

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cinryze 500 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka z proszkiem przeznaczona do jednorazowego użycia zawiera 500 jednostek międzynarodowych (j.m.) ludzkiego inhibitora C1-esterazy wytwarzanego z osocza ludzkiego od dawców.

Po rekonstytucji jedna fiolka zawiera 500 j.m. ludzkiego inhibitora C1-esterazy w 5 ml, co odpowiada stężeniu 100 j.m./ml. Jedna j.m. odpowiada ilości inhibitora C1-esterazy, jaka znajduje się w 1 ml normalnego osocza ludzkiego.

Całkowita zawartość białka w roztworze po rekonstytucji wynosi 15 ± 5 mg/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda fiolka produktu leczniczego Cinryze zawiera około 11,5 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

Biały proszek.

Rozpuszczalnik jest klarownym, bezbarwnym roztworem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie i zapobieganie przed zabiegiem napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 2 lat i powyżej) z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE, *ang. hereditary angioedema*).

Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku 6 lat i powyżej) z ciężkimi i nawracającymi napadami dziedzicznego obrzęku naczynioruchowego (HAE), którzy nie tolerują lub są niewystarczająco chronieni zapobiegawczym leczeniem doustnym, lub u pacjentów z nieodpowiednio prowadzonym leczeniem doraźnym napadów obrzęku naczynioruchowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Cinryze należy rozpocząć pod nadzorem lekarza doświadczonego w prowadzeniu pacjentów z dziedzicznym obrzękiem naczynioruchowym (HAE).

Dawkowanie

Dorośli

Leczenie napadów obrzęku naczynioruchowego

- 1000 j.m. produktu leczniczego Cinryze przy pierwszym objawie rozpoczęcia napadu obrzęku naczynioruchowego.
- W przypadku niedostatecznej odpowiedzi można pacjentowi podać drugą dawkę 1000 j.m. po 60 minutach.
- U pacjentów z napadami krtaniowymi lub gdy rozpoczęcie leczenia opóźnia się, druga dawka może być podana wcześniej niż po 60 minutach.

Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego

- W rutynowym zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego zaleca się dawkę początkową 1000 j.m. produktu leczniczego Cinryze co 3 lub 4 doby; może być konieczne dostosowanie odstępów między kolejnymi dawkami w zależności od indywidualnej odpowiedzi. Należy regularnie rozważać stałą potrzebę zapobiegania z zastosowaniem produktu leczniczego Cinryze.

Zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego przed zabiegiem

- 1000 j.m. produktu leczniczego Cinryze w ciągu 24 godzin przed zabiegiem medycznym, dentystycznym lub chirurgicznym.

Dzieci i młodzież

Młodzież

W leczeniu, rutynowym zapobieganiu oraz zapobieganiu przed zabiegiem u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat stosowana dawka jest taka sama jak u dorosłych.

Dzieci

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Cinryze u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane potwierdzające zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci w wieku poniżej 6 lat są bardzo ograniczone. Aktualne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2.

Leczenie napadów obrzęku naczynioruchowego	Zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego przed zabiegiem	Rutynowe zapobieganie napadom obrzęku naczynioruchowego
<p><u>2 do 11 lat, >25 kg:</u> 1000 j.m. produktu leczniczego Cinryze przy pierwszym objawie rozpoczęcia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego.</p> <p>W przypadku niedostatecznej odpowiedzi można podać drugą dawkę 1000 j.m. po 60 minutach.</p>	<p><u>2 do 11 lat, >25 kg:</u> 1000 j.m. produktu leczniczego Cinryze w ciągu 24 godzin przed zabiegiem medycznym, dentystycznym lub chirurgicznym.</p>	<p><u>6 do 11 lat:</u> W rutynowym zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego zaleca się dawkę początkową 500 j.m. produktu leczniczego Cinryze co 3 lub 4 doby. Może być konieczne dostosowanie dawki i odstępów między dawkami w zależności od indywidualnej odpowiedzi. Należy systematycznie kontrolować potrzebę regularnej profilaktyki z zastosowaniem produktu leczniczego Cinryze.</p>
<p><u>2 do 11 lat, 10-25 kg:</u> 500 j.m. produktu leczniczego Cinryze przy pierwszym objawie rozpoczęcia ostrego napadu obrzęku naczynioruchowego.</p> <p>W przypadku niedostatecznej odpowiedzi można podać drugą dawkę 500 j.m. po 60 minutach.</p>	<p><u>2 do 11 lat, 10-25 kg:</u> 500 j.m. produktu leczniczego Cinryze w ciągu 24 godzin przed zabiegiem medycznym, dentystycznym lub chirurgicznym.</p>	

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie przeprowadzono specjalnych badań. W leczeniu, rutynowym zapobieganiu oraz zapobieganiu przed zabiegiem u pacjentów w podeszłym wieku (65 lat i powyżej), stosowana dawka jest taka sama jak u dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono specjalnych badań. W leczeniu, rutynowym zapobieganiu oraz zapobieganiu przed zabiegiem u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby stosowana dawka jest taka sama jak u dorosłych.

Sposób podawania

Wyłącznie podanie dożylnie.

Produkt po rekonstytucji należy podawać w dożylnym wstrzyknięciu z szybkością 1 ml na minutę. Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zdarzenia zakrzepowe

Zgłaszano zdarzenia zakrzepowe u noworodków i niemowląt poddanych zabiegowi pomostowania naczyń wieńcowych (by-passów), przyjmujących poza dopuszczonymi wskazaniami (*off-label*) duże dawki innego inhibitora CI-esterazy (do 500 jednostek^(*)/kg) w celu zapobiegania zespołowi przesiąkania włóściczek. Na podstawie badania na zwierzętach stwierdzono występowanie potencjalnego progu tworzenia się skrzepliny dla dawek powyżej 200 jednostek^(*)/kg. Pacjenci z rozpoznanymi czynnikami ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowych (włącznie z cewnikami założonymi na stałe) powinni być ściśle kontrolowani.

() [Moce określone w przeszłości odnosiły się do standardów wewnętrznych, gdzie 1 jednostka odpowiadała średniej ilości inhibitora CI-esterazy, jaka znajduje się w 1 ml normalnego osocza ludzkiego.] Obecnie wprowadzony został międzynarodowy standard referencyjny (j.m.), w odniesieniu do którego ilość inhibitora CI-esterazy, jaka znajduje się w 1 ml normalnego osocza ludzkiego, jest określana jako j.m.*

Czynniki zakaźne

Standardowe środki ostrożności, zapobiegające zakażeniom wynikającym ze stosowania produktów leczniczych wytwarzanych z ludzkiej krwi lub osocza obejmują selekcję dawców, badanie przesiewowe każdej donacji i pul osocza na obecność właściwych markerów zakażenia oraz włączenie skutecznych etapów wytwarzania w celu inaktywacji/usunięcia wirusów. Mimo tych środków, w przypadku podawania produktów leczniczych przygotowanych z ludzkiej krwi lub osocza, nie można całkowicie wykluczyć ryzyka przeniesienia czynników zakaźnych. Dotyczy to również nieznanymi lub pojawiającymi się wirusów i innych patogenów.

Podjęmowane środki ostrożności uważane są za skuteczne wobec osłonkowych wirusów, takich jak HIV, HBV i HCV oraz wirusów bezosłonkowych, takich jak HAV i parwovirus B19.

U pacjentów regularnie/wielokrotnie przyjmujących inhibitory C1-esterazy pochodzące z ludzkiego osocza należy rozważyć zastosowanie szczepionki (WZW A i WZW B).

Nadwrażliwość

Tak jak w przypadku każdego produktu biologicznego, mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości. Reakcje nadwrażliwości mogą mieć podobne objawy do napadów obrzęku naczynioruchowego. Należy poinformować pacjentów o wczesnych objawach reakcji nadwrażliwości obejmujących wysypkę, uogólnioną pokrzywkę, ucisk w klatce piersiowej, świszczący oddech, niedociśnienie tętnicze i anafilaksję. Jeśli objawy te wystąpią po podaniu, pacjenci powinni poinformować swoich lekarzy prowadzących. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub wstrząsu należy zastosować leczenie ratujące życie.

Leczenie w domu i samodzielne podanie

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania tego produktu leczniczego w domu lub samodzielnego podania. Potencjalne zagrożenia wynikające z leczenia w domu związane są z samodzielnym podaniem oraz postępowaniem z działaniami niepożądanymi, w szczególności z nadwrażliwością. Decyzja o zastosowaniu leczenia w domu w stosunku do poszczególnych pacjentów powinna zostać podjęta przez lekarza prowadzącego, który powinien zapewnić przeprowadzenie odpowiedniego szkolenia oraz co pewien czas sprawdzać sposób stosowania.

Dzieci i młodzież

Zgłaszano zdarzenia zakrzepowe u noworodków i niemowląt poddanych zabiegowi pomostowania naczyń wieńcowych (by-passów), przyjmujących poza dopuszczonymi wskazaniami (*off-label*) duże dawki innego inhibitora C1-esterazy (do 500 jednostek^(*)/kg) w celu zapobiegania zespołowi przesiąkania włóściczek.

Sód

Produkt leczniczy zawiera 11,5 mg sodu na 1 fiolkę, co odpowiada 0,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby narażenia w okresie ciąży wskazują, że ludzki inhibitor C1-esterazy nie działa szkodliwie na ciążę lub na zdrowie płodu/novorodka. Do chwili obecnej brak innych danych epidemiologicznych. W badaniach na szczurach dotyczących szkodliwego wpływu na reprodukcję nie obserwowano wpływu na matkę oraz zarodek/płód podczas stosowania dawek do 28 razy większych od zalecanej dawki u człowieka (1000 j.m.) na podstawie średniej masy ciała dorosłego wynoszącej 70 kg. Potencjalne zagrożenie dla ludzi nie jest znane.

Z tego względu produkt leczniczy Cinryze może być podawany kobietom w ciąży jedynie wtedy, gdy jest to wyraźnie wskazane.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ludzki inhibitor C1-esterazy przenika do mleka ludzkiego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Cinryze biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących wpływu na płodność, wczesny rozwój zarodkowy i rozwój w okresie pourodzeniowym ani też badań dotyczących rakotwórczości (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Na podstawie obecnie dostępnych danych klinicznych produkt leczniczy Cinryze wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bardzo częstymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych po wlewie produktu leczniczego Cinryze były: ból głowy i nudności.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania działań niepożądanych oszacowano na podstawie dwóch głównych badań klinicznych kontrolowanych placebo i dwóch, otwartych badań klinicznych, przeprowadzonych u 251 odrębnych pacjentów. W celu przypisania do kategorii częstości wykorzystano wyłącznie częstość występowania w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane związane z leczeniem produktem Cinryze są sklasyfikowane w Tabeli 1. według grup układów i narządów zgodnie z terminologią MedDRA oraz częstością występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem. Częstości zdefiniowane są jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Często	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	hiperglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	ból głowy
	Często	zawroty głowy
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często	zakrzepica żylna, zapalenie żyły, pieczenie żyły, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	kaszel

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	nudności
	Często	wymioty
	Niezbyt często	biegunka, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	wysypka, rumień, świąd
	Niezbyt często	kontaktowe zapalenie skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	obrzęk stawów, ból stawów, ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	wysypka/rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wlewu, gorączka
	Niezbyt często	uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej

Opis wybranych działań niepożądanych

Wśród doniesień dotyczących zakrzepicy żyłnej, najczęściej występującym czynnikiem ryzyka była obecność cewnika założonego na stałe.

Miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały niezbyt często. W badaniach klinicznych reakcje miejscowe (opisane jako ból, siniaczenie lub wysypka w miejscu wstrzyknięcia/założenia cewnika, pieczenie żyły lub zapalenie żyły) wystąpiły po około 0,2% wlewów.

Dzieci i młodzież

W trakcie badań klinicznych, włączono do badań i eksponowano na ponad 2500 infuzji produktu leczniczego Cinryze łącznie 61 dzieci (w wieku 2-5 lat, n=3; w wieku 6-11 lat, n=32; w wieku 12-17 lat, n=26). Wśród tych dzieci działania niepożądane na produkt leczniczy Cinryze obejmowały jedynie ból głowy, nudności, gorączkę i rumień w miejscu infuzji. Żadne z tych działań niepożądanych nie było ciężkie i żadne nie prowadziło do przerwania podawania produktu leczniczego.

W podsumowaniu bezpieczeństwo stosowania i tolerancja produktu leczniczego Cinryze są podobne u dzieci, młodzieży i dorosłych.

Infomacja dotycząca bezpieczeństwa w odniesieniu do czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w dziedzicznym obrzęku naczynioruchowym, inhibitor C1-esterazy, osoczo pochodny; kod ATC: B06AC01.

Mechanizm działania

Inhibitor C1-esterazy należy do nadrodziny białek zwanych inhibitorami proteaz serynowych lub serpinami. Główną funkcją serpin jest regulacja aktywności proteaz serynowych. Inhibitor C1-esterazy jest pojedynczym łańcuchem glikoproteinowym obecnym w osoczu, który w postaci rozwiniętej składa się z 478 aminokwasów, o pozornej masie cząsteczkowej 105 kD.

Inhibitor C1-esterazy hamuje układ dopełniacza poprzez wiązanie C1r i C1s, dwóch spośród aktywnych podjednostek enzymatycznych pierwszego składnika układu dopełniacza (C1) w klasycznej drodze aktywacji, jak również poprzez wiązanie do proteaz serynowych powiązanych z lektyną wiążącą mannozę, które biorą udział w lektynowej drodze aktywacji dopełniacza. Podstawowym substratem aktywnego enzymu C1 jest C4; niezahamowanie aktywności C1 powoduje zmniejszenie stężenia C4. C1 jest najważniejszym inhibitorem aktywacji kontaktowej, który reguluje system kontaktowy oraz szlak wewnątrzpochodny aktywacji krzepnięcia poprzez wiązanie i inaktywację kalikreiny oraz czynnika XIIa. Ponieważ wspomniane szlaki aktywacji są częścią kaskad wzmacniających działanie enzymów, spontaniczna lub zainicjowana aktywacja tych ścieżek przy braku inhibitora C1-esterazy może prowadzić do niekontrolowanej aktywacji i obrzęku.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych podanie dożylnie produktu leczniczego Cinryze powodowało istotne klinicznie zwiększenie ogólnoustrojowych stężeń antygenowego i czynnościowego inhibitora C1-esterazy w ciągu 1 godziny od podania. Podanie inhibitora C1-esterazy powoduje zwiększenie stężenia inhibitora C1-esterazy w osoczu i tymczasowo przywraca naturalną regulację układu zależnego od czynnika kontaktu, układu dopełniacza oraz fibrynolitycznego, a tym samym kontrolę obrzęku lub skłonności do obrzęku.

Małe stężenie C4 w surowicy często wiąże się z napadami HAE. Leczenie produktem Cinryze powodowało zwiększenie stężenia C4 po 12 godzinach. Pomiędzy poszczególnymi grupami otrzymującymi leczenie występowała statystycznie istotna różnica ($p=0,0017$) w wielkości zmian średnich wartości stężenia po 12 godzinach w stosunku do wartości początkowej (w chwili rozpoczęcia badania). Wskazuje to na związek pomiędzy leczeniem produktem Cinryze, a zwiększeniem aktywności C4 (produkt leczniczy Cinryze + 2,9 mg/dl vs. placebo + 0,1 mg/dl).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dane z dwóch randomizowanych badań z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanych placebo (LEVP 2005-1/A i LEVP 2005-1/B), dane z dwóch badań otwartych (LEVP 2006-1 i LEVP 2006-4) oraz dwóch badań klinicznych prowadzonych u dzieci i młodzieży (0624-203 i 0624-301) wykazały skuteczność produktu leczniczego Cinryze w leczeniu i zapobieganiu napadom obrzęku naczynioruchowego u pacjentów z HAE.

Produkt leczniczy Cinryze w leczeniu napadów HAE

Badanie LEVP 2005-1/A przeprowadzono metodą randomizacji, z podwójnie ślepą próbą z równoległą grupą placebo; randomizowano 71 uczestników badania z ciężkim napadem HAE (36 pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Cinryze, 35 pacjentów w grupie placebo). Badanie wykazało, że leczenie produktem Cinryze wdrożone w ciągu 4 godzin od wystąpienia napadu HAE powodowało ponad dwukrotne skrócenie czasu, po którym objawy definiujące napad HAE zaczęły wyraźnie ustępować, w porównaniu do placebo (mediana: 2 godziny dla produktu leczniczego Cinryze vs. >4 godzin dla placebo, $p=0.048$). Leczenie produktem Cinryze powodowało także ponad 2-krotne skrócenie czasu, po którym objawy definiujące napad HAE ustąpiły całkowicie, w porównaniu do placebo (mediana: 12,3 godziny dla produktu leczniczego Cinryze vs. 31,6 godzin; $p=0,001$). Odsetek pacjentów, u których objawy definiujące napad HAE zaczęły wyraźnie ustępować w ciągu 4 godzin od podania wynosił 60% dla produktu leczniczego Cinryze oraz 42% w grupie placebo ($p=0,062$). Spośród 15 pacjentów z krtaniowymi napadami HAE, których leczono w fazie otwartej produktem leczniczym Cinryze, żaden nie wymagał intubacji dotchawiczej.

W badaniu otwartym LEVP 2006-1 u 101 pacjentów leczono łącznie 609 ciężkich napadów HAE (mediana: 3 napady/osobę; zakres: 1-57). W ciągu 4 godzin od podania produktu leczniczego Cinryze, w 87% napadów zaobserwowano wyraźne ustępowanie objawów definiujących. W 95% napadów obserwowano kliniczną poprawę i (lub) pacjenci zostali wypisani do domu w ciągu 4 godzin. U pacjentów, u których występował więcej niż 1 napad, odsetek napadów reagujących na produkt leczniczy Cinryze w ciągu 4 godzin od podania oraz czas do uzyskania odpowiedzi były porównywalne, niezależnie od liczby leczonych napadów. Spośród dodatkowych 84 krtaniowych napadów HAE żaden z przypadków nie wymagał intubacji dotchawiczej po zastosowaniu leczenia produktem Cinryze.

Produkt leczniczy Cinryze w rutynowym zapobieganiu napadom HAE

Badanie LEVP 2005-1/B było badaniem randomizowanym, podwójnie zaślepieniem, kontrolowanym placebo, skrzyżowanym; skuteczność oceniano u 22 pacjentów (randomizowanych i leczonych w obu okresach skrzyżowania). Badanie wykazało, że profilaktyczne stosowanie produktu leczniczego Cinryze powodowało ponad 2-krotne zmniejszenie liczby napadów HAE, w porównaniu do placebo (średnio 6,3 napadów dla produktu leczniczego Cinryze vs. 12,8 napadów w grupie placebo; $p<0,0001$). Ponadto napady obrzęku naczynioruchowego były również mniej nasilone podczas profilaktycznego stosowania produktu leczniczego Cinryze, w porównaniu do placebo (średni współczynnik nasilenia 1,3 vs. 1,9 lub zmniejszenie o 32%; $p=0,0008$) oraz trwały krócej (średnio 2,1 dni vs. 3,4 dni lub zmniejszenie o 38%; $p=0,0004$). Całkowita liczba dni występowania obrzęku w trakcie profilaktycznego stosowania produktu leczniczego Cinryze zmniejszyła się w porównaniu do placebo (średnio 10,1 dni vs. 29,6 dni lub zmniejszenie o 66%; $p<0,0001$). Dodatkowo w fazie otwartej w leczeniu napadu HAE konieczna była mniejsza liczba wlewów produktu leczniczego Cinryze w porównaniu z placebo (średnio 4,7 wlewów vs. 15,4 wlewów lub zmniejszenie o 70%; $p<0,0001$).

W badaniu otwartym LEVP 2006-4, 146 pacjentów przyjmowało produkt leczniczy Cinryze w ramach profilaktyki napadów HAE, przez okres od 8 dni do około 32 miesięcy (średnio 8 miesięcy). Przed włączeniem do badania mediana liczby napadów HAE zgłaszanych przez pacjentów w ciągu jednego miesiąca wynosiła 3,0 (zakres: 0,08–28,0); w trakcie podawania produktu leczniczego Cinryze w profilaktyce odsetek ten wynosił 0,21 (zakres 0–4,56), a u 86% pacjentów występował średnio jeden napad na miesiąc lub mniej. U uczestników badania otrzymujących profilaktycznie produkt leczniczy Cinryze przez co najmniej 1 rok liczba napadów w ciągu miesiąca pozostawała konsekwentnie mała (0,34 napady na miesiąc), w porównaniu do częstości ich występowania przed rozpoczęciem badania.

Produkt leczniczy Cinryze w zapobieganiu napadom HAE przed zabiegiem

W fazie otwartej produkt leczniczy Cinryze podawano w sumie w 91 zabiegach medycznych, stomatologicznych lub chirurgicznych w trakcie programu klinicznego (40 zabiegów u dzieci

i 51 zabiegów u dorosłych), w ciągu 24 godzin poprzedzających zabieg. W przypadku 98% zabiegów medycznych nie zgłaszano napadów HAE w ciągu 72 godzin od podania dawki produktu leczniczego Cinryze.

Dzieci i młodzież (grupa wiekowa: 6-11 lat)

Produkt leczniczy Cinryze w leczeniu napadów HAE

Badanie LEVP 2006-1: Dwadzieścioro dwoje dzieci otrzymało leczenie z powodu 121 ostrych napadów HAE. Odsetek napadów HAE, w których objawy definiujące wyraźnie ustępowały w ciągu 4 godzin od podania produktu leczniczego Cinryze, był porównywalny u 22 włączonych do badania dzieci (w wieku 2 – 17 lat) jak i dorosłych; wynosił on odpowiednio 89% i 86%.

Badanie 0624-203: Do badania włączono dziewięciu pacjentów (przedział wiekowy: 6-11 lat), którzy otrzymali pojedynczą dawkę produktu leczniczego Cinryze: 3 pacjentów (10-25 kg) otrzymało 500 jednostek^(*), 3 pacjentów (>25 kg) 1000 jednostek^(*), a 3 pacjentów (>25 kg) 1500 jednostek^(*). U wszystkich 9 (100%) pacjentów obserwowano, że objawy definiujące zaczęły wyraźnie ustępować w ciągu 4 godzin od rozpoczęcia leczenia produktem Cinryze. Mediana wynosiła 0,5 godziny (zakres: 0,25-2,5 godziny): 1,25, 0,25 i 0,5 godziny odpowiednio w grupach, które otrzymały 500 jednostek^(*), 1000 jednostek^(*) i 1500 jednostek^(*) produktu leczniczego Cinryze. Mediana czasu do całkowitego ustąpienia objawów napadu HAE dla wszystkich 9 pacjentów wynosiła 13,6 godziny (zakres: 1,6-102,3 godziny).

Produkt leczniczy Cinryze w zapobieganiu napadów HAE

Badanie LEVP 2006-4: Przed włączeniem do badania u 23 dzieci (w wieku od 3 do 17 lat) mediana liczby napadów HAE zgłaszanych w ciągu jednego miesiąca wynosiła 3,0 (zakres: 0,5–28,0). W trakcie badania klinicznego, w którym podawano profilaktycznie produkt leczniczy Cinryze (1000 jednostek^(*) co 3 do 7 dni, z wyjątkiem jednego dziecka w wieku 3 lat, które otrzymywało 500 jednostek^(*) co 3 do 7 dni), u dzieci z różnych grup wiekowych mediana liczby napadów HAE w ciągu miesiąca wynosiła 0,4 (zakres: 0–3,4), a u 87% dzieci występował średnio jeden napad na miesiąc lub mniej; wyniki te były porównywalne do wyników obserwowanych u dorosłych.

Badanie 0624-301: Do badania włączono sześcioro dzieci (w wieku od 6 do 11 lat), które przydzielono losowo do grupy otrzymującej dwie dawki na tydzień przez 12 tygodni w dwóch sekwencjach leczenia (500/1000 jednostek^(*) lub 1000/500 jednostek^(*) produktu leczniczego Cinryze). Obydwie dawki w podobnym stopniu zmniejszały częstość występowania napadów i wykazywały korzyści kliniczne w zakresie stopnia nasilenia i czasu trwania napadów, oraz potrzeby leczenia doraźnego napadów.

Dzieci (grupa wiekowa <6 lat)

Dla 3 pacjentów w wieku poniżej 6 lat, podawanie produktu leczniczego Cinryze (500^(*) lub 1000 jednostek^(*)) wiązało się ze zwiększeniem stężenia inhibitora C1-esterazy i ze skutecznością kliniczną w leczeniu doraźnym oraz zapobieganiu napadom. Ogółem podawanie produktu leczniczego Cinryze było dobrze tolerowane.

We wszystkich badaniach, podawanie produktu leczniczego Cinryze powodowało zwiększenie stężenia antygenowego i czynnościowego inhibitora C1-esterazy obserwowane po wykonaniu wlewu w stosunku do wartości obserwowanych przed wlewem zarówno u dzieci, jak i dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z bezobjawowym HAE przeprowadzono randomizowane, otwarte badanie farmakokinetyczne produktu leczniczego Cinryze z grupą równoległą. Pacjentom podawano dożylnie pojedynczą dawkę 1000 jednostek^(*) lub dawkę 1000 jednostek^(*), po której po 60 minutach podano kolejną dawkę 1000 jednostek^(*). W Tabeli 2. przedstawiono średnie wartości parametrów

farmakokinetycznych czynnościowego ludzkiego inhibitora C1-esterazy dla stężeń skorygowanych o wartości otrzymane przed rozpoczęciem badania.

Tabela 2. Średnie wartości parametrów farmakokinetycznych czynnościowego inhibitora C1-esterazy po podaniu produktu leczniczego Cinryze.

Parametry	Dawka pojedyncza (1000 jednostek*)	Dawka podwójna (dawka 1000 jednostek, po której podano drugą dawkę 1000 jednostek po 60 minutach)
C_w punkcie początkowym (j/ml)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C_{max} (j/ml)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C_{max} skorygowane o wartość początkową (j/ml)	0,37 ± 0,15 (n=12)	0,51 ± 0,19 (n=12)
t_{max} (h) [mediana (zakres)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
$AUC_{(0-t)}$ (j*h/ml)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
$AUC_{(0-t)}$ skorygowane o wartość początkową (j*h/ml)	24,5 ± 19,1 (n=12)	39,1 ± 20,0 (n=12)
CL (ml/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Okres półtrwania w fazie eliminacji (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n= liczba pacjentów poddanych ocenie.

*Jednostki mocy określano w przeszłości w odniesieniu do standardów wewnętrznych (j.).

Po podaniu dożylnym pacjentom z HAE pojedynczej dawki produktu leczniczego Cinryze, stężenie czynnościowego inhibitora C1-esterazy w surowicy uległo podwojeniu w ciągu 1 do 2 godzin. Maksymalne stężenie w surowicy (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku w surowicy od czasu (AUC) zwiększało się w przypadku dawki podwójnej w stosunku do dawki pojedynczej, choć zwiększenie to nie było proporcjonalne do dawki. Średni okres półtrwania w fazie eliminacji czynnościowego inhibitora C1-esterazy po podaniu produktu leczniczego Cinryze wynosił 56 godzin w przypadku pojedynczej dawki oraz 62 godziny w przypadku dawki podwójnej.

Ponieważ inhibitor C1-esterazy jest endogennym białkiem osocza ludzkiego, nie jest on metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450, nie jest wydalany, ani nie wchodzi w interakcje farmakokinetyczne z innymi produktami leczniczymi, typowe dla wielu niskocząsteczkowych substancji. Spodziewanym rezultatem biotransformacji glikoproteiny jest degradacja do krótkich peptydów i pojedynczych aminokwasów. Z tego względu można się spodziewać, że zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie będą wpływać ani na farmakokinetykę ani na wydalanie produktu leczniczego Cinryze.

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach otwartych mierzono aktywność czynnościowego inhibitora C1-esterazy u dzieci (patrz punkt 5.1). Średnie zwiększenie aktywności czynnościowego inhibitora C1-esterazy w stosunku do wartości początkowych, zmierzonej 1 godzinę po podaniu produktu leczniczego dzieciom w wieku od 2 do <18 lat, wynosiło od 20% do 88% w badaniu LEVP 2006-1 (leczenie) oraz od 22% do 46% w badaniu LEVP 2006-4 (zapobieganie). U dorosłych wynosiło ono odpowiednio 21% do 66% oraz 25% do 32%. W dwóch dodatkowych badaniach oceniano stężenie w osoczu u dzieci (w wieku od 6 do 11 lat).

W badaniu 624-203, stężenie antygenu i aktywność czynnościową inhibitora C1-esterazy w osoczu u 9 pacjentów uzyskano po dożylnym podaniu pojedynczej dawki 500 jednostek(*), 1000 jednostek(*) lub 1500 jednostek(*) produktu leczniczego Cinryze w zależności od masy ciała (patrz punkt 5.1). Wykazano zwiększenie stężenia antygenu i aktywności czynnościowej inhibitora C1-esterazy powyżej wartości początkowych po 1 godzinie i 24 godzinach od podania dawki.

W badaniu 0624-301, mierzono stężenie antygenu i aktywność czynnościową inhibitora C1-esterazy w osoczu u 6 pacjentów przed podaniem i 1 godzinę po podaniu dożylnym dwóch wielkości dawek produktu leczniczego Cinryze (500 jednostek^(*) i 1000 jednostek^(*)) co 3 lub 4 dni przez 12 tygodni. Obydwie dawki produktu leczniczego Cinryze prowadziły do uzyskania istotnego stężenia antygenu i aktywności czynnościowej inhibitora C1-esterazy w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności oraz badań toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie przeprowadzono badań genotoksyczności, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby substancja czynna wchodziła w bezpośrednie interakcje z DNA lub z innym materiałem chromosomalnym. Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność, wczesny rozwój embrionalny i rozwój po urodzeniu, ani też badań rakotwórczości, ponieważ długotrwałe podawanie u zwierząt mogłoby się wiązać z powstaniem przeciwciał neutralizujących białka ludzkiego osocza.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Proszek:

Sodu chlorek
Sacharoza
Sodu cytrynian
L-walina
L-alanina
L-treonina

Rozpuszczalnik:

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Do podania produktu należy stosować wyłącznie strzykawkę niezawierającą silikonu (dostarczoną w opakowaniu).

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po rekonstytucji produkt należy zużyć natychmiast. Niemniej jednak wykazano stabilność chemiczną i fizyczną roztworu w czasie użytkowania przez 3 godziny w temperaturze pokojowej (15°C - 25°C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

500 j.m. ludzkiego inhibitora C1-esterazy w bezbarwnej szklanej fiołce (Typ I), zamkniętej gumowym korkiem (Typ I) i aluminiowym pierścieniem z plastikowym kapslem typu flip-off.

5 ml wody do wstrzykiwań w bezbarwnej szklanej fiołce (Typ I), zamkniętej gumowym korkiem (Typ I) i aluminiowym pierścieniem z plastikowym kapslem typu flip-off.

Każde opakowanie zawiera:

Dwie fiołki z proszkiem.

Dwie fiołki z rozpuszczalnikiem.

2 urządzenia do filtracji i przenoszenia, 2 strzykawki jednorazowe 10 ml, 2 zestawy do nakłucia żyły i 2 maty ochronne.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Każdy zestaw zawiera przyrządy do przygotowania jednej dawki 1000 j.m. lub dwóch dawek 500 j.m.

Rekonstytucja i podanie produktu leczniczego Cinryze

Rekonstytucja, podanie produktu oraz posługiwanie się zestawem do podania i igłami muszą być przeprowadzone z zachowaniem ostrożności.

Należy użyć urządzenia do filtracji i przenoszenia dostarczonego wraz z produktem leczniczym Cinryze lub dostępnych w handlu igieł o dwóch końcach.

Przygotowanie i obsługa

Produkt leczniczy Cinryze przeznaczony jest do podawania dożylnego po rozpuszczeniu w wodzie do wstrzykiwań.

Fiołka produktu leczniczego Cinryze przeznaczona jest do jednorazowego użycia.

Rekonstytucja

Do przygotowania jednej dawki 500 j.m. potrzebna jest 1 fiołka z proszkiem, 1 fiołka z rozpuszczalnikiem, 1 urządzenie do filtracji i przenoszenia, 1 strzykawka jednorazowa 10 ml, 1 zestaw do nakłucia żyły i 1 mata ochronna.

Do przygotowania jednej dawki 1000 j.m. potrzebne są 2 fiołki z proszkiem, 2 fiołki z rozpuszczalnikiem, 2 urządzenia do filtracji i przenoszenia, 1 strzykawka jednorazowa 10 ml, 1 zestaw do nakłucia żyły i 1 mata ochronna.

Zawartość każdej fiołki produktu należy rozpuścić w 5 ml wody do wstrzykiwań.

Zawartość jednej fiołki produktu leczniczego Cinryze po rekonstytucji odpowiada dawce 500 j.m.

Zawartość dwóch fiołek produktu leczniczego Cinryze po rekonstytucji odpowiada dawce 1000 j.m., dlatego należy połączyć zawartość dwóch fiołek, aby otrzymać jedną dawkę 1000 j.m.

1. Do pracy należy używać dostarczonej maty. Należy umyć ręce przed przystąpieniem do poniższych czynności.
2. W czasie procedury rekonstytucji należy stosować technikę aseptyczną.
3. Upewnić się, że fiołka z proszkiem i fiołka z rozpuszczalnikiem mają temperaturę pokojową (15°C - 25°C).
4. Uwidocznić etykietę fiołki z proszkiem odrywając fioletowy pasek zgodnie z kierunkiem strzałki.

5. Zdjąć plastikowe kapsle z fiolek z proszkiem i rozpuszczalnikiem.
6. Oczyszczyć korki gazikiem do dezynfekcji i pozostawić do wyschnięcia przed użyciem.
7. Usunąć ochronne przykrycie z wierzchu opakowania urządzenia do przenoszenia. Nie należy wyjmować urządzenia z opakowania.
8. Uwaga: urządzenie do przenoszenia musi być przyłączone do fiolki z rozpuszczalnikiem przed przyłączeniem do fiolki z proszkiem, aby próżnia w fiolce z proszkiem nie została utracona. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na płaskiej powierzchni i wsunąć niebieską końcówkę urządzenia do przenoszenia do fiolki z rozpuszczalnikiem, popychając w dół do momentu, gdy igła przebije się przez środek korka fiolki z rozpuszczalnikiem, a urządzenie do przenoszenia zatrzasknie się w miejscu. Urządzenie do przenoszenia musi znajdować się w położeniu pionowym przed przebicciem się przez korek fiolki z rozpuszczalnikiem.
9. Usunąć plastikowe opakowanie z urządzenia do przenoszenia i wyrzucić je. Należy przy tym uważać, aby nie dotknąć nieosłoniętej końcówki urządzenia do przenoszenia.
10. Umieścić fiolkę z rozpuszczalnikiem na płaskiej powierzchni. Odwrócić urządzenie do przenoszenia oraz fiolkę zawierającą wodę do wstrzykiwań i wsunąć przezroczystą końcówkę urządzenia do przenoszenia do fiolki z proszkiem, popychając w dół do momentu, gdy igła przebije się przez środek korka, a urządzenie do przenoszenia zatrzasknie się w miejscu. Urządzenie do przenoszenia musi znajdować się w położeniu pionowym przed przebicciem się przez korek fiolki z proszkiem. Próżnia w fiolce z proszkiem spowoduje wciągnięcie rozpuszczalnika do środka. W razie braku próżni w fiolce nie należy używać produktu.
11. Delikatnie obracać fiolkę z proszkiem do momentu całkowitego rozpuszczenia proszku. Nie wstrząsać fiolką z proszkiem. Upewnić się, że proszek jest całkowicie rozpuszczony.
12. Odłączyć fiolkę z rozpuszczalnikiem, obracając ją przeciwnie do ruchu wskazówek zegara. Nie usuwać przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia z fiolki z proszkiem.

Jedna fiolka produktu leczniczego Cinryze po rekonstytucji zawiera 500 j.m. ludzkiego inhibitora C1-esterazy w 5 ml, co daje stężenie 100 j.m./ml. Należy przejść do punktu „Proces podawania”, jeśli pacjent otrzymuje *dawkę 500 j.m.*

Dwie fiolki produktu leczniczego Cinryze należy rozpuścić, aby sporządzić jedną dawkę (1000 j.m./10 ml). Należy powtórzyć instrukcje 1 do 12 wymienione powyżej, używając do rekonstytucji drugiej fiolki z proszkiem urządzenia do przenoszenia z dodatkowego opakowania. Nie stosować ponownie użytego urządzenia do przenoszenia. Po rekonstytucji zawartości obydwu fiolek należy przejść do punktu „Proces podawania” dla *dawki 1000 j.m.*

Proces podania dawki 500 j.m.

1. W czasie procedury podania należy stosować technikę aseptyczną.
2. Po rekonstytucji roztwory produktu leczniczego Cinryze są bezbarwne do lekko niebieskich i klarowne. Nie stosować produktu, jeśli roztwory są mętne lub mają inną barwę.
3. Używając jałowej, jednorazowej strzykawki 10 ml, wysunąć tłok, aby nabrać około 5 ml powietrza do strzykawki.
4. Przyłączyć strzykawkę na górę przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara.
5. Delikatnie odwrócić fiolkę i wstrzyknąć powietrze do roztworu, a następnie powoli pobrać do strzykawki produkt leczniczy Cinryze po rekonstytucji.
6. Odłączyć strzykawkę od fiolki obracając ją przeciwnie do ruchu wskazówek zegara i uwalniając ją od przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia.
7. Przed podaniem, sprawdzić, czy przygotowany roztwór produktu leczniczego Cinryze nie zawiera cząstek stałych; nie stosować w przypadku zauważenia cząstek.
8. Przyłączyć zestaw do nakłucia żyły do strzykawki zawierającej roztwór produktu leczniczego Cinryze i wstrzyknąć dożylnie pacjentowi. Podać 500 j.m. (rozpuszczonych w 5 ml wody do wstrzykiwań) produktu leczniczego Cinryze w dożylnym wstrzyknięciu z szybkością 1 ml na minutę przez 5 minut.

Proces podania dawki 1000 j.m.

1. W czasie procedury podania należy stosować technikę aseptyczną.
2. Po rekonstytucji roztwory produktu leczniczego Cinryze są bezbarwne do lekko niebieskich i klarowne. Nie stosować produktu, jeśli roztwory są mętne lub mają inną barwę.
3. Używając jałowej, jednorazowej strzykawki 10 ml, wysunąć tłok, aby nabrać około 5 ml powietrza do strzykawki.
4. Przyłączyć strzykawkę na górę przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia, obracając ją zgodnie z ruchem wskazówek zegara.
5. Delikatnie odwrócić fiolkę i wstrzyknąć powietrze do roztworu, a następnie powoli pobrać do strzykawki produkt leczniczy Cinryze po rekonstytucji.
6. Odłączyć strzykawkę od fiolki obracając ją przeciwnie do ruchu wskazówek zegara i uwalniając ją od przezroczystej końcówki urządzenia do przenoszenia.
7. Używając tej samej strzykawki, powtórzyć czynności 3 do 6 z drugą fiolką zawierającą produkt leczniczy Cinryze po rekonstytucji, aby sporządzić całkowitą dawkę 10 ml.
8. Po rekonstytucji sprawdzić, czy roztwór produktu leczniczego Cinryze nie zawiera cząstek stałych; nie stosować w przypadku zauważenia cząstek.
9. Przyłączyć zestaw do nakłucia żyły do strzykawki zawierającej roztwór produktu leczniczego Cinryze i wstrzyknąć dożylnie pacjentowi. Podać 1000 j.m. (rozpuszczonych w 10 ml wody do wstrzykiwań) produktu leczniczego Cinryze w dożylnym wstrzyknięciu z szybkością 1 ml na minutę przez 10 minut.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/688/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 czerwca 2011 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 maja 2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2 maja 2024 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.