ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA LA PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar CINRYZE® de manera segura y eficaz. Vea la información completa para la prescripción de CINRYZE.

CINRYZE® (inhibidor de la C1 esterasa [humano])
Polvo liofilizado reconstituible para uso intravenoso
Aprobación inicial en EE. UU.: 2008

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

INDICACIONES Y USO

CINRYZE es un inhibidor de la C1 esterasa indicado en la profilaxis de rutina contra los ataques de angioedema en pacientes adolescentes y adultos con angioedema hereditario (AEH).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- **Para uso intravenoso únicamente**
- **Proteger de la luz antes de la reconstitución.**
- **Se recomienda usar una jeringa libre de silicona.**
- Guardar a una temperatura de 2 °C a 25 °C (36 °F a 77 °F). No congelar.
- Para obtener la dosis requerida, reconstituya dos viales de CINRYZE con dos viales de agua estéril para inyección, USP, (de 5 ml c/u) mediante técnica aséptica.
- Administrar a temperatura ambiente dentro de las 3 horas de reconstituirlo.

Dosificación en la profilaxis de rutina

Indicación	Dosis	Velocidad de la infusión
Profilaxis de rutina contra los ataques de AEH	1,000 unidades intravenosas cada 3 o 4 días	1 ml/min (10 min)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y PRESENTACIONES

Aproximadamente 500 unidades (liofilizadas) en un vial de 8 ml.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad potencialmente mortales inmediatas, incluso anafilaxis, al producto (4).

ADVERTENCIAS/PRECAUCIONES

- Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad. Tenga epinefrina lista para el tratamiento inmediato de una reacción aguda de hipersensibilidad severa (5.1).
- En pacientes con AEH, se han notificado eventos tromboembólicos (ET) arteriales y venosos graves a la dosis recomendada de productos de inhibidor de la C1 esterasa (humano), incluido CINRYZE, después de la administración. Algunos de los factores de riesgo son la presencia de un catéter/dispositivo de acceso venoso permanente, antecedentes de trombosis, ateroesclerosis subyacente, uso de anticonceptivos orales, determinados andrógenos, obesidad mórbida e inmovilidad. Los beneficios de CINRYZE para la profilaxis de rutina de los ataques de AEH se deben ponderar en comparación con los riesgos de eventos tromboembólicos en pacientes con factores de riesgo subyacentes. Se debe monitorear a los pacientes con factores de riesgo conocidos a fin de detectar eventos TE durante y después de la administración de CINRYZE. Se han notificado eventos tromboembólicos después de la administración de un producto de inhibidor de la C1 esterasa (humano) cuando este producto se utilizó fuera de las indicaciones, a dosis superiores a las aprobadas. (5.2)
- CINRYZE se elabora con plasma humano y puede contener agentes infecciosos, como virus, y, teóricamente, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron cefalea, náuseas, erupción cutánea y vómitos. (5.1, 6.1)

Para notificar PRESUNTAS REACCIONES ADVERSAS, llame a ViroPharma Medical Information al (866) 331-5637 o a la FDA al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo: no existen datos sobre humanos ni animales. Se debe usar únicamente si su necesidad es evidente. (8.1)

Consulte la sección 17 para obtener la INFORMACIÓN PARA ASESORAR EL PACIENTE y el prospecto para el paciente aprobado por la FDA.

Revisión: Marzo de 2014

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN: ÍNDICE*

***No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información completa para la prescripción**

INFORMACIÓN COMPLETA PARA LA PRESCRIPCIÓN

CINRYZE® (inhibidor de la C1 esterasa [humano]) Polvo liofilizado reconstituible

1 INDICACIONES Y USO

CINRYZE es un inhibidor de la C1 esterasa indicado en la profilaxis de rutina contra los ataques de angioedema en pacientes adolescentes y adultos con angioedema hereditario (AEH).

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Para uso intravenoso solamente.

2.1 Profilaxis de rutina contra los ataques de AEH

- Se puede administrar una dosis de 1,000 unidades de CINRYZE cada 3 o 4 días para la profilaxis de rutina contra los ataques de angioedema en pacientes con AEH.
- CINRYZE se administra mediante inyección a una velocidad de 1 ml por minuto.

Tabla 1 Dosificación en la profilaxis de rutina

Indicación	Dosis	Velocidad de la infusión
Profilaxis de rutina contra los ataques de AEH	1,000 unidades intravenosas cada 3 o 4 días	1 ml/min (10 min)

2.2 Instrucciones de uso

Los procedimientos descritos a continuación se ofrecen a modo de guía general para la reconstitución y administración de CINRYZE. Use el dispositivo de transferencia Mix2Vial® o bien una aguja de dos extremos comercialmente disponible.

Trabaje siempre sobre una superficie limpia y lávese las manos antes de realizar los siguientes procedimientos.

Se debe proceder con cautela al reconstituir, administrar el producto y manipular el equipo de administración y las agujas. Una punción percutánea realizada con una aguja contaminada con sangre puede transmitir virus infecciosos, como el VIH (SIDA) y el de la hepatitis. Si sufre un daño físico, debe obtener atención médica de inmediato. Coloque cada aguja en un recipiente para objetos punzantes después de usarla. Deseche todos los elementos, incluso todo resto de CINRYZE reconstituido, en un recipiente adecuado.

2.3 Preparación y manipulación

- CINRYZE debe permanecer protegido de la luz antes de ser reconstituido.
- **Se recomienda usar una jeringa libre de silicona para la reconstitución y administración de CINRYZE.**
- Inspeccione el producto reconstituido para ver si contiene partículas antes de la administración; no lo use si se observan partículas o la solución está turbia. La solución reconstituida debe ser incolora a levemente azulada.
- Cada vial de CINRYZE es para un único uso. Todo vial que haya sido perforado debe usarse pronto. Los viales con restos de líquido deben desecharse de conformidad con los procedimientos para riesgo biológico. CINRYZE no contiene conservantes.
- No mezcle CINRYZE con otros materiales.
- Si está congelado, no lo utilice.
- No lo utilice después de la fecha de vencimiento.

Reconstitución:

Se combinan dos viales de CINRYZE reconstituido para obtener una sola dosis. Se necesita agua estéril para inyección, USP, que no se suministra con CINRYZE.

1. Se debe emplear una técnica aséptica durante el procedimiento de reconstitución.
2. Permita que CINRYZE (polvo) y el agua estéril para inyección, USP, (diluyente) (no suministrada) alcancen la temperatura ambiente si estaban refrigerados.
3. Quite las tapas a los viales de CINRYZE y de diluyente.
4. Limpie los tapones con un pañito o hisopo con alcohol, y deje que se sequen antes de usar.
5. Retire la cubierta protectora de la parte superior del envase del dispositivo de transferencia Mix2Vial. No saque el dispositivo del envase.
6. **Nota: Se debe penetrar el vial de diluyente antes que el vial de CINRYZE para evitar la pérdida de vacío.** Coloque el diluyente sobre una superficie plana e inserte el extremo azul del dispositivo en el vial de diluyente, presionando hacia abajo hasta que la púa penetre el centro del tapón del vial de diluyente y el dispositivo quede encajado (Figura 1). El dispositivo de transferencia Mix2Vial debe estar en posición completamente vertical antes de penetrar la envoltura del tapón.
7. Retire el envase de plástico y deséchelo (Figura 2). Tenga cuidado de no tocar el extremo expuesto del dispositivo.
8. Coloque el vial de CINRYZE en una superficie plana. Invierta el vial de diluyente que contiene 5 ml de agua estéril para inyección, USP, e inserte el extremo transparente del dispositivo en el vial de CINRYZE, presionando hacia abajo hasta que la púa penetre el tapón de caucho y el dispositivo quede encajado. El dispositivo de transferencia Mix2Vial debe estar en posición completamente vertical antes de penetrar el tapón. El agua estéril para inyección, USP, fluirá automáticamente dentro del vial de CINRYZE (Figura 3), ya que el vacío dentro del vial succionará el diluyente. **Si no hay vacío dentro del vial, no use el producto.**
9. Gire suavemente (sin agitar) el vial de CINRYZE hasta que todo el polvo se haya disuelto. Verifique que CINRYZE esté completamente disuelto (Figura 4). Desconecte el vial de agua estéril para inyección, USP, girándolo en sentido antihorario (Figura 5). **No retire el extremo transparente del dispositivo de transferencia Mix2Vial del vial de CINRYZE.**

Un vial de CINRYZE reconstituido contiene 5 ml de inhibidor de la C1 esterasa a una concentración de 100 unidades/ml. Reconstituya dos viales de CINRYZE para preparar una dosis. Repita los pasos 1 a 9 con una nueva caja – que trae un dispositivo de transferencia Mix2Vial – para reconstituir el segundo vial de CINRYZE. **No vuelva a utilizar el dispositivo de transferencia Mix2Vial.** CINRYZE debe administrarse a temperatura ambiente dentro de las 3 horas de su reconstitución.

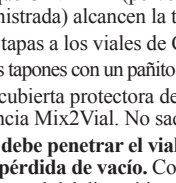


Figura 1

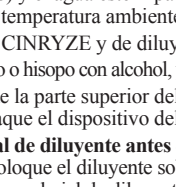


Figura 2

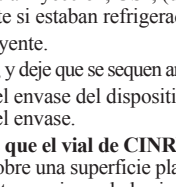


Figura 3

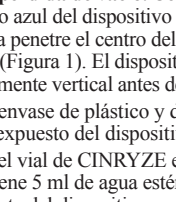


Figura 4

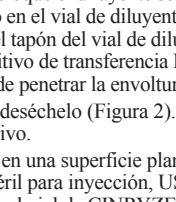


Figura 5

2.4 Administración

Se combinan dos viales de CINRYZE reconstituido para obtener una sola dosis.

1. Emplee una técnica aséptica.
2. Tras la reconstitución, la solución debe verse transparente y no mostrar evidencia de turbidez. La solución reconstituida debe ser incolora a levemente azulada. No se debe utilizar si la solución está turbia o se ha descolorido.
3. Consulte las ilustraciones de los pasos 7 a 9 incluidos en el folleto de información para el paciente. Usando una jeringa estéril desechable de 10 ml, jale del émbolo hasta que hayan entrado 5 ml de aire en la jeringa.
4. Conecte la jeringa en la parte superior del extremo transparente del dispositivo de transferencia Mix2Vial girándolo en sentido horario.
5. Invierta el vial e inyecte aire en la solución y luego extraiga lentamente CINRYZE reconstituido con la jeringa.
6. Separe la jeringa del vial girándola en sentido antihorario y desprenda la aguja del extremo transparente del dispositivo de transferencia Mix2Vial.
7. Con la misma jeringa, repita los pasos 3 a 6 con un segundo vial de CINRYZE para preparar la dosis completa. CINRYZE debe administrarse sin demora después de su preparación en la jeringa y no debe ser utilizado si se observan partículas o la solución está turbia.
8. Conecte una aguja adecuada o un equipo de infusión con adaptador mariposa, e inyéctelo por vía intravenosa. Se recomienda administrar 1,000 unidades (reconstituidas en 10 ml) de CINRYZE mediante inyección intravenosa a una velocidad de 1 ml por minuto durante 10 minutos. *(Consulte DOSIS Y ADMINISTRACIÓN [2])* Vea la ilustración en el paso 3 de la sección de autoadministración en el folleto de información para el paciente.
9. Deseche toda la solución que no se haya usado, los viales vacíos y las agujas y jeringas usadas en un recipiente apropiado para desechar residuos que pudieran dañar a otras personas si no se manipulan debidamente.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y PRESENTACIONES

- CINRYZE (Polvo liofilizado reconstituible) es un preparado liofilizado que viene en un vial para un solo uso que contiene 500 unidades (U) de inhibidor de la C1 esterasa humano.
- Cada vial debe reconstituirse con 5 ml de agua estéril para inyección, USP, (diluyente) (no suministrada).
- Se deben usar dos viales reconstituidos para preparar una sola dosis de 1,000 unidades.

4 CONTRAINDICACIONES

CINRYZE está contraindicado en aquellos pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad inmediatas potencialmente mortales, incluso anafilaxis, al producto.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad severas. Los signos y síntomas de las reacciones de hipersensibilidad pueden incluir la aparición de ronchas, urticaria, opresión de pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxis, durante o después de la inyección de CINRYZE.

Considere cuidadosamente los métodos de tratamiento a emplear, ya que las reacciones de hipersensibilidad pueden tener síntomas similares a los de un ataque de AEH.

En caso de hipersensibilidad, interrumpa la infusión de CINRYZE e instituya el tratamiento apropiado.

Se debe disponer de epinefrina para tratar de inmediato una reacción aguda de hipersensibilidad importante. *(Consulte la Información para asesorar al paciente [17])*

5.2 Eventos tromboembólicos

En pacientes con AEH, se han notificado eventos tromboembólicos (ET) arteriales y venosos graves a la dosis recomendada de productos de inhibidor de la C1 esterasa (humano), incluido CINRYZE, después de la administración. Algunos de los factores de riesgo son la presencia de un catéter/dispositivo de acceso venoso permanente, antecedentes de trombosis, ateroesclerosis subyacente, uso de anticonceptivos orales, determinados andrógenos, obesidad mórbida e inmovilidad. Los beneficios de CINRYZE para la profilaxis de rutina de los ataques de AEH se deben ponderar en comparación con los riesgos de eventos tromboembólicos en pacientes con factores de riesgo subyacentes. Se debe monitorear a los pacientes con factores de riesgo conocidos a fin de detectar eventos tromboembólicos durante y después de la administración de CINRYZE.

Se han notificado eventos tromboembólicos después de la administración de un producto de inhibidor de la C1 esterasa (humano) cuando este producto se utilizó fuera de las indicaciones, a dosis superiores a las aprobadas[2,3]. (ver Sección *13.2 Toxicología y/o farmacología animal*)

En un estudio abierto para profundizar la investigación del uso de CINRYZE para la prevención (n=146) de los ataques de AEH, se produjeron 5 eventos tromboembólicos graves (que incluyeron infarto de miocardio, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y 2 eventos de accidente cerebrovascular). Los sujetos presentaban factores de riesgo subyacentes que los predisponían a sufrir eventos tromboembólicos.

5.3 Agentes infecciosos transmisibles

Debido a que CINRYZE se elabora a partir de sangre humana, puede conllevar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, como virus y, en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob [11]. TODAS aquellas infecciones que un médico considere que puedan haber sido transmitidas por CINRYZE deberá notificarlas el médico, u otro proveedor del cuidado de la salud, a ViroPharma Medical Information [(866) 331-5637]. El médico debe explicar los riesgos y beneficios de este producto al paciente antes de recetárselo o administrárselo. *(Consulte la Información para asesorar al paciente [17])*

6 REACCIONES ADVERSAS

La única reacción adversa grave observada en los estudios clínicos de CINRYZE fue accidente cerebrovascular.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas fueron cefalea, náuseas, erupción cutánea y vómitos.

Por ser CINRYZE una proteína terapéutica, existe un potencial de inmunogenicidad. Al realizarse un ensayo validado no hubo pruebas de que se desarrollaran anticuerpos tras la administración de CINRYZE. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia observada de resultados positivos de anticuerpos contra el inhibidor de la C1 esterasa en un ensayo puede verse influenciada por diversos factores, entre ellos, la metodología empleada en el ensayo, la manipulación de las muestras, el momento en que se obtuvo la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, no se puede comparar la incidencia del desarrollo de anticuerpos entre distintos productos.

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Profilaxis de rutina

En un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, para la profilaxis de rutina se evaluó a veinticuatro sujetos.

No hubo reacciones adversas graves en el ensayo aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, para la profilaxis de rutina.

Las reacciones adversas en el ensayo aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, para la profilaxis de rutina (n = 24) que ocurrieron en al menos dos sujetos (≥ 8 %) que recibieron CINRYZE se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 2 Reacciones adversas graves en el ensayo aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, para la profilaxis de rutina

Reacción adversa	Número de reacciones adversas	Número de sujetos (N = 24)
Erupción cutánea	8	5
Cefalea	4	4
Prurito	2	2
Vómitos	2	2

En un ensayo de extensión sin ocultación, 146 pacientes recibieron una mediana de 243.5 días de CINRYZE (máximo = 959 días). La reacción adversa más frecuente observada fue cefalea. No hubo pacientes que fueran retirados debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas en el ensayo de extensión sin ocultación (n = 146) que ocurrieron en al menos tres sujetos (≥ 2 %) que recibieron CINRYZE, se detallan en la siguiente tabla:

Tabla 3 Reacciones adversas en el ensayo de extensión sin ocultación

Reacción adversa	Número (%) de sujetos (N = 146) con una reacción adversa	Número (%) de días de infusión (N = 11,435) con reacción adversa
Cefalea	28 (19)	62 (0.5)
Náuseas	26 (18)	29 (0.3)
Erupción cutánea	15 (10)	30 (0.3)
Vómitos	15 (10)	17 (0.1)
Pirexia	7 (5)	7 (<0.1)
Dolor en el sitio de colocación del catéter	4 (3)	5 (<0.1)
Mareos	3 (2)	4 (<0.1)
Eritema	3 (2)	3 (<0.1)
Prurito	3 (2)	4 (<0.1)

Se han administrado más de 14,000 dosis de CINRYZE a más de 260 pacientes distintos en todos los estudios clínicos controlados y sin ocultación finalizados. Todos los pacientes evaluados en cuanto a la seroconversión a parvovirus B19, hepatitis B, hepatitis C y VIH obtuvieron resultados negativos. (Consulte la sección 5.3 Agentes infecciosos transmisibles)

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Dado que el informe de reacciones adversas posterior a la comercialización es voluntario y proviene de una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular en forma confiable la frecuencia de estas reacciones o establecer una relación causal con la exposición al producto.

Las reacciones adversas posteriores a la comercialización incluyen reacciones localizadas en el sitio de la infusión (incluso inflamación o hematoma en el sitio de la infusión).

Se han informado eventos tromboembólicos posteriores a la comercialización, que incluyen trombosis asociada al uso de catéteres y trombosis venosa profunda, ataque isquémico transitorio y accidente cerebrovascular.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría C para embarazo. No se cuenta con datos sobre animales. No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se desconoce si CINRYZE puede causar daños fetales al administrarse a una mujer embarazada o si puede afectar la capacidad reproductiva. CINRYZE debe administrarse a una embarazada solamente si es claramente necesario.

8.2 Trabajo de parto y parto

No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración de CINRYZE antes o durante el proceso de parto o el parto. Se debe usar únicamente si su necesidad es evidente.

8.3 Madres lactantes

Se desconoce si CINRYZE se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe tener precaución al administrar CINRYZE a las mujeres lactantes.

8.4 Uso pediátrico

No se han establecido la seguridad y la eficacia de CINRYZE en los neonatos, lactantes y niños. Tres de los 24 sujetos que participaron en el ensayo aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, para la profilaxis de rutina eran menores de 18 años (9, 14 y 16 años de edad).

8.5 Uso geriátrico

El ensayo aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, para la profilaxis de rutina no incluyó un número suficiente de sujetos de 65 años y mas para determinar si responden de manera diferente que los sujetos más jóvenes.

10 SOBREDOSIS

La dosis máxima administrada en los estudios clínicos fue de 4000 unidades administradas a lo largo de unas 5 horas (en una dosis promedio de 57 unidades/kg) y 9000 unidades administradas a lo largo de un período de 7 días. No se ha informado de sobredosis de CINRYZE durante los estudios clínicos.

11 DESCRIPCIÓN

CINRYZE (inhibidor de la C1 esterasa [humano]) (Polvo liofilizado reconstituible) es un preparado liofilizado, estéril, estable de inhibidor de la C1 esterasa derivado de plasma humano. CINRYZE se elabora a partir de plasma humano purificado mediante una combinación de filtración y procedimientos cromatográficos. La actividad específica de CINRYZE es de 4.0 a 9.0 unidades/mg de proteína. La pureza es de ≥ 90 % de inhibidor de la C1 esterasa humano. Tras la reconstitución con 5 ml de agua estéril para inyección, USP, cada vial contiene aproximadamente 500 unidades de inhibidor de la C1 esterasa funcionalmente activo, un pH de 6.6 a 7.4, y una osmolalidad entre 200 y 400 mosmol/kg. Una unidad (U) de CINRYZE corresponde a la cantidad media de inhibidor de la C1 esterasa presente en 1 ml de plasma fresco normal.

CINRYZE, una vez reconstituido con 5 ml de agua estéril para inyección, USP, contiene los siguientes excipientes: 4.1 mg/ml de cloruro de sodio, 21 mg/ml de sacarosa, 2.6 mg/ml de citrato trisódico, 2.0 mg/ml de L-valina, 1.2 mg/ml de L-alanina y 4.5 mg/ml de L-treonina.

Los siguientes pasos de elaboración tienen la finalidad de reducir el riesgo de transmisión viral:

- Selección de donantes en centros de obtención de sangre autorizados en los EE. UU. para descartar la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1/VIH-2), el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C.
- El análisis de mezclas de plasma mediante NAT durante el proceso para la detección de parvovirus B19 a través de análisis de minimezclas y el límite de B19 en la mezcla para elaboración se fija de modo que no exceda 10^4 UI de ADN de B19 por ml.
- Uso de dos pasos independientes de reducción viral en la elaboración de CINRYZE: pasteurización (tratamiento con calor a 60° C durante 10 horas en disolución con estabilizadores) y nanofiltración a través de dos filtros secuenciales de 15 nm.

Estos pasos de reducción viral, junto con un paso durante el proceso de elaboración, la precipitación PEG, han sido convalidados en una serie de experimentos *in vitro* en cuanto a su capacidad de inactivar/eliminar una amplia variedad de virus de diversas características fisicoquímicas, entre ellos: el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis A (VHA) y los siguientes virus modelo: virus de la diarrea viral bovina (VDVB) como virus modelo para el VHC, el parvovirus canino (PVC) como virus modelo para el parvovirus B19, el virus de la seudorrabia (VSR) como virus modelo para virus ADN grandes con envoltura (p. ej., el virus del herpes). En la Tabla 4 se muestran las medias de las reducciones $\log_{10}$.

Tabla 4 Factor de reducción viral $\log_{10}$ de los virus seleccionados

Etapa del proceso	Reducción viral Log_{10}				
	Virus con envoltura			Virus sin envoltura	
	VIH	VDVB	VSR	VHA	PVC
Precipitación con PEG	5.1 ± 0.2	4.5 ± 0.3	6.0 ± 0.3	2.8 ± 0.2	4.2 ± 0.2
Pasteurización	> 6.1 ± 0.2	> 6.7 ± 0.3	> 6.7 ± 0.2	2.8 ± 0.3	0.1 ± 0.3
Nanofiltración	> 5.6 ± 0.2	> 5.5 ± 0.2	> 6.4 ± 0.3	> 4.9 ± 0.2	> 4.5 ± 0.3
Reducción total	> 16.8	> 16.7	> 19.1	> 10.5	> 8.7

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El inhibidor de la C1 es un constituyente normal de la sangre humana y es uno de los inhibidores de la serina proteinasa (serpinas). La principal función del inhibidor de la C1 es regular la activación del complemento y la vía intrínseca de coagulación (sistema de contacto). El inhibidor de la C1 también regula el sistema fibrinolítico. La regulación de estos sistemas se realiza mediante la formación de complejos entre las proteinasas y el inhibidor, lo que da como resultado la inactivación de ambos y el consumo del inhibidor de la C1.

Los enfermos de AEH tienen niveles bajos de la inhibidor de C1 endógeno o funcional. Si bien los eventos que inducen los ataques de angioedema en los enfermos de AEH no están bien definidos, algunos creen que una mayor permeabilidad vascular y la manifestación clínica de los ataques de AEH son mediadas principalmente por la activación del sistema de contacto. Se cree que la supresión de la activación del sistema de contacto por el inhibidor de la C1 a través de la inactivación de la calicreína plasmática y el factor XIIa modula esta permeabilidad vascular al impedir la generación de bradicinina[1]. La administración de CINRYZE aumenta los niveles plasmáticos de la actividad del inhibidor de la C1.

12.2 Farmacodinámica

En los estudios clínicos, la administración intravenosa de CINRYZE demostró un aumento de los niveles plasmáticos de inhibidor de la C1 al cabo de aproximadamente una hora o menos de la administración.

La actividad biológica de CINRYZE se demostró en 35 sujetos con el consiguiente aumento en los niveles plasmáticos de C4 de un promedio de 8.1 mg/ml de C4 al inicio a 8.6 mg/ml de C4 12 horas después de la infusión de CINRYZE.

12.3 Farmacocinética

Se realizó un estudio aleatorizado, sin ocultación, con grupos paralelos, de la farmacocinética de CINRYZE en pacientes con angioedema hereditario (AEH) asintomático. Los pacientes recibieron una única dosis de 1,000 unidades o bien una dosis de 1,000 unidades seguidas de una segunda dosis de 1,000 unidades 60 minutos después. Los resultados farmacocinéticos con respecto al inhibidor de la C1 funcional se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 5 Parámetros farmacocinéticos medios del inhibidor de la C1 funcional

Parámetros	Dosis única	Dosis doble
$C_{inicial}$ (unidades/ml)	0.31 ± 0.20 (n = 12)	0.33 ± 0.20 (n = 12)
$C_{máx}$ (unidades/ml)	0.68 ± 0.08 (n = 12)	0.85 ± 0.12 (n = 13)
$T_{máx}$ (h)	3.9 ± 7.3 (n = 12)	2.7 ± 1.9 (n = 13)
$AUC_{(0-t)}$ (unidades*h/ml)	74.5 ± 30.3 (n = 12)	95.9 ± 19.6 (n = 13)
Cl (ml/min)	0.85 ± 1.07 (n = 7)	1.17 ± 0.78 (n = 9)
Semivida (horas)	56 ± 36 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

Los números en paréntesis son el número de sujetos evaluados
Dosis única = 1,000 unidades
Dosis doble = 1,000 unidades seguidas de una segunda dosis de 1,000 unidades 60 minutos después
*Una unidad es igual a la concentración media de inhibidor de la C1 en 1 ml de plasma humano normal

Las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{máx}$) y el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentaron entre la dosis única y la dosis doble, si bien el aumento no fue proporcional a la dosis. Las semividas medias de CINRYZE fueron de 56 horas (de 11 a 108 horas) con la dosis única y de 62 horas (de 16 a 152 horas) con la dosis doble.

No se han llevado a cabo estudios para evaluar la farmacocinética de CINRYZE en poblaciones especiales de pacientes identificados por sexo, raza, edad (pediátricos o geriátricos) o por la presencia de deterioro renal o hepático.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han completado estudios en animales para evaluar los efectos de CINRYZE en la carcinogénesis, mutagénesis y el deterioro de la fertilidad.

13.2 Toxicología y/o farmacología animal

Se estudió la toxicidad aguda de CINRYZE en un estudio combinado de búsqueda de dosis/toxicidad aguda y dosis repetida a los 7 días en ratas Sprague Dawley. La toxicidad con dosis repetida se estudió en una extensión del estudio de toxicidad aguda con una repetición de la dosis a los 7 días. Los estudios de toxicidad aguda y con dosis repetida se realizaron con la administración intravenosa de CINRYZE a niveles de dosis de 1, 7 y 28 veces la dosis normal. No se observaron signos de toxicidad en el estudio de una dosis única. En el estudio de dosis repetida, no se observaron signos de toxicidad con las dos dosis más bajas. La repetición de la dosis en las ratas tuvo como resultado una fuerte respuesta neutralizadora de los anticuerpos entre los días 1 y 14. Por lo tanto, es difícil interpretar la toxicidad en los animales a los que se repitió la dosis.

Los estudios de trombogenia en animales tanto *in vitro* como *in vivo* con CINRYZE demostraron que existe un potencial de formación de coágulos al administrarse en dosis 14 veces la dosis clínica recomendada (más de 200 U/kg). Se ha informado de eventos trombóticos tras la administración de otro producto de inhibidor de la C1 esterasa usado para indicaciones fuera de lo indicado a dosis elevadas[2]. Los estudios con animales han confirmado la preocupación sobre el riesgo de trombosis de la administración intravenosa de productos de inhibidor de la C1 esterasa[3]. (ver Sección *5.2 Eventos tromboembólicos en ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES*)

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La seguridad y la eficacia del tratamiento profiláctico con CINRYZE para reducir la incidencia, gravedad y duración de los ataques de AEH se demostró en un único estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, cruzado, controlado con placebo, de 24 pacientes. Se evaluó a los pacientes para confirmar el diagnóstico de AEH y antecedentes de al menos dos ataques de AEH por mes. Veinticuatro pacientes (media de edad: 38.1 años, con una variación de 9 a 73 años) fueron aleatorizados a uno de dos grupos de tratamiento: profilaxis con CINRYZE durante 12 semanas seguidas de 12 semanas de profilaxis con placebo; o bien aleatorizados a profilaxis con placebo durante 12 semanas seguidas de 12 semanas de profilaxis con CINRYZE. Dos sujetos abandonaron (uno de cada grupo); 22 pacientes cruzaron al período 2 y fueron incluidos en el análisis de eficacia. Los pacientes recibieron inyecciones (de CINRYZE o placebo) sin saber lo que recibían, cada 3 o 4 días, aproximadamente 2 veces por semana. Los pacientes registraron todos los síntomas de angioedema a diario. Se definió un ataque como la indicación referida por el paciente de hinchazón en cualquier lugar tras un informe de ausencia de hinchazón el día anterior.

La determinación de la eficacia se basó en la cantidad de ataques durante el período de 12-semanas mientras recibían CINRYZE en comparación con la cantidad de ataques durante el período de tratamiento con placebo. La eficacia de la profilaxis con inhibidor de la C1 esterasa para reducir la cantidad de ataques de AEH fue variable entre los sujetos, tal como se muestra en la Tabla 6:

Tabla 6 Ensayo aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, para la profilaxis de rutina: Resultados del ensayo clínico para la prevención de los ataques de AEH por sujeto

Sujeto	Porcentaje de reducción en la frecuencia de los ataques
1	100%
2	100%
3	100%
4	100%
5	90%
6	88%
7	84%
8	83%
9	78%
10	76%
11	60%
12	47%
13	43%
14	43%
15	32%
16	31%
17	25%
18	21%
19	10%
20	1%
21	-8%
22	-85%

Tabla 7 Resumen de estadísticas sobre la cantidad de ataques de AEH en el ensayo aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, para la profilaxis de rutina

	Estadística	CINRYZE N=22	Placebo N=22
Número de ataques	Media	6.1	12.7
	DE	5.4	4.8
	Mediana	6	13.5
	Mín.	0	6
	Máx.	17	22
Resultados del análisis de la ecuación de estimación generalizada			
Efecto evaluado		**Valor de *p***	
Efecto del tratamiento		<0.0001	
Efecto secuencial		0.3347	
Efecto del período		0.3494	

Los pacientes tratados con CINRYZE tuvieron una reducción del 66 % en los días de hinchazón ($p < 0.0001$), y disminuciones en la gravedad promedio de los ataques ($p = 0.0006$) y en la duración promedio de los ataques ($p = 0.0023$), tal como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8 Ensayo aleatorizado, controlado con placebo, cruzado, para la profilaxis de rutina: Resultados secundarios de eficacia

	CINRYZE N=22	Placebo N=22	Intervalo de confianza del 95 % para el efecto del tratamiento (placebo menos CINRYZE)
Gravedad media de los ataques de AEH (puntuación de 1 a 3)[1] (DE)	1.3 (0.85)	1.9 (0.36)	0.58** (0.19, 0.97)
Duración media de los ataques de AEH (días) (DE)	2.1 (1.13)	3.4 (1.4)	1.23** (0.49, 1.96)
Días de hinchazón (DE)	10.1 (10.73)	29.6 (16.9)	19.5** (11.94, 27.06)

[1] 1=leve; 2=moderada; y 3=intensa
**p<0.01

15 REFERENCIAS

1. Davis AE, The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol*. 2005; 114:3-9.
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Aertzteschaft. Schwerwiegende Thrombenbildung nach Berinert HS. *Dtsch Aerztebl*. 2000; 97:B-864
3. Horstick, G *et al*, 2001. *Circulation* 104:3125-3131

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- CINRYZE es un polvo liofilizado disponible en viales de vidrio para un solo uso sellados al vacío que contienen 500 unidades de polvo por vial para reconstituir con 5 ml de agua inyectable estéril, USP (no suministrada). Está envasado para la venta y permanece estable durante el período indicado en el vial y la etiqueta de la caja de cartón cuando se guarda a una temperatura de 2° C a 25° C (36° F a 77° F).
- No congelar.
- Guardar el vial en su caja original para protegerlo de la luz.
- No debe usarse después de la fecha de vencimiento que figura en el vial de CINRYZE.
- Número NDC para el cartón y el vial: NDC 42227-081-05.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Consulte el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Información para el paciente).

- **Indique a los pacientes que informen de inmediato lo siguiente a su médico:**
  - Signos de las reacciones de hipersensibilidad que incluyen ronchas (parches elevados blancos que pican), opresión en el pecho, sibilancia, hipotensión y anafilaxis [5.1]. Aconseje a los pacientes que deben interrumpir el uso de CINRYZE y llamar al médico si aparecen estos síntomas.
  - Signos de un evento tromboembólico, como dolor y/o hinchazón de un brazo o una pierna, con sensación de calor en el área afectada, decoloración de la piel en un brazo o en una pierna, dificultad para respirar de origen desconocido, dolor o molestia en el pecho que empeora con la inspiración profunda, aceleración del pulso de origen desconocido, entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo.
- Se debe comunicar a los pacientes con factores de riesgo conocidos que los predisponen a eventos tromboembólicos que pueden tener un mayor riesgo de sufrir este tipo de episodios.
- Aconseje a las pacientes mujeres que notifiquen al médico si quedan embarazadas o planean un embarazo durante el tratamiento preventivo de rutina con CINRYZE.
- Aconseje a las pacientes que notifiquen al médico si están amamantando o planean hacerlo.
- Según cuál sea su régimen actual, aconseje a los pacientes que lleven una cantidad adecuada de CINRYZE para la prevención de rutina cuando viajen.
- Informe a los pacientes que, debido a que CINRYZE se elabora a partir de sangre humana, puede conllevar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, como virus, y, en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob [5.3, 11]. El riesgo de transmisión de enfermedades se ha reducido, pero no eliminado, seleccionando cuidadosamente a los donantes, efectuando análisis a los donantes para detectar infecciones e inactivando o eliminando la mayoría de los virus durante el proceso de elaboración.
- Informe a los pacientes de los riesgos y beneficios de CINRYZE antes de recetárselo o administrárselo.

Prospecto para el paciente aprobado por la FDA

Información para el paciente

CINRYZE® (pronúnciese sínrais) (inhibidor de la C1 esterasa [humano])

Esta hoja resume la información importante sobre CINRYZE. Léala con atención antes de usar CINRYZE y cada vez que haga reabastecer la receta. Puede haber información nueva. Esta información no reemplaza las conversaciones con el proveedor del cuidado de la salud que lo atiende ni incluye toda la información importante sobre CINRYZE. Si tiene alguna pregunta después de leer esta información, consulte a su proveedor del cuidado de la salud.

No intente autoadministrarse a menos que su proveedor del cuidado de la salud le haya enseñado cómo hacerlo.

¿Qué es CINRYZE?

CINRYZE es un medicamento inyectable que se usa para ayudar a prevenir la hinchazón y los ataques dolorosos en adolescentes y adultos con angioedema hereditario (AEH). El AEH se debe al funcionamiento reducido de una proteína llamada inhibidor de la C1 esterasa que se encuentra presente en la sangre y ayuda a controlar la inflamación (hinchazón) y partes del sistema inmunitario. CINRYZE contiene inhibidor de la C1 esterasa. Antes de poder inyectarse CINRYZE en la vena (inyección intravenosa), debe disolver el polvo de CINRYZE con agua estéril para inyección, USP. Usted puede adquirir los suministros, incluida el agua estéril para inyección, USP, en la farmacia.

¿Quiénes no deben usar CINRYZE?

No debe utilizar CINRYZE si ha sufrido reacciones de hipersensibilidad repentinas potencialmente mortales, que incluyen anafilaxia, al producto.

¿Qué debo informar mi proveedor del cuidado de la salud antes de usar CINRYZE?

Informe a su proveedor del cuidado de la salud acerca de todas sus condiciones médicas, incluso si

- Tiene un catéter/dispositivo de acceso venoso permanente en una de sus venas.
- Tiene antecedentes de coágulos sanguíneos, cardiopatía o accidente cerebrovascular.
- Está tomando píldoras anticonceptivas o andrógenos.
- Está embarazada o planea estarlo. Se desconoce si CINRYZE puede dañar al bebé por nacer.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si CINRYZE pasa a la leche y si puede dañar al bebé.

Informe a su proveedor del cuidado de la salud y a su farmacéutico acerca de todos los medicamentos que toma, incluso todos los de venta bajo receta y los de venta sin receta, como los de venta libre, suplementos o remedios a base de hierbas.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de CINRYZE?

Se pueden presentar reacciones alérgicas con CINRYZE. Llame a su proveedor del cuidado de la salud o procure servicios de emergencia de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- **sibilancias**
- **dificultad para respirar**
- **opresión de pecho**
- **adquiere color azul (ver labios y encías)**
- **latidos acelerados**
- **inflamación facial**
- **desvanecimiento**
- **sarpullido**
- **urticaria**

CINRYZE puede causar la formación de coágulos sanguíneos graves. Llame a su proveedor del cuidado de la salud o procure servicios de emergencia de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas:

- dolor y/o hinchazón de un brazo o una pierna, con sensación de calor en el área afectada
- decoloración de la piel en un brazo o en una pierna
- dificultad para respirar de origen desconocido
- dolor o molestia en el pecho que empeora con la inspiración profunda
- aceleración de la frecuencia cardíaca de origen desconocido
- entumecimiento o debilidad en un lado del cuerpo

Los efectos colaterales más comunes observados con CINRYZE fueron dolor de cabeza, náuseas, sarpullido y vómitos.

Estos no son todos los efectos colaterales posibles de CINRYZE.

Informe a su proveedor del cuidado de la salud acerca de todo efecto colateral que le preocupe o que no desaparezca. También puede informar a ViroPharma Medical Information acerca de sus efectos colaterales llamando al (866) 331-5637 o a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

Puede pedirle a su proveedor del cuidado de la salud información destinada a los proveedores del cuidado de la salud.

¿Cómo debo guardar CINRYZE?

No congele CINRYZE.

Guarde CINRYZE en el refrigerador o a temperatura ambiente entre 36° F y 77° F (de 2° C a 25° C).

Guarde CINRYZE en la caja original para protegerlo de la luz.

No use CINRYZE luego de la fecha de vencimiento que aparece en el vial.

¿Qué más debo saber sobre CINRYZE?

Los medicamentos a veces se recetan para otros fines que no son los mencionados aquí. No utilice CINRYZE para tratar una enfermedad que no esté indicada. No comparta CINRYZE con otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que usted.

Debido a que CINRYZE se elabora a partir de sangre humana, puede conllevar el riesgo de transmisión de agentes infecciosos, como virus, y, en teoría, el agente de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Esta hoja resume la información más importante sobre CINRYZE. Si desea obtener más información, hable con su proveedor del cuidado de la salud. Puede solicitar a su proveedor del cuidado de la salud o farmacéutico la información acerca de CINRYZE destinada a los profesionales del cuidado de la salud.

Instrucciones de uso

No intente autoadministrarse a menos que su proveedor del cuidado de la salud le haya enseñado cómo hacerlo.

Vea las instrucciones paso a paso para inyectarse CINRYZE al final de esta hoja. Debe seguir siempre las instrucciones específicas que le dé su proveedor del cuidado de la salud. Los pasos enumerados a continuación son recomendaciones generales para usar CINRYZE. Si tiene alguna duda sobre estos pasos, llame a su proveedor del cuidado de la salud o farmacéutico antes de usarlo.

Llame a su proveedor del cuidado de la salud de inmediato si la hinchazón no desaparece después de usar CINRYZE.

Su proveedor del cuidado de la salud le recetará la dosis que debe administrarse.

Llame a su proveedor del cuidado de la salud si usa demasiado CINRYZE.

Llame a su proveedor del cuidado de la salud si olvida administrarse una dosis de CINRYZE.

Antes de viajar, hable con su proveedor del cuidado de la salud. Debe planificar llevar suficiente CINRYZE para su tratamiento durante el viaje.

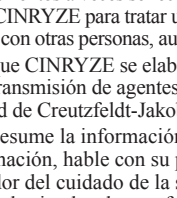
Preparación de CINRYZE

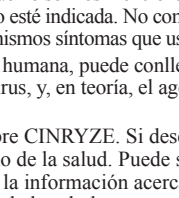
Siempre lávese las manos antes de realizar los siguientes pasos. Trate de mantener todo limpio y libre de gérmenes mientras reconstituya CINRYZE. Una vez que haya abierto los viales, debe terminar de preparar CINRYZE cuanto antes. Esto contribuirá a evitar los gérmenes.

CINRYZE ES UN POLVO LIOFILIZADO QUE VIENE EN UN VIAL SELLADO AL VACÍO.

Nota: Se necesitan dos viales de CINRYZE para cada dosis. Debe reconstituir ambos viales según los pasos 1 a 6.

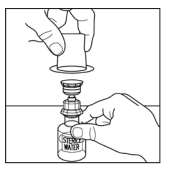
1. Permita que el vial de CINRYZE y el vial de agua estéril para inyección, USP, (el diluyente) alcancen la temperatura ambiente.
2. Quite la tapa al vial de CINRYZE y al vial de agua estéril para inyección, USP, (el diluyente) para descubrir la parte central del tapón de caucho.





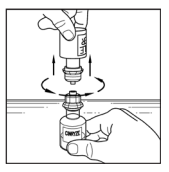
3. Limpie la parte superior de cada vial con un pañito o hisopo con alcohol y déjelo secar. No sople el tapón para que se seque más rápido. Coloque los viales en una superficie plana. Después de haberlo limpiado, no toque el tapón de caucho con la mano ni deje que toque ninguna otra cosa.

4. **Nota: Se debe penetrar el vial de diluyente antes que el vial de CINRYZE para evitar la pérdida del vacío.** Retire la cubierta protectora de la parte superior del envase del dispositivo de transferencia Mix2Vial. No saque el dispositivo del envase. Coloque el vial de agua estéril para inyección, USP, (diluyente) en una superficie plana, presione el extremo azul del dispositivo de transferencia Mix2Vial sobre el vial, haciendo que la púa penetre el tapón de caucho y el dispositivo quede encajado. El dispositivo de transferencia Mix2Vial debe estar completamente vertical antes de penetrar el tapón de caucho. Retire el envase de plástico y deséchelo. Tenga cuidado de no tocar el extremo expuesto del dispositivo.

5. Coloque el vial de CINRYZE en una superficie plana. Voltee el vial de diluyente (que contiene 5 ml de agua estéril para inyección, USP) con el dispositivo de transferencia Mix2Vial acoplado e inserte el extremo transparente del dispositivo en el vial de CINRYZE, presionando hacia abajo hasta que la púa penetre el tapón de caucho y el dispositivo quede encajado. El dispositivo de transferencia Mix2Vial debe estar completamente vertical antes de penetrar el tapón de caucho. El agua estéril para inyección, USP, fluirá automáticamente dentro del vial de CINRYZE, ya que el vacío dentro del vial succionará el agua estéril para inyección, USP, hacia el vial de CINRYZE. **Si esto no sucede, no use el producto.**

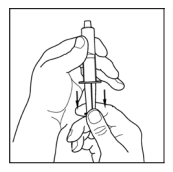

6. Una vez que toda el agua estéril para inyección, USP, se encuentre dentro del vial de CINRYZE, gire suavemente (sin agitar) el vial de CINRYZE hasta que se haya disuelto todo el polvo. Desconecte el vial de agua estéril para inyección, USP, girándolo en sentido antihorario. **No retire el extremo transparente del dispositivo de transferencia Mix2Vial del vial de CINRYZE.**



Observe la solución final antes de usarla para asegurarse de que CINRYZE esté completamente disuelto. La solución debe verse transparente y no mostrar evidencia de turbidez. La solución reconstituida debe ser incolora a levemente azulada. No utilizar si la solución está turbia o descolorida y comunicarse con ViroPharma Medical Information llamando al (866) 331-5637 para obtener instrucciones adicionales.

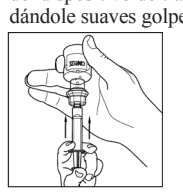
Un vial de CINRYZE reconstituido contiene 5 ml de inhibidor de la C1 esterasa a una concentración de 100 unidades/ml. Use dos viales de CINRYZE para preparar una dosis. Repita los pasos 1 a 6 usando un nuevo dispositivo de transferencia Mix2Vial. **No vuelva a utilizar el dispositivo de transferencia Mix2Vial. CINRYZE debe administrarse dentro de las 3 horas siguientes a la reconstitución.**

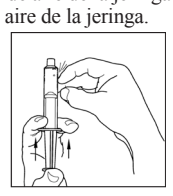
7. Con una jeringa estéril desechable de 10 ml, jale del émbolo hasta que hayan entrado aproximadamente 5 ml de aire en la jeringa. Se recomienda usar una jeringa libre de silicona.



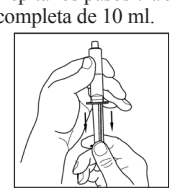
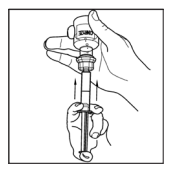
8. Conecte la jeringa al extremo transparente del dispositivo de transferencia Mix2Vial girándola en sentido horario.

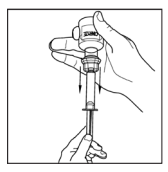
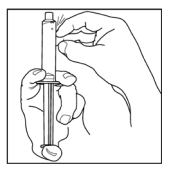
9. Voltee el vial de CINRYZE, inyecte aire en el vial. Extraiga la mayor cantidad posible de CINRYZE disuelto hacia la jeringa. Mientras sostiene el vial boca abajo, desconecte la jeringa del vial girándolo en sentido antihorario y despréndala del dispositivo de transferencia Mix2Vial. Elimine las burbujas de aire de la jeringa dándole suaves golpecitos con el dedo y sacando lentamente el aire de la jeringa.



Repita los pasos 7 a 9 con un segundo vial de CINRYZE para preparar una dosis completa de 10 ml.

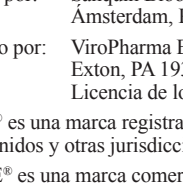



10. Deseche los viales con el dispositivo de transferencia Mix2Vial acoplado. CINRYZE debe administrarse a temperatura ambiente sin demora después de su preparación en la jeringa.

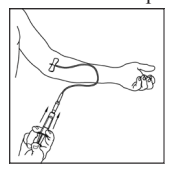
AUTOADMINISTRACIÓN (inyección intravenosa)

Su proveedor del cuidado de la salud le enseñará cómo administrarse CINRYZE correctamente. Es importante que se inyecte CINRYZE directamente en una vena superficial y no en los tejidos que la rodean ni en una arteria. Una vez que haya aprendido a ponerse usted mismo la inyección, podrá seguir las instrucciones de este prospecto.

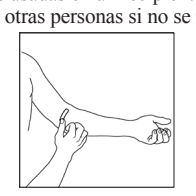
1. Conecte una aguja o equipo de infusión con un adaptador mariposa a la jeringa que contiene la solución de CINRYZE disuelta. Llene el tubo con la solución de CINRYZE empujando suavemente el émbolo de la jeringa. Tenga cuidado de no derramar la solución de CINRYZE. Este proceso hace que el aire que hay en el tubo sea reemplazado por la solución de CINRYZE.
2. Aplíquese un torniquete y prepare el lugar donde se inyectará limpiando bien la piel con un pañito con alcohol.



3. Tal como le haya instruido su proveedor del cuidado de la salud:
   - Inserte la aguja mariposa del tubo del equipo de infusión en la vena.
   - Retire el torniquete.
   - Asegúrese de que la aguja esté dentro de una vena.
   - Inyéctese la solución de CINRYZE lentamente, a lo largo de diez minutos (aproximadamente 1 ml por minuto).



4. Una vez que se haya inyectado CINRYZE, retire el equipo de infusión y deséchelo. Cubra el sitio donde se aplicó la inyección con una curita. La cantidad de medicamento que quede en el equipo de infusión no afectará su tratamiento. Deseche toda la solución que no se haya usado, los viales vacíos y las agujas y jeringas usadas en un recipiente apropiado para desechar residuos que pudieran dañar a otras personas si no se manipulan debidamente.



Es recomendable anotar el número de lote que figura en la etiqueta del vial de CINRYZE cada vez que lo use.

Este prospecto de envase para el paciente ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.

Elaborado por: Sanquin Blood Supply Foundation
Ámsterdam, Países Bajos

Distribuido por: ViroPharma Biologics, Inc.
Exton, PA 19341
Licencia de los EE. UU. número 1833

Mix2Vial® es una marca registrada de Medimop Medical Projects, Ltd. en los Estados Unidos y otras jurisdicciones.

CINRYZE® es una marca comercial de ViroPharma Incorporated o sus subsidiarias.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use CINRYZE® safely and effectively. See full prescribing information for CINRYZE.

CINRYZE (C1 Esterase Inhibitor [Human])
For Intravenous Use, Freeze-Dried Powder for Reconstitution
Initial U.S. Approval: 2008

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

CINRYZE is a C1 esterase inhibitor indicated for routine prophylaxis against angioedema attacks in adolescent and adult patients with Hereditary Angioedema (HAE).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- **Intravenous Use Only**
- **Prior to reconstitution, protect from light.**
- **A silicone-free syringe is recommended.**
- Store at 2 °C - 25 °C (36 °F - 77 °F). Do not freeze.
- To obtain the required dose, reconstitute two CINRYZE vials with two vials Sterile Water for Injection, USP (5 mL each) using aseptic sterile technique.
- Administer at room temperature within 3 hours of reconstitution.

Routine Prophylaxis Dosing

Indication	Dose	Infusion rate
Routine prophylaxis against HAE attacks	1,000 Units Intravenous every 3 or 4 days	1 mL/min (10 min)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

Approximately 500 Units (lyophilized) in an 8 mL vial.

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

Patients who have manifested life-threatening immediate hypersensitivity reactions, including anaphylaxis, to the product (4).

---------- WARNINGS/PRECAUTIONS ----------

- Hypersensitivity reactions may occur. Have epinephrine immediately available for treatment of acute severe hypersensitivity reaction (5.1).
- Serious arterial and venous thromboembolic (TE) events have been reported at the recommended dose of C1 Esterase Inhibitor (Human) products, including CINRYZE, following administration in patients with HAE. Risk factors may include presence of an indwelling venous catheter/access device, prior history of thrombosis, underlying atherosclerosis, use of oral contraceptives, certain androgens, morbid obesity, and immobility. Benefits of CINRYZE for routine prophylaxis of HAE attacks should be weighed against the risks of TE events in patients with underlying risk factors. Monitor patients with known risk factors for TE events during and after CINRYZE administration.
  TE events have been reported following administration of a C1 Esterase Inhibitor (Human) product when used off-label at higher than labeled doses. (5.2).
- CINRYZE is made from human plasma and may contain infectious agents e.g. viruses and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease agent. (5.3)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

The most common adverse reactions observed were headache, nausea, rash and vomiting. (5.1, 6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Shire Medical Information at 1-866-888-0660 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

Pregnancy: No human or animal data. Use only if clearly needed. (8.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised:
August 2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

***Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed**

FULL PRESCRIBING INFORMATION

CINRYZE® (C1 Esterase Inhibitor [Human])
Freeze-Dried Powder for Reconstitution

1 INDICATIONS AND USAGE

CINRYZE is a C1 esterase inhibitor indicated for routine prophylaxis against angioedema attacks in adolescent and adult patients with Hereditary Angioedema (HAE).

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

For Intravenous Use Only.

2.1 Routine prophylaxis against HAE Attacks

- A dose of 1,000 Units CINRYZE can be administered every 3 or 4 days for routine prophylaxis against angioedema attacks in HAE patients.
- CINRYZE is administered at an injection rate of 1 mL per minute.

Table 1 Routine Prophylaxis Dosing

Indication	Dose	Infusion rate
Routine prophylaxis against HAE attacks	1,000 Units Intravenous every 3 or 4 days	1 mL/min (10 min)

2.2 Instructions for Use

The procedures below are provided as general guidelines for the reconstitution and administration of CINRYZE. Use either the Mix2Vial® transfer device or a commercially available double-ended needle.

Always work on a clean surface and wash your hands before performing the following procedures.

Reconstitution, product administration, and handling of the administration set and needles must be done with caution. Percutaneous puncture with a needle contaminated with blood can transmit infectious viruses including HIV (AIDS) and hepatitis. Obtain immediate medical attention if injury occurs. Place needles in a sharps container after single use. Discard all equipment, including any reconstituted CINRYZE in an appropriate container.

2.3 Preparation and Handling

- Protect CINRYZE from light prior to reconstitution.
- **A silicone-free syringe is recommended for reconstitution and administration of CINRYZE**.
- Inspect the reconstituted product for particulate matter prior to administration; do not use if particles are observed or if solution is turbid. The reconstituted solution is colorless to slightly blue.
- Each vial of CINRYZE is for single use only. Promptly use any vial that has been entered and discard partially used vials in accordance with biohazard procedures. CINRYZE contains no preservative.
- Do not mix CINRYZE with other materials.
- Do not use if frozen.
- Do not use after expiration date.

Reconstitution:
Two vials of reconstituted CINRYZE are combined for a single dose. Sterile Water for Injection, USP, is required and not supplied with CINRYZE.

1. Aseptic technique should be used during the reconstitution procedure.
2. Bring the CINRYZE (powder) and Sterile Water for Injection, USP (diluent) (not supplied) to room temperature if refrigerated.

3. Remove caps from the CINRYZE and diluent vials.
4. Cleanse stoppers with an alcohol wipe or swab, and allow them to dry prior to use.
5. Remove protective covering from the top of the Mix2Vial transfer device package. Do not remove the device from the package.
6. **Note: Diluent vial must be accessed prior to the vial of CINRYZE to prevent loss of vacuum.** Place diluent on a flat surface and insert the blue end of the device into the diluent vial, pushing down until the spike penetrates through the center of the diluent vial stopper and the device snaps in place (Figure 1). The Mix2Vial transfer device must be positioned completely vertical prior to penetrating the stopper closure.
7. Remove the plastic package and discard it (Figure 2). Take care not to touch the exposed end of the device.
8. Place vial of CINRYZE on a flat surface. Invert diluent vial containing 5 mL Sterile Water for Injection, USP, and insert the clear end into the CINRYZE vial, pushing down until the spike penetrates the rubber stopper and the device snaps into place. The Mix2Vial transfer device must be positioned completely vertical prior to penetrating the stopper closure. The Sterile Water for Injection, USP will automatically flow into the vial of CINRYZE (Figure 3), because the vacuum in the vial will draw in the diluent. **If there is no vacuum in the vial, do not use the product.**
9. Gently swirl (do not shake) the CINRYZE vial until all powder is dissolved. Be sure that CINRYZE is completely dissolved (Figure 4). Disconnect the Sterile Water for Injection, USP vial by turning it counterclockwise (Figure 5). **Do not remove the clear end of the Mix2Vial transfer device from the vial of CINRYZE.**

One vial of reconstituted CINRYZE contains 5 mL of C1 esterase inhibitor at a concentration of 100 Units/mL. Reconstitute two vials of CINRYZE for one dose. Repeat steps 1 to 9 above using an additional package containing a Mix2Vial transfer device to reconstitute the second of two vials of CINRYZE. **Do not reuse the Mix2Vial transfer device.** CINRYZE must be administered at room temperature within 3 hours after reconstitution.

Figure 1

Figure 2

Figure 3

Figure 4

Figure 5

2.4 Administration

Two vials of reconstituted CINRYZE are combined for a single dose.

1. Use Aseptic Technique.
2. After reconstitution, the solution should be clear with no evidence of turbidity. Reconstituted solution should be colorless to slightly blue. Do not use if solution is turbid or otherwise discolored.
3. Please refer to the illustrations in steps 7 to 9 included within the Patient Information Leaflet. Utilizing a sterile, disposable 10 mL syringe, draw back the plunger to admit 5 mL air into the syringe.

4. Attach the syringe onto the top of the clear end of the Mix2Vial transfer device by turning it clockwise.
5. Invert the vial and inject air into the solution and then slowly withdraw the reconstituted CINRYZE into the syringe.
6. Detach the syringe from the vial by turning it counterclockwise and releasing it from the clear end of the Mix2Vial transfer device.
7. Using the same syringe, repeat steps 3to 6 with a second vial of CINRYZE to make the complete dose. CINRYZE should be administered promptly after preparation in the syringe and should not be used if particles are observed or if the solution is turbid.
8. Attach a suitable needle or infusion set with winged adapter, and inject intravenously. As a guideline, administer 1,000 Units (reconstituted in 10 mL) of CINRYZE by intravenous injection at a rate of 1 mL per minute over 10 minutes. *(see DOSAGE AND ADMINISTRATION [2].)* Please refer to the illustration in step 3 of the self administration section within the Patient Information Leaflet.
9. Dispose of all unused solution, the empty vial(s), and the used needles and syringes in an appropriate container for throwing away waste that might hurt others if not handled properly.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- CINRYZE (Freeze-Dried powder for Reconstitution) is a lyophilized preparation available in a single-use vial that contains 500 Units (U) human C1 esterase inhibitor.
- Each vial must be reconstituted with 5 mL Sterile Water for Injection, USP (diluent) (not supplied).
- Two reconstituted vials must be used to make a single, 1,000 Units, dose.

4 CONTRAINDICATIONS

CINRYZE is contraindicated in patients who have manifested life-threatening immediate hypersensitivity reactions, including anaphylaxis to the product.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Severe hypersensitivity reactions may occur. The signs and symptoms of hypersensitivity reactions may include the appearance of hives, urticaria, tightness of the chest, wheezing, hypotension and/or anaphylaxis experienced during or after injection of CINRYZE.

Consider treatment methods carefully, because hypersensitivity reactions may have symptoms similar to HAE attacks.

In case of hypersensitivity, discontinue CINRYZE infusion and institute appropriate treatment. Have epinephrine immediately available for treatment of acute severe hypersensitivity reaction. *(See Patient Counseling Information [17])*

5.2 Thromboembolic Events

Serious arterial and venous thromboembolic (TE) events have been reported at the recommended dose of C1 Esterase Inhibitor (Human) products, including CINRYZE, following administration in patients with HAE. Risk factors may include presence of an indwelling venous catheter/access device, prior history of thrombosis, underlying atherosclerosis, use of oral contraceptives, certain androgens, morbid obesity, and immobility. Benefits of CINRYZE for routine prophylaxis of HAE attacks should be weighed against the risks of TE events in patients with underlying risk factors. Monitor patients with known risk factors for TE events during and after CINRYZE administration.

TE events have been reported following administration of a C1 Esterase Inhibitor (Human) product when used off-label at higher than labeled doses[2,3]. *(see Section 13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology)*

In an open-label trial further investigating the use of CINRYZE for prevention (n=146) of HAE attacks, 5 serious thromboembolic events (including myocardial infarction, deep vein thrombosis, pulmonary embolism and 2 events of cerebrovascular accident) occurred. Subjects had underlying risk factors for thromboembolic events.

5.3 Transmissible Infectious Agents

Because CINRYZE is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g. viruses, and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent [11]. ALL infections thought by a physician possibly to have been transmitted by CINRYZE should be reported by the physician or other healthcare provider to Shire Medical Information. [1-866-888-0660]. The physician should discuss the risks and benefits of this product with the patient, before prescribing or administering it to the patient. *(See Patient Counseling Information [17])*

6 ADVERSE REACTIONS

The only serious adverse reaction observed in clinical studies of CINRYZE was cerebrovascular accident.

The most common adverse reactions observed were headache, nausea, rash, and vomiting.

Because CINRYZE is a therapeutic protein, there is potential for immunogenicity. Using a validated assay there was no evidence of antibody development following administration of CINRYZE. The detection of antibody formation is highly dependent on the sensitivity and specificity of the assay. Additionally, the observed incidence of anti-C1 Esterase Inhibitor antibody positivity in an assay may be influenced by several factors including assay methodology, sample handling, timing of sample collection, concomitant medications, and underlying disease. For these reasons, comparison of the incidence of antibody development across products cannot be made.

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Routine Prophylaxis

Twenty-four subjects were evaluated in the randomized, placebo-controlled, crossover, routine prophylaxis trial.

There were no serious adverse reactions in the randomized, placebo-controlled, crossover, routine prophylaxis trial.

Adverse reactions in the randomized, placebo-controlled, crossover, routine prophylaxis trial (n=24) that occurred in at least two subjects (≥8%) receiving CINRYZE are given in the following table:

Table 2
Adverse Reactions in the Randomized, Placebo-Controlled, Crossover, Routine Prophylaxis Trial

Adverse Reaction	Number of Adverse Reactions	Number of Subjects (N = 24)
Rash	8	5
Headache	4	4
Pruritus	2	2
Vomiting	2	2

In an open-label follow-on trial, 146 patients received a median of 243.5 days of CINRYZE (maximum = 959 days). The most common adverse reaction observed was headache. No patients were discontinued due to an adverse reaction.

Adverse reactions in the open-label follow-on trial (n=146) that occurred in at least three subjects (≥2%) receiving CINRYZE, are given in the following table:

Table 3 Adverse Reactions in the Open-Label Follow-On Trial

Adverse Reaction	Number (%) of Subjects (N=146) with Adverse Reaction	Number (%) of Infusion Days (N=11,435) with Adverse Reaction
Headache	28 (19)	62 (0.5)
Nausea	26 (18)	29 (0.3)
Rash	15 (10)	30 (0.3)
Vomiting	15 (10)	17 (0.1)
Pyrexia	7 (5)	7 (<0.1)
Catheter Site Pain	4 (3)	5 (<0.1)
Dizziness	3 (2)	4 (<0.1)
Erythema	3 (2)	3 (<0.1)
Pruritus	3 (2)	4 (<0.1)

More than 14,000 doses of CINRYZE have been administered to over 260 different patients in all completed, controlled and open-label clinical studies. All patients who were evaluated were found negative for seroconversion to parvovirus B19, Hepatitis B, Hepatitis C and HIV. (See Section 5.3 Transmissible Infectious Agents)

6.2 Postmarketing Experience

Because postmarketing reporting of adverse reactions is voluntary and from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate the frequency of these reactions or establish a causal relationship to product exposure.

Postmarketing adverse reactions include local infusion site reactions (including inflammation or hematoma at the infusion site) and hypersensitivity.

Postmarketing thromboembolic events have been reported, including catheter-related and deep venous thromboses, transient ischemic attack, and stroke.

7 DRUG INTERACTIONS

No drug interaction studies have been conducted.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C. No animal data are available. No adequate and well-controlled studies were conducted in pregnant women. It is not known whether CINRYZE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. CINRYZE should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

8.2 Labor and Delivery

The safety and effectiveness of CINRYZE administration prior to or during labor and delivery have not been established. Use only if clearly needed.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether CINRYZE is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when CINRYZE is administered to a nursing woman.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of CINRYZE have not been established in neonates, infants, or children. Three of the 24 subjects in the randomized, placebo-controlled, crossover, routine prophylaxis trial, were under the age of 18 years (9, 14, and 16 years of age).

8.5 Geriatric Use

The randomized, placebo-controlled, crossover, routine prophylaxis trial did not include sufficient numbers of subjects 65 years of age and older to determine whether they respond differently from younger subjects.

10 OVERDOSAGE

The maximum dose administered in clinical studies was 4000 Units given over approximately 5 hours (an average dose of 57 Units/kg) and 9000 Units given over a 7 day period. There have been no overdosages of CINRYZE reported during clinical studies.

11 DESCRIPTION

CINRYZE (C1 esterase inhibitor [human]) (Freeze-Dried powder for Reconstitution) is a sterile, stable, lyophilized preparation of C1 esterase inhibitor derived from human plasma. CINRYZE is manufactured from human plasma purified by a combination of filtration and chromatographic procedures. The specific activity of CINRYZE is 4.0 – 9.0 units/mg protein. The purity is ≥ 90% human C1 esterase inhibitor. Following reconstitution with 5 mL of Sterile Water for Injection, USP, each vial contains approximately 500 units of functionally active C1 esterase inhibitor, pH 6.6 - 7.4, and an osmolality between 200 – 400 mosmol/kg. One Unit (U) of CINRYZE corresponds to the mean quantity of C1 esterase inhibitor present in 1 mL of normal fresh plasma.

CINRYZE, when reconstituted with 5 mL of Sterile Water for Injection, USP contains the following excipients: 4.1 mg/mL sodium chloride, 21 mg/mL sucrose, 2.6 mg/mL trisodium citrate, 2.0 mg/mL L-Valine, 1.2 mg/mL L-Alanine, and 4.5 mg/mL L-Threonine.

The following manufacturing steps are designed to reduce the risk of viral transmission:

- Screening donors at U.S. licensed blood collection centers to rule out infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV-1/HIV-2), Hepatitis B Virus, or Hepatitis C Virus.
- Testing plasma pools by in-process NAT for parvovirus B19 via minipool testing and the limit of B19 in the manufacturing pool is set not to exceed 10^4 IU of B19 DNA per mL.
- Use of two independent viral reduction steps in the manufacture of CINRYZE: pasteurization (heat treatment at 60°C for 10 hours in solution with stabilizers) and nanofiltration through two sequential 15 nm filters.

These viral reduction steps, along with a step in the manufacturing process, PEG precipitation, have been validated in a series of *in vitro* experiments for their capacity to inactivate/remove a wide range of viruses of diverse physicochemical characteristics including: Human Immunodeficiency Virus (HIV), Hepatitis A Virus (HAV), and the following model viruses: Bovine Viral Diarrhea Virus (BVDV) as a model virus for HCV, Canine Parvovirus (CPV) as a model virus for Parvovirus B19, Pseudorabies Virus (PRV) as a model virus for large enveloped DNA viruses (e.g. herpes virus). Total mean $\log_{10}$ reductions are shown in Table 4.

Table 4 $\log_{10}$ Virus Reduction Factor for Selected Viruses

Process step	$\log_{10}$ Virus Reduction				
	Enveloped viruses			Non-enveloped viruses	
	HIV	BVDV	PRV	HAV	CPV
PEG precipitation	5.1 ± 0.2	4.5 ± 0.3	6.0 ± 0.3	2.8 ± 0.2	4.2 ± 0.2
Pasteurization	> 6.1 ± 0.2	> 6.7 ± 0.3	> 6.7 ± 0.2	2.8 ± 0.3	0.1 ± 0.3
Nanofiltration	> 5.6 ± 0.2	> 5.5 ± 0.2	> 6.4 ± 0.3	> 4.9 ± 0.2	> 4.5 ± 0.3
Total reduction	> 16.8	> 16.7	> 19.1	> 10.5	> 8.7

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

C1 inhibitor is a normal constituent of human blood and is one of the serine proteinase inhibitors (serpins). The primary function of C1 inhibitor is to regulate the activation of the complement and intrinsic coagulation (contact system) pathway. C1 inhibitor also regulates the fibrinolytic system. Regulation of these systems is performed through the formation of complexes between the proteinases and the inhibitor, resulting in inactivation of both and consumption of the C1 inhibitor.

HAE patients have low levels of endogenous or functional C1 inhibitor. Although the events that induce attacks of angioedema in HAE patients are not well defined, it is thought by some that increased vascular permeability and the clinical manifestation of HAE attacks are primarily mediated through contact system activation. Suppression of contact system activation by C1 inhibitor through the inactivation of plasma kallikrein and factor XIIa is thought to modulate this vascular permeability by preventing the generation of bradykinin[1]. Administration of CINRYZE increases plasma levels of C1 inhibitor activity.

12.2 Pharmacodynamics

In clinical studies, the intravenous administration of CINRYZE demonstrated an increase in plasma levels of C1 inhibitor within approximately one hour or less of administration.

Biological activity of CINRYZE was shown in 35 subjects by the subsequent increase in plasma C4 levels from an average of C4 8.1 mg/mL at baseline to C4 8.6 mg/mL 12 hours after infusion of CINRYZE.

12.3 Pharmacokinetics

A randomized, parallel group, open-label pharmacokinetics (PK) study of CINRYZE was performed in patients with non-symptomatic hereditary angioedema (HAE). The patients received either a single dose of 1,000 Units or 1,000 Units followed by a second 1,000 Units 60 minutes later. The PK results for functional C1 inhibitor are presented the following table:

Table 5
Mean pharmacokinetic parameters of Functional C1 Inhibitor

Parameters	Single Dose	Double Dose
$C_{baseline}$ (units/mL)	0.31 ± 0.20 (n = 12)	0.33 ± 0.20 (n = 12)
C_{max} (units/mL)	0.68 ± 0.08 (n = 12)	0.85 ± 0.12 (n = 13)
T_{max} (hrs)	3.9 ± 7.3 (n = 12)	2.7 ± 1.9 (n = 13)
$AUC_{(0-t)}$ (units*hr/mL)	74.5 ± 30.3 (n = 12)	95.9 ± 19.6 (n = 13)
CL (mL/min)	0.85 ± 1.07 (n = 7)	1.17 ± 0.78 (n = 9)
Half-life (hours)	56 ± 36 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

Numbers in parenthesis are number of subjects evaluated
Single dose = 1,000 Units
Double dose = 1,000 Units followed by a second 1,000 Units 60 minutes later
* One Unit is equal to the mean C1 inhibitor concentration of 1 mL of normal human plasma

The maximum plasma concentrations (C_{max}) and area under the plasma concentration-time curve (AUC) increased from the single to double dose, although the increase was not dose proportional. The mean half-lives of CINRYZE were 56 hours (range 11 to 108 hours) for a single dose and 62 hours (range 16 to 152 hours) for the double dose.

Studies have not been conducted to evaluate the PK of CINRYZE in special patient populations identified by gender, race, age (pediatric or geriatric), or the presence of renal or hepatic impairment.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

No animal studies have been completed to evaluate the effects of CINRYZE on carcinogenesis, mutagenesis, and impairment of fertility.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Acute toxicity of CINRYZE was studied in a combined acute toxicity and 7-day repeat dose/ dose range finding (DRF) study in Sprague Dawley rats. Repeat dose toxicity was studied in a 7-day repeat dose follow up to the acute dose study. The acute and repeated dose toxicity studies were performed with intravenous administration of CINRYZE at dose levels of 1, 7 and 28 times normal dose. No signs of toxicity were observed in the single dose study. In the repeated dose study, no signs of toxicity were observed in the two lower doses. Repeat dosing in the rat resulted in a robust neutralizing antibody response between days 1 and 14. Therefore, toxicity in animals dosed repeatedly is difficult to interpret.

In vitro and *in vivo* animal thrombogenicity studies with CINRYZE showed a potential for clot formation when CINRYZE was administered at doses 14 times the recommended clinical dose (greater than 200U/kg). Thrombotic events have been reported with another C1 esterase inhibitor product when used off-label at high doses.[2] Animal studies have supported a concern about the risk of thrombosis from intravenous administration of C1 esterase inhibitor products.[3] *(see Section 5.2 Thromboembolic events in WARNINGS AND PRECAUTIONS)*.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of CINRYZE prophylaxis therapy to reduce the incidence, severity, and duration of HAE attacks was demonstrated in a single randomized, double blind, placebo controlled multi-center cross-over study of 24 patients. Patients were screened to confirm a diagnosis of HAE and a history of at least two HAE attacks per month. 24 patients (mean age 38.1 years with a range of 9 to 73 years) were randomized to one of two treatment groups: either CINRYZE prophylaxis for 12 weeks followed by 12 weeks of placebo prophylaxis; or randomized to placebo prophylaxis for 12 weeks followed by 12 weeks of CINRYZE prophylaxis. Two subjects dropped out (one in each arm); 22 patients crossed over into period 2 and were included in the efficacy analysis. Patients were given blinded injections (CINRYZE or placebo) every 3 to 4 days, approximately 2 times per week. Patients recorded all angioedema symptoms daily. An attack was defined as the subject-reported indication of swelling at any location following a report of no swelling on the previous day.

The efficacy determination was based on the number of attacks during the 12 week period while receiving CINRYZE as compared to the number of attacks during the placebo treatment period. The effectiveness of C1 esterase inhibitor prophylaxis in reducing the number of HAE attacks was variable among the subjects as shown in table 6:

Table 6
The Randomized, Placebo-Controlled, Crossover, Routine Prophylaxis Trial
Prevention of HAE Attacks Clinical Trial Results by Subject

Subject	Percent Reduction in Attack Frequency
1	100%
2	100%
3	100%
4	100%
5	90%
6	88%
7	84%
8	83%

9	78%
10	76%
11	60%
12	47%
13	43%
14	43%
15	32%
16	31%
17	25%
18	21%
19	10%
20	1%
21	-8%
22	-85%

Table 7 Summary Statistics on Number of HAE Attacks in the Randomized, Placebo-Controlled, Crossover, Routine Prophylaxis Trial

	Statistic	**CINRYZE N=22**	**Placebo N=22**
Number of Attacks	Mean	6.1	12.7
	SD	5.4	4.8
	Median	6	13.5
	Min	0	6
	Max	17	22
GEE Analysis Results			
Effect Assessed		**p-value**	
Treatment Effect		<0.0001	
Sequence Effect		0.3347	
Period Effect		0.3494	

Patients treated with CINRYZE had a 66% reduction in days of swelling ($p<0.0001$), and decreases in the average severity of attacks ($p=0.0006$) and the average duration of attacks ($p=0.0023$), as shown in table 8.

Table 8 The Randomized, Placebo-Controlled, Crossover, Routine Prophylaxis Trial Secondary Efficacy Outcomes

	CINRYZE N=22	**Placebo N=22**	**95% Confidence Interval for Treatment Effect (Placebo minus Cinryze)**
Mean Severity of HAE Attacks (Score from 1 to 3)[1] (SD)	1.3 (0.85)	1.9 (0.36)	0.58** (0.19, 0.97)
Mean Duration of HAE Attacks (Days) (SD)	2.1 (1.13)	3.4 (1.4)	1.23** (0.49, 1.96)

Days of Swelling (SD)	10.1 (10.73)	29.6 (16.9)	19.5** (11.94, 27.06)

[1] 1=mild; 2=moderate; and 3=severe
**p<0.01

15 REFERENCES

1. Davis AE, The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2005; 114:3-9.
2. Arzneimittelkommission der Deutschen Aertzteschaft. Schwerwiegende Thrombenbildung nach Berinert HS. *Dtsch Aerztebl.* 2000; 97:B-864
3. Horstick, G *et al,* 2001. *Circulation* 104:3125-3131

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

- CINRYZE is a lyophilized powder that is supplied in a vacuum-sealed single-use glass vial that contains 500 Units per vial to be reconstituted with 5 mL Sterile Water for Injection, USP (Not supplied). It is packaged for sale, and is stable for the period stated on the vial and carton label when stored at 2°C–25°C (36°F-77°F).
- Do not freeze.
- Store the vial in the original carton to protect it from light.
- Do not use beyond the expiration date on the vial of CINRYZE.
- NDC Number for the Carton and Vial: NDC 42227-081-05.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-approved patient labeling (Information for the Patient).

- **Inform patients to immediately report the following to their physician:**
  - Signs of allergic-type hypersensitivity reactions including hives (itchy white elevated patches), tightness of the chest, wheezing, hypotension and anaphylaxis [5.1]. Advise patients to discontinue use of CINRYZE and contact their physicians if these symptoms occur.
  - Signs of a thromboembolic event including pain and/or swelling of an arm or leg with warmth over the affected area, discoloration of an arm or leg, unexplained shortness of breath, chest pain or discomfort that worsens on deep breathing, unexplained rapid pulse, numbness or weakness on one side of the body.
- Advise patients with known risk factors for thromboembolic events that they may be at increased risk for these events.
- Advise female patients to notify their physician if they become pregnant or intend to become pregnant during their routine prevention with CINRYZE.
- Advise patients to notify their physician if they are breastfeeding or plan to breastfeed.
- Based on their current regimen, advise patients to bring an adequate supply of CINRYZE for routine prevention when traveling.
- Advise patient that, because CINRYZE is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g. viruses, and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) agent [5.3, 11]. The risk of transmitting disease has been reduced, but not eliminated, by carefully selecting blood donors, testing donors for infections, and inactivating or removing most viruses during the manufacturing process.
- Inform patients of the risks and benefits of CINRYZE before prescribing or administering to the patient.

FDA-Approved Patient Labeling

Information for the Patient
CINRYZE® (SIN-rise**)**
(C1 Esterase Inhibitor [Human])

This leaflet summarizes important information about CINRYZE. Please read it carefully before using CINRYZE and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider, and it does not include all of the important information about CINRYZE. If you have any questions after reading this, ask your healthcare provider.

Do not attempt to self-administer unless you have been taught how by your healthcare provider.

What is CINRYZE?

CINRYZE is an injectable medicine that is used to help prevent swelling and/or painful attacks in teenagers and adults with Hereditary Angioedema (HAE). HAE is caused by the decreased functioning of a protein called C1 esterase inhibitor, that is present in your blood and helps control inflammation (swelling) and parts of the immune system. CINRYZE contains C1 esterase inhibitor. Before you can inject CINRYZE into your vein (intravenous injection), you must dissolve the CINRYZE powder using Sterile Water for Injection, USP. You can get supplies, including Sterile Water for Injection, USP from your pharmacist.

Who should not use CINRYZE?

You should not use CINRYZE if you have had life-threatening immediate hypersensitivity reactions, including anaphylaxis to the product.

What should I tell my healthcare provider before using CINRYZE?

Tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you

- have an indwelling catheter/access device in one of your veins.
- have a history of blood clots, heart disease, or stroke.
- are taking birth control pills or androgens.
- are pregnant or planning to become pregnant. It is not known if CINRYZE can harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if CINRYZE passes into your milk and if it can harm your baby.

Tell your healthcare provider and pharmacist about all of the medicines you take, including all prescription and non-prescription medicines such as over-the-counter medicines, supplements, or herbal remedies.

What are the possible side effects of CINRYZE?

Allergic reactions may occur with CINRYZE. Call your healthcare provider or get emergency support services right away if you have any of the following symptoms:

- **wheezing**
- **difficulty breathing**
- **chest tightness**
- **turning blue (look at lips and gums)**
- **fast heartbeat**
- **swelling of the face**
- **faintness**
- **rash**
- **hives**

Serious blood clots may occur with CINRYZE. Call your healthcare provider or get emergency support services right away if you have any of the following symptoms:

- pain and/or swelling of an arm or leg with warmth over the affected area
- discoloration of an arm or leg
- unexplained shortness of breath
- chest pain or discomfort that worsens on deep breathing

- unexplained rapid heart rate
- numbness or weakness on one side of the body

The most common side effects seen with CINRYZE were headache, nausea, rash, and vomiting.

These are not all the possible side effects of CINRYZE.

Tell your healthcare provider about any side effect that bothers you or that does not go away. You can also report side effects to Shire Medical Information at 1-866-888-0660 or the FDA at 1-800-FDA-1088.

You can ask your healthcare provider for information that is written for healthcare providers.

How should I store CINRYZE?

Do not freeze CINRYZE.

Store CINRYZE in a refrigerator or at room temperature between 36° to 77°F (2° to 25°C).

Keep CINRYZE in the original carton to protect it from light.

Do not use CINRYZE after the expiration date on the vial.

What else should I know about CINRYZE?

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed here. Do not use CINRYZE for a condition for which it is not prescribed. Do not share CINRYZE with other people, even if they have the same symptoms that you have.

Because CINRYZE is made from human blood, it may carry a risk of transmitting infectious agents, e.g. viruses, and, theoretically, the Creutzfeldt-Jakob (CJD) agent.

This leaflet summarizes the most important information about CINRYZE. If you would like more information, talk to your healthcare provider. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about CINRYZE that was written for healthcare professionals.

Instructions for Use

Do not attempt to self-administer unless you have been taught how by your healthcare provider.

See the step-by-step instructions for injecting CINRYZE at the end of this leaflet. You should always follow the specific instructions given by your healthcare provider. The steps listed below are general guidelines for using CINRYZE. If you are unsure of the steps, please call your healthcare provider or pharmacist before using.

Call your healthcare provider right away if swelling is not controlled after using CINRYZE.

Your healthcare provider will prescribe the dose that you should take.

Call your healthcare provider if you take too much CINRYZE.

Call your healthcare provider if you miss a dose of CINRYZE.

Talk to your healthcare provider before traveling. You should plan to bring enough CINRYZE for your treatment during this time.

Preparation of CINRYZE

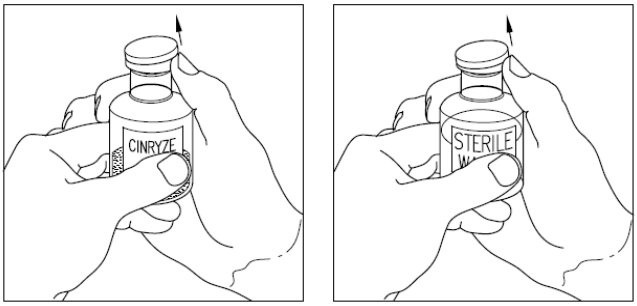
Always wash your hands before doing the following steps. Try to keep everything clean and germ-free while you are reconstituting CINRYZE. Once you open the vials, you should finish preparing CINRYZE as soon as possible. This will help to keep them germ-free.

CINRYZE IS A FREEZE-DRIED POWDER THAT IS SUPPLIED IN A VACUUM-SEALED VIAL.

Note: Two vials of CINRYZE are required for each dose. You should reconstitute both vials according to steps 1 through 6.

1. Let the vial of CINRYZE and the vial of Sterile Water for Injection, USP (diluent) reach room temperature.

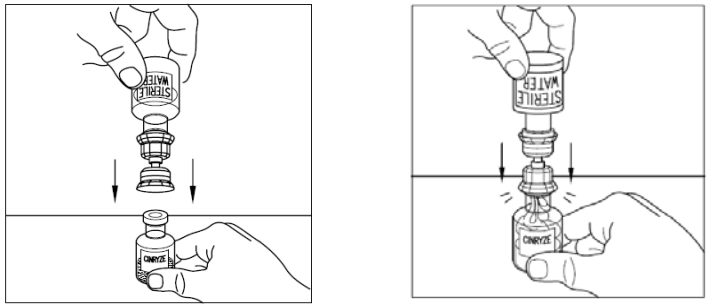
2. Remove the cap from the vial of CINRYZE and Sterile Water for Injection, USP (diluent) vial to show the center part of the rubber stopper.



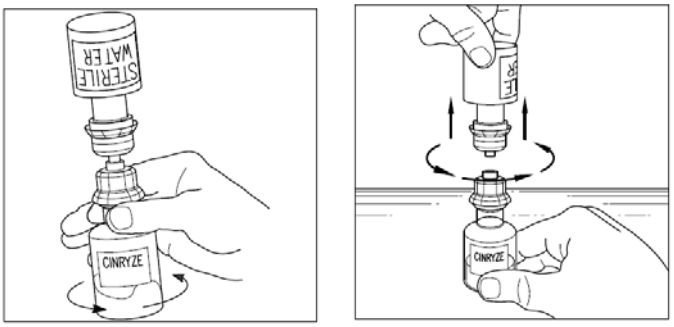
3. Wipe the top of each vial with an alcohol wipe or swab, and allow it to dry. Do not blow on the stopper to dry it faster. Place each vial on a flat surface. After cleaning, do not touch the rubber stopper with your hand or allow it to touch any surface.

4. **Note: Diluent vial must be penetrated before the CINRYZE vial to prevent loss of vacuum.** Remove the protective covering from the top of the Mix2Vial transfer device package. Do not remove the device from the package. Place the Sterile Water for Injection, USP (diluent) vial on a flat surface, and place the blue end of the Mix2Vial transfer device over it, pushing down until the spike penetrates the rubber stopper and the device snaps in place. Mix2Vial transfer device must be positioned completely upright before penetrating the rubber stopper. Remove the plastic package and discard it. Take care not to touch the exposed end of the device.

5. Place the vial of CINRYZE on a flat surface. Turn the diluent vial containing 5 mL Sterile Water for Injection, USP, upside-down and insert the clear end of the Mix2Vial transfer device into the vial of CINRYZE, pushing down until the spike penetrates the rubber stopper and the device snaps in place. The Mix2Vial transfer device must be positioned completely upright before penetrating the rubber stopper. The Sterile Water for Injection, USP, will automatically flow into the vial of CINRYZE because the vacuum in the vial will draw the Sterile Water for Injection, USP, into the vial of CINRYZE. **If this does not happen, do not use the product.**



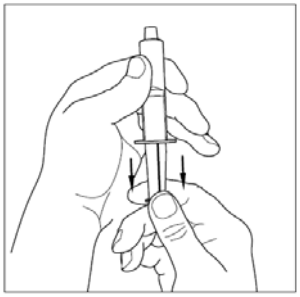
6. Once all the Sterile Water for Injection, USP, is in the CINRYZE vial, gently swirl (do not shake) the vial of CINRYZE until all the powder is dissolved. Disconnect the Sterile Water for Injection, USP vial by turning it counterclockwise. **Do not remove the clear end of the Mix2Vial transfer device from the vial of CINRYZE.**



Look at the final solution before using it to make sure that CINRYZE is completely dissolved. The solution should be clear with no evidence of cloudiness. Reconstituted solution should be colorless to slightly blue. Do not use if solution is cloudy or otherwise discolored and call Shire Medical Information at 1-866-888-0660 for further instructions.

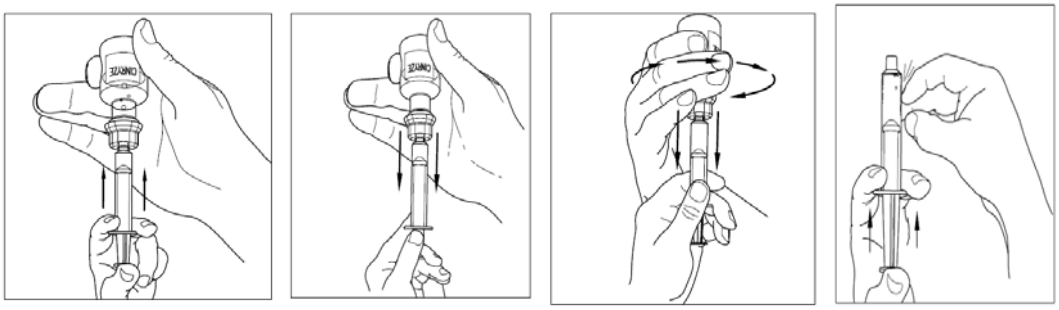
One vial of dissolved CINRYZE contains 5 mL of C1 esterase inhibitor at a concentration of 100 Units/mL. Prepare two vials of CINRYZE for one dose. Repeat steps 1-6 using a new Mix2Vial transfer device. **Do not reuse the Mix2Vial transfer device. CINRYZE should be administered within 3 hours of reconstitution.**

7. Utilizing a sterile, disposable 10mL syringe, draw back the plunger to allow approximately 5mL of air into the syringe. Use of a silicone-free syringe is recommended.

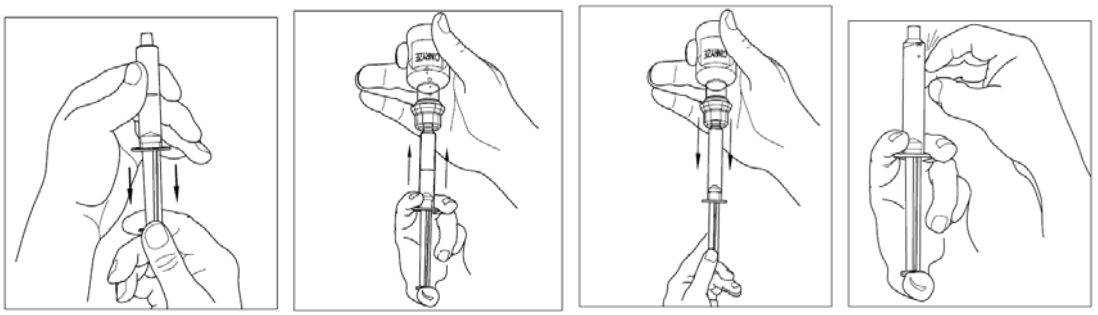


8. Attach the syringe onto the clear end of the Mix2Vial transfer device by turning it clockwise.

9. Turn the vial of CINRYZE upside down, inject air into the vial. Slowly pull as much dissolved CINRYZE as possible into the syringe. While holding the vial upside down, detach the syringe from the vial by turning it counterclockwise and releasing it from the Mix2Vial transfer device. Remove any air bubbles by gently tapping the syringe with your finger and slowly pushing the air out of the syringe.



Repeat steps 7-9 above with a second vial of CINRYZE to make one complete dose of 10 mL.



10. Dispose of the vials with the Mix2Vial transfer device attached to them.

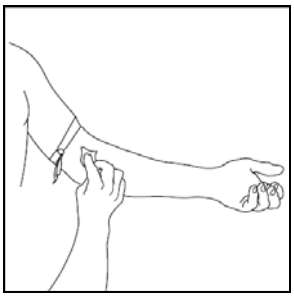
CINRYZE should be administered at room temperature promptly after preparation in the syringe.

SELF ADMINISTRATION (Intravenous Injection)

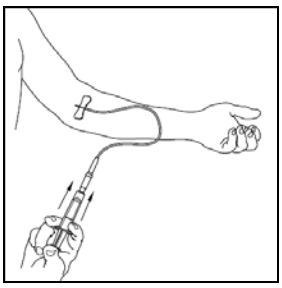
Your healthcare provider will teach you how to safely administer CINRYZE. It is important that CINRYZE is injected directly into a superficial vein and not injected into surrounding tissues and not injected into an artery. Once you learn how to self-administer, you can follow the instructions in this insert.

1. Attach a needle or infusion set with a winged adapter to the syringe containing the dissolved CINRYZE solution. Fill the tubing with dissolved CINRYZE by gently pushing the plunger of the syringe. Be careful not to spill the dissolved CINRYZE. This process replaces the air in the tubing with dissolved CINRYZE.

2. Apply a tourniquet and prepare the injection site by wiping the skin well with an alcohol swab.

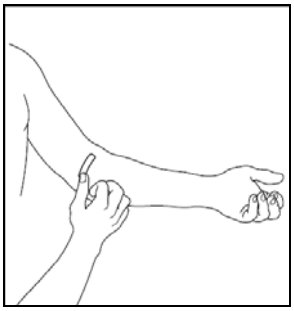


3. As instructed by your healthcare provider:
    - Insert the butterfly needle of the infusion set tubing into your vein.
    - Remove the tourniquet.
    - Make sure that the needle is in a vein.
    - Inject the dissolved CINRYZE product slowly over ten minutes (approximately 1mL/min).



4. After infusing CINRYZE, remove the infusion set and discard. Cover infusion site with an adhesive bandage. The amount of drug product left in the infusion set will not affect your treatment. Dispose of all

unused solution, the empty vials, and the used needles and syringe in an appropriate container used for throwing away waste that might hurt others if not handled properly.



It is a good idea to record the lot number from the CINRYZE vial label every time you use CINRYZE.

This Patient Package Insert has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured by: Sanquin Blood Supply Foundation
Amsterdam, The Netherlands

Distributed by: ViroPharma Biologics, Inc.
Lexington, MA 02421-2101
U.S. License Number 1833

Mix2Vial® is a registered trademark of Medimop Medical Projects, Ltd. in the United States and other jurisdictions.

CINRYZE® is a trademark of Shire ViroPharma Incorporated or its subsidiaries.