

Prevenção Pré-tratamento de Crises de Angioedema

Para crianças de 6 a 11 anos que pesam > 25 kg

- 1000 U de CINRYZE no período de 24 horas antes de um procedimento clínico, dentário ou cirúrgico.

Para crianças de 6 a 11 anos que pesam entre 10-25 kg

- 500 U de CINRYZE no período de 24 horas antes de um procedimento clínico, dentário ou cirúrgico.

Método de Administração

Apenas para uso intravenoso.

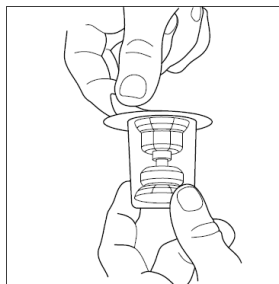
Os procedimentos abaixo são fornecidos como diretrizes gerais para a reconstituição e administração de CINRYZE. O medicamento reconstituído deve ser administrado por injeção intravenosa a uma velocidade de 1 mL por minuto. Trabalhar sempre em uma superfície limpa e lavar suas mãos antes de realizar os procedimentos a seguir. Reconstituição, administração do produto e manuseio do conjunto de administração e agulhas deverão ser realizados com cautela. A punção percutânea com uma agulha contaminada com sangue poderá transmitir vírus infecciosos, incluindo HIV (AIDS) e hepatite. Obter assistência médica imediata em caso de lesão. Colocar as agulhas em um recipiente de materiais perfurocortantes após o uso único. Descartar todo o equipamento em um recipiente adequado, incluindo qualquer CINRYZE reconstituído.

Preparação e Manuseio

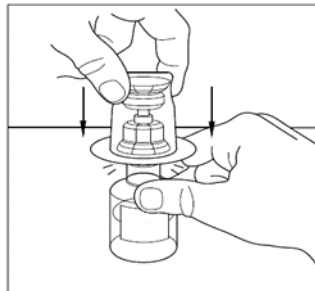
- Manter CINRYZE ao abrigo da luz antes da reconstituição.
- Inspeccionar o produto reconstituído quanto ao material particulado antes da administração; não utilizar caso sejam observadas partículas ou se a solução estiver turva. A solução reconstituída é incolor a discretamente azul.
- Cada frasco de CINRYZE é apenas para uso único. Utilizar imediatamente qualquer frasco que tenha sido incluído e descartar frascos utilizados parcialmente de acordo com os procedimentos de risco biológico. CINRYZE não contém conservantes.
- Não misturar CINRYZE com outros materiais.
- Não utilizar se estiver congelado.
- Não utilizar após a data de validade.

Reconstituição

1. Utilize uma técnica asséptica durante o procedimento de reconstituição.
2. Garanta que CINRYZE (pó liofilizado) e a água para injetáveis estejam à temperatura ambiente.
3. Remova as tampas de plástico dos frascos para injetáveis de pó e de diluente.
4. Limpe as rolhas com uma compressa com álcool ou cotonete para desinfecção e deixe-as secar antes de utilizar.
5. Remova a cobertura protetora do topo da embalagem do dispositivo de transferência. Não remova o dispositivo da embalagem.



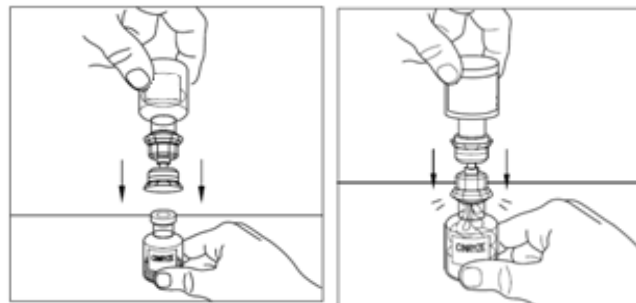
6. Nota: o frasco do diluente deve ser ajustado antes do frasco de CINRYZE para evitar a perda de vácuo. Coloque o diluente sobre uma superfície plana e insira a extremidade azul do dispositivo no frasco do diluente, pressionando para baixo até a ponta penetrar no centro da tampa do frasco do diluente e o dispositivo encaixar no lugar. O dispositivo de transferência Mix2Vial deve estar posicionado completamente na vertical antes de penetrar na tampa de fechamento.



7. Remova a embalagem de plástico do dispositivo de transferência e descarte-a. Cuidado para não tocar na extremidade exposta do dispositivo de transferência.



8. Coloque o frasco de CINRYZE numa superfície plana. Inverta o dispositivo de transferência e o frasco de diluente contendo 5 mL de água para injetáveis e introduza a extremidade transparente no frasco de CINRYZE, pressionando até a ponta penetrar através da rolha de borracha e o dispositivo encaixar na posição devida. O dispositivo de transferência Mix2Vial deve ser posicionado completamente na vertical antes de penetrar através da tampa de fechamento. A água para injetáveis estéril será automaticamente escoada através do frasco de CINRYZE, uma vez que o vácuo no frasco irá retirar o diluente. Se não houver vácuo no frasco, não use o produto.



9. Gire cuidadosamente (não agite) o frasco de CINRYZE até este estar completamente dissolvido. Certifique-se de que CINRYZE esteja completamente dissolvido.



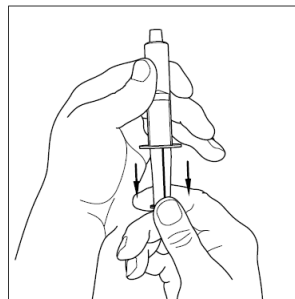
10. Desconecte o frasco de água para injetáveis rodando-o no sentido anti-horário. Não remova a extremidade transparente do dispositivo de transferência Mix2Vial do frasco de CINRYZE.



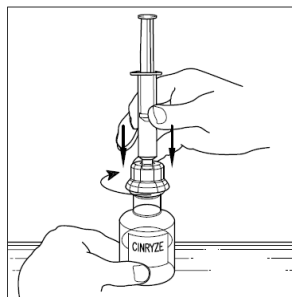
Um frasco de CINRYZE reconstituído contém 5 mL de inibidor de C1 esterase em uma concentração de 100 U/mL. Proceder para a administração se o paciente receberá uma dose de 500 U.

Reconstituir dois frascos de CINRYZE para uma dose de 1000 U. Repetir as etapas 1 a 9 acima com uso de uma embalagem adicional contendo um dispositivo de transferência Mix2Vial para reconstituir o segundo de dois frascos de CINRYZE. Não reutilizar o dispositivo de transferência Mix2Vial. CINRYZE deverá ser administrado imediatamente após a reconstituição.

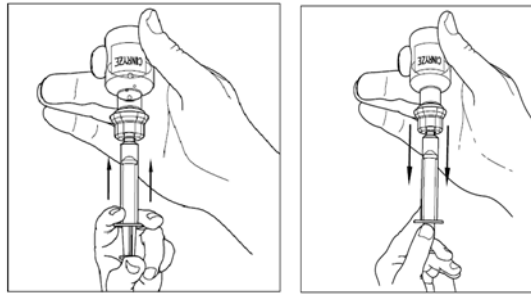
11. Utilizando uma seringa de 10 mL estéril, descartável, recue o êmbolo até introduzir aproximadamente 5 mL de ar na seringa.



12. Prenda a seringa no topo da extremidade transparente do dispositivo de transferência Mix2Vial rodando-a no sentido horário.



13. Inverta o frasco para injetáveis e injete ar no frasco e depois extraia lentamente a solução reconstituída de CINRYZE para a seringa.



14. Enquanto segura o frasco de cabeça para baixo, retire a seringa do frasco rodando-o no sentido anti-horário e liberando-o do dispositivo de transferência Mix2Vial. Remova as bolhas de ar batendo levemente a seringa com o dedo e, lentamente, empurre o ar para fora da seringa.
15. Repetir as etapas 10 a 14 acima com um segundo frasco de CINRYZE para fazer uma dose completa de 10 mL.
16. Descartar os frascos com o dispositivo de transferência Mix2Vial anexado a eles.

Administração (injeção intravenosa)

1. Conectar a agulha *butterfly* à seringa que contém a solução dissolvida de CINRYZE. Preencher o equipo com CINRYZE dissolvido, empurrando suavemente o êmbolo da seringa. Ter cautela para não vazarem CINRYZE dissolvido. Este processo substitui o ar no equipo com CINRYZE dissolvido.
2. Aplicar um torniquete e preparar o local de injeção limpando bem a pele com uma haste de algodão com álcool.
3. Inserir a agulha *butterfly* do equipo do conjunto de infusão em uma veia.
4. Retirar o torniquete.
5. Certificar-se de que a agulha esteja em uma veia.
6. Injetar o produto CINRYZE dissolvido lentamente por dez minutos (aproximadamente 1 mL/min).
7. Após a infusão de CINRYZE, retirar o conjunto de infusão e descartar. Cobrir o local de infusão com uma bandagem adesiva. A quantidade de produto medicamentoso restante no conjunto de infusão não afetará o tratamento. Descartar toda a solução não utilizada, os frascos vazios e as agulhas e seringa utilizadas em um recipiente adequado utilizado para descartar resíduos que possam machucar outras pessoas se não manuseados adequadamente.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação adversa mais comum observada após infusão de CINRYZE em estudos clínicos foi erupção cutânea (*rash*).

As descrições das características de erupção cutânea foram inespecíficas, porém foram tipicamente descritas como envolvendo as extremidades superiores, tórax, abdômen ou local de injeção. Nenhuma das erupções foi séria e nenhuma causou descontinuação do produto.

A única reação adversa grave observada em estudos clínicos foi **acidente vascular cerebral**.

Como CINRYZE é uma proteína terapêutica, existe potencial de imunogenicidade.

No geral, a segurança e a tolerabilidade de CINRYZE é similar em crianças, adolescentes e adultos.

As reações adversas associadas à administração de CINRYZE são apresentadas na Tabela 2. As frequências são definidas como muito comuns ($\geq 1/10$), comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecidas (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2. Reações adversas associadas à administração de CINRYZE.

Classe de sistemas de órgãos	Reação adversa	CINRYZE (N=251)	
		Número e Frequência: n (%)	Categoria da Frequência
Doenças do sistema imunológico	Hipersensibilidade ^b	3 (1)	Comum
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	30 (12)	Muito Comum
	Tonturas	5 (2)	Comum
Distúrbios vasculares	Rubor	2 (1)	Incomum
	Flebite	2 (1)	Incomum
	Ardência venosa ^c	1 (0)	Incomum
	Trombose venosa	1 (0)	Incomum
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	32 (13)	Muito Comum
	Vômito	22 (9)	Comum
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo	<i>Rash</i>	25 (10)	Comum
	Eritema	4 (2)	Comum
	Prurido	4 (2)	Comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Pirexia	12 (5)	Comum
	Reações no local de infusão ^a	6 (2)	Comum

N=número de indivíduos, n= número de indivíduos que sofreram o evento.
 Nota: A frequência foi estimada a partir de estudos clínicos combinados LEVP 2005-1/A, LEVP 2005-1/B, LEVP 2006-1 e LEVP 2006-4. As percentagens são baseadas em todos os indivíduos na população de segurança.
 MedDRA versão 7.0 (LEVP 2005-1/A; LEVP 2005-1/B) e versão 9.0 (LEVP 2006-1; LEVP 2006-4) são usadas.
^a Inclui os termos de preferência de eritema no local de infusão, hematoma no local de infusão, dor no local de infusão, ferimento no local de infusão, irritação no local de infusão e *rash* no local de infusão.
^b A reação adversa hipersensibilidade foi identificada a partir de experiência pós-comercialização. A frequência foi estimada a partir de estudos clínicos. Inclui termos de preferência de hipersensibilidade e hipersensibilidade ao medicamento.
^c Termo *Verbatim* usado na tabela como termo de preferência de distúrbio venoso, não específico o suficiente para descrever a natureza do evento.



População pediátrica

Ao longo dos estudos clínicos, 61 indivíduos pediátricos incluídos e expostos a mais de 2500 infusões de CINRYZE (2-5 anos, n=3; 6-11 anos, n=32; 12-17 anos, n=26). Entre essas crianças, as únicas reações adversas com CINRYZE incluíram cefaleia, náusea, pirexia e eritema no local da infusão. Nenhuma dessas reações adversas foi grave e nenhuma levou à descontinuação do medicamento.

Experiência pós comercialização: As reações adversas pós-comercialização incluem reações locais no local da infusão (incluindo inflamação ou hematoma no local da infusão) e hipersensibilidade. Foram relatados eventos tromboembólicos pós-comercialização, incluindo trombose venosa profunda relacionada ao cateter, ataque isquêmico transitório e acidente vascular cerebral.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A dose máxima administrada em estudos clínicos foi de 4000 Unidades, administrada em aproximadamente 4 horas e 10.000 Unidades administradas por um período de 7 dias. Não houve superdose de CINRYZE relatadas durante estudos clínicos.

Foram relatados eventos trombóticos após administração de um produto inibidor de esterase C1 derivado do plasma humano quando utilizado fora da indicação em doses acima das rotuladas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS - 1.0639.0287

Farm. Resp.: Alex Bernacchi

CRF-SP 33.461

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. Adm. -

Jaguariúna-SP

CNPJ 60.397.775/0001-74

SAC: 0800 - 7710345

Fabricado por:

Takeda Manufacturing Austria AG

Viena, Áustria



Diluyente fabricado por:

Siegfried Hameln GmbH

Hameln, Alemanha

USO RESTRITO A HOSPITAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



CIN_0222_0323_VPS

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/04/2022	1481146/22-4	11969 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 77c. Ampliação de uso	02/03/2023	IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	500 U
03/08/2022	4503337/22-0	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/03/2022	1117527/22-1	70207 - MEDICAMENTOS - Alteração de Razão Social em Certificado Vigente de Sítio Produto Certificado em Outros Países ou MERCOSUL	28/03/2022	Dizeres legais	VPS	500 U
14/01/2022	0175813/22-1	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/05/2021	1949054/21-2	11958 - PRODUTOS BIOLÓGICOS - 70. Alteração do prazo de validade do produto terminado - Moderada	27/12/2021	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	500 U
26/07/2021	2913194/21-4	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	06/08/2020	2614837/20-4	11201 - PRODUTO BIOLÓGICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	28/09/2020	Todos	VPS	500 U
			28/12/2017	2326876/17-0	10370 - PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento Individual	24/06/2019			