MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

HAEGARDA™

Inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)

Poudre et diluant pour solution pour injection

Pour administration sous-cutanée

2000 UI/flacon à reconstituer avec 4 mL de diluant

3000 UI/flacon à reconstituer avec 6 mL de diluant

CSL Behring Canada Inc.

55, rue Metcalfe, bureau 1460

Ottawa (Ontario)

K1P 6L5

Date de révision : le 12 avril 2019 **Date d'approbation :** le 13 août 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 226788

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT 3
DESCRIPTION 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 4
CONTRE-INDICATIONS 4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 4
EFFETS INDÉSIRABLES 6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 8
SURDOSAGE 12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ 14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 16
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 16
ESSAIS CLINIQUES[5] 17
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE 19
MICROBIOLOGIE 19
TOXICOLOGIE 19
RÉFÉRENCES 20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS 21

HAEGARDA™

Inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain) PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Renseignements sommaires sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Sous-cutanée (s.-c.)	Poudre lyophilisée pour reconstitution et injection; 2000 UI[1]/flacon, 3000 UI/flacon	Glycine, chlorure de sodium, citrate de sodium *Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section* ***FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT****.*

DESCRIPTION

HAEGARDA (inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)) est un concentré d'inhibiteur de la C1-estérase (C1-INH) dérivé du plasma humain, purifié, pasteurisé, nanofiltré et lyophilisé à reconstituer en vue d'une administration par voie sous-cutanée (s.-c.). HAEGARDA est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain.

Le processus de fabrication d'HAEGARDA inclut plusieurs étapes pour réduire le risque de transmission virale. Le processus d'inactivation des virus et de réduction de leurs capacités se décline en trois étapes :

- Pasteurisation en solution aqueuse à 60 °C pendant 10 heures
- Chromatographie d'interactions hydrophobes
- Filtration de virus (également appelée nanofiltration) à travers deux filtres, de 20 et de 15 nm, en série.

(*Voir la section* ***Inactivation des virus*** *pour obtenir plus de détails.*)

[1] La puissance de C1-INH est exprimée en unités internationales (UI), liées aux normes actuelles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les produits C1-INH.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

HAEGARDA (inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)) est indiqué pour la prévention de routine des crises d'angiœdème héréditaire (AOH) chez les patients adolescents et adultes.

Gériatrie :

Des études cliniques ont été menées chez les patients ≤ 72 ans. (*Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, sous-section Populations particulières*).

Pédiatrie :

Aucune étude clinique n'a été menée chez les enfants < 12 ans (*Voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, sous-section Populations particulières*).

CONTRE-INDICATIONS

HAEGARDA (inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)) est contre-indiqué chez les personnes qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité potentiellement mortelles, y compris l'anaphylaxie, à des préparations de C1-INH ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du récipient.

Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

HAEGARDA ne devrait pas être utilisé pour traiter une crise d'AOH aiguë. En cas de crise aiguë d'AOH, il faut instaurer un traitement personnalisé.

Si des réactions allergiques graves surviennent, il faut cesser immédiatement l'administration d'HAEGARDA (c. à d. interrompre la perfusion) et instaurer immédiatement des traitements médicaux appropriés.

Événements thromboemboliques (ETE)

Des cas de thrombose sont survenus à la suite de tentatives de traitement par des doses élevées de C1-INH par voie intraveineuse (i.v.) dans le cadre d'un traitement prophylactique ou pour un syndrome de fuite capillaire avant, pendant ou après une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (indication et posologie non homologuées). Aux doses recommandées pour administration par voie s.-c., la présence d'une relation de cause à effet entre les ETE et l'utilisation de concentré de C1-INH n'a pu être établie.

Innocuité virale

Les mesures standard visant à prévenir les infections découlant de l'utilisation de produits médicamenteux préparés à partir de plasma ou de sang humain comprennent la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques à l'infection dans les dons individuels et les pools de plasma, ainsi que l'inclusion d'étapes de fabrication destinées à l'inactivation et à l'élimination efficaces des virus. Malgré cela, lorsque des produits médicamenteux préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être entièrement exclue. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus et, en théorie, l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Cela s'applique également à des virus inconnus ou émergents et d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme étant efficaces contre les virus à enveloppe tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) et contre les virus sans enveloppe que sont le VHA et le parvovirus B19.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être généralement envisagée chez les patients recevant de façon régulière ou réitérée des produits dérivés du plasma humain.

Il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot de chaque administration d'HAEGARDA afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

Toute infection qu'un médecin soupçonne d'avoir été possiblement transmise par ce produit doit être signalée par le médecin ou un autre professionnel de la santé à CSL Behring au numéro 1-613-783-1892. Le médecin doit discuter des risques et des avantages de ce produit avec le patient.

Populations particulières

Femmes enceintes

Il n'existe qu'une quantité limitée de données laissant entendre que le risque n'est pas accru chez les femmes enceintes qui utilisent des produits inhibiteurs de la C1 à usage général. L'inhibiteur de la C1 est une composante physiologique du plasma humain. HAEGARDA n'a fait l'objet d'aucune étude de toxicité reproductive ou développementale chez les animaux. On ne s'attend à aucun effet indésirable sur la fertilité ou le développement avant et après la naissance chez l'humain. Il ne faut administrer HAEGARDA à une femme enceinte qu'en cas d'absolue nécessité.

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si l'inhibiteur de la C1 est présent dans le lait maternel. HAEGARDA ne doit être donné aux mères qui allaitent que si le besoin est clairement indiqué.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'efficacité et l'innocuité d'HAEGARDA ont été évaluées auprès d'un sous-groupe de six patients pédiatriques âgés de 12 à moins de 17 ans dans le cadre d'un essai croisé avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo portant sur la prophylaxie de routine. Les résultats de l'analyse de sous-groupes par tranches d'âges sont conformes à l'ensemble des résultats de l'étude (voir la section Essais cliniques).

Gériatrie

L'efficacité et l'innocuité d'HAEGARDA ont été évaluées auprès d'un sous-groupe de sept patients gériatriques âgés de 65 à 72 ans dans le cadre d'un essai croisé avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo portant sur la prophylaxie de routine. Les résultats de l'analyse de sous-groupes par tranches d'âges sont conformes à l'ensemble des résultats de l'étude (voir la section Essais cliniques).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables médicamenteux

Les effets indésirables survenant chez plus de 4 % des sujets traités par HAEGARDA étaient les suivants : réaction au point d'injection, hypersensibilité, rhinopharyngite et étourdissements.

Effets indésirables médicamenteux survenus au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux qui sont observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Des 90 sujets répartis aléatoirement dans le cadre de l'étude croisée à double insu et contrôlée par placebo (*voir la section Essais cliniques*), 86 sujets ont reçu au moins une dose d'HAEGARDA et 86 sujets ont reçu au moins une dose de placebo (Tableau 2). Au total, 5081 injections d'HAEGARDA et de placebo ont été effectuées sur une période de 3 à 19 semaines (médiane de 16,6 semaines pour HAEGARDA; médiane de 16,3 semaines pour le placebo).

Tableau 2 : Effets indésirables chez > 4 % des sujets traités par HAEGARDA

Classification pardiscipline médicalede MedDRA	**Effet indésirable**	**HAEGARDA**			**Placebo (N = 86)**
		60 UI/kg (N = 43)	**40 UI/kg (N = 43)**	**Ensemble des patients*** **(N = 86)**	
		n (%)	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au point d'injection†	15 (34,9)	12 (27,9)	27 (31,4)	21 (24,4)
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité‡	3 (7,0)	2 (4,7)	5 (5,8)	1 (1,2)
Infections et infestations	Rhinopharyngite	8 (18,6)	1 (2,3)	9 (10,5)	6 (7,0)
Affections du système nerveux	Étourdissements	0 (0,0)	4 (9,3)	4 (4,7)	1 (1,2)

N : nombre de sujets recevant le médicament; n : nombre de sujets présentant ≥ 1 événement.
* Comprend les sujets qui ont été traités par HAEGARDA à 40 ou à 60 UI/kg.
† Comprend les termes préférentiels de MedDRA : ecchymose au point d'injection, froideur au point d'injection, écoulement au point d'injection, rougeur au point d'injection, hématome au point d'injection, saignement au point d'injection, induration au point d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, réaction au point d'injection, cicatrice au point d'injection, enflure au point d'injection, urticaire au point d'injection, chaleur au point d'injection.
‡ Comprend les termes préférentiels de MedDRA : hypersensibilité, prurit, éruption cutanée et urticaire.

Parmi les réactions au point d'injection survenant après le traitement par HAEGARDA, 95,0 % étaient d'intensité légère et 82,5 % se sont résolues moins d'une journée après leur apparition.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

HAEGARDA n'a fait l'objet d'aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement de la posologie

La posologie recommandée pour HAEGARDA est de 60 UI/kg de poids corporel deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours), administrée après la reconstitution par injection sous-cutanée à un débit toléré par le patient. HAEGARDA est administré par voie sous-cutanée dans la région abdominale ou aux autres sites d'injection sous-cutanée.

La dose maximale tolérée administrée chez les patients lors des études cliniques était de 10 000 UI, ce qui correspond à un volume de 20 mL, injecté deux fois par semaine par voie sous-cutanée.

Administration

HAEGARDA est destiné à une auto-administration par injection sous-cutanée seulement. Le patient ou l'aidant doit être formé sur la manière d'administrer HAEGARDA au besoin.

Consignes générales

- La solution reconstituée d'HAEGARDA doit être incolore et claire à légèrement opalescente.
- Après filtration et prélèvement (voir ci-dessous), le produit reconstitué doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant l'administration. Ne pas utiliser de solutions qui contiennent des particules en suspension ou sous forme de dépôts.
- La reconstitution et le prélèvement doivent être effectués en utilisant des techniques aseptiques.
- En absence d'études de compatibilité, il ne faut pas mélanger HAEGARDA avec d'autres produits médicamenteux ou diluants.
- Tous les produits médicamenteux non utilisés ainsi que les déchets devraient être éliminés conformément aux exigences locales.
- Le site de perfusion suggéré pour l'injection d'HAEGARDA est la région abdominale. Toutefois, d'autres régions pour injection sous-cutanée peuvent être utilisées. Lors des essais cliniques, HAEGARDA a été injecté à un site unique. Les sites d'injection subséquents ont été utilisés en rotation.

- Il faut administrer la préparation reconstituée par injection par voie sous-cutanée à un débit toléré par le patient.
- Si le produit reconstitué n'est pas administré immédiatement, l'entreposage ne doit pas dépasser 8 heures à la température ambiante. Le produit reconstitué doit être entreposé uniquement dans le flacon.

Reconstitution

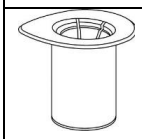
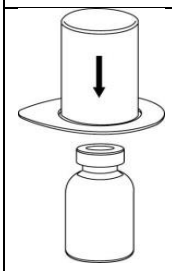
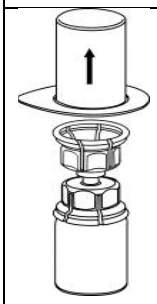
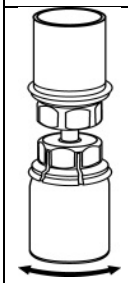
Suivre les étapes ci-dessous et utiliser une technique aseptique pour reconstituer et administrer HAEGARDA :

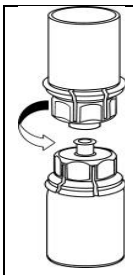
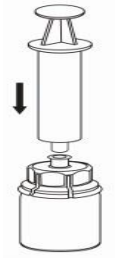
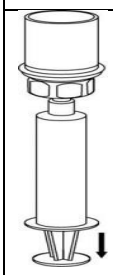
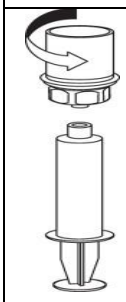
Utiliser le dispositif de transfert Mix2Vial® doté d'un filtre, la seringue et, soit l'ensemble de perfusion par voie sous-cutanée soit l'aiguille hypodermique fournis avec HAEGARDA (voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

HAEGARDA 2000 UI doit être reconstitué avec les 4 mL d'Eau stérile pour préparation injectable fournis (diluant).

HAEGARDA 3000 UI doit être reconstitué avec les 6 mL d'Eau stérile pour préparation injectable fournis (diluant).

Étape 1 : Assemblage des fournitures • Flacons d'HAEGARDA et de diluant (**S'assurer qu'HAEGARDA et le diluant sont à la température ambiante)** • Dispositif Mix2Vial® • Ensemble de perfusion par voie sous-cutanée ou aiguille hypodermique • Seringue stérile • Tampons d'alcool ou de désinfectant
Étape 2 : Nettoyage de la surface • Nettoyez soigneusement la table ou une autre surface plane au moyen de tampons d'alcool ou de désinfectant.
Étape 3 : Lavage des mains • Bien se laver et se sécher les mains.

Reconstitution :	
Étape 4 : Nettoyage des bouchons Retirez les capuchons des deux flacons (HAEGARDA et diluant). Nettoyez la surface des bouchons de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher.	
	**Étape 5 :** Ouvrez l'emballage du dispositif Mix2Vial® en retirant le couvercle. Ne retirez pas le dispositif Mix2Vial® de l'emballage transparent!
	**Étape 6 :** Placez le flacon contenant le diluant sur une surface plane et propre et tenez-le fermement. Prenez le dispositif Mix2Vial® dans l'emballage transparent et poussez la pointe de l'extrémité de l'adaptateur bleu vers le bas et à travers le bouchon du flacon contenant le diluant.
	**Étape 7 :** Retirez délicatement l'emballage transparent du dispositifMix2Vial® en tenant le rebord et en tirant verticalement vers le haut. Assurez-vous de ne retirer que l'emballage et non le dispositif Mix2Vial®.
	Étape 8 : Posez le flacon d'HAEGARDA sur une surface plane et stable. Inversez le flacon contenant le diluant connecté au dispositifMix2Vial® et poussez la pointe de l'extrémité de l'adaptateur transparent vers le bas et à travers le bouchon du flacon contenant HAEGARDA. Le diluant coulera automatiquement dans le flacon contenant HAEGARDA.
	**Étape 9 :** Avec le flacon de diluant et d'HAEGARDA toujours connectés au dispositifde transfert Mix2Vial®, faites tournoyer doucement le flacon d'HAEGARDA pour vous assurer que la poudre est complètement dissoute. Ne pas agiter le flacon.

	**Étape 10 :** Saisissez le côté du flacon contenant HAEGARDA du dispositifMix2Vial® avec une main et saisissez le côté du flacon contenant le diluant avec l'autre main puis dévissez doucement le dispositif dans le sens contraire des aiguilles d'une montre de manière à obtenir deux parties. Jetez le flacon contenant le diluant encore connecté à l'adaptateur Mix2Vial® bleu.
	**Étape 11 :** Aspirez de l'air dans une seringue stérile vide. Avec le flacon d'HAEGARDA en position verticale, connectez la seringue au raccord Luer Lock du dispositif Mix2Vial® en vissant dans le sens des aiguilles d'une montre. Injectez de l'air dans le flacon d'HAEGARDA.
	**Étape 12 :** Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, retournez le système à l'envers et aspirez la solution dans la seringue en tirant doucement sur le piston.
	**Étape 13 :** Maintenant que la solution a été transférée dans la seringue, tenez fermement le corps de la seringue (en gardant le piston de la seringue enfoncé) et déconnectez l'adaptateur Mix2Vial® transparent de la seringue en dévissant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. La solution reconstituée doit être incolore, claire et ne contenir aucune particule visible. Ne pas utiliser si vous décelez des particules ou un changement de couleur.

Administration :

Étape 14 : Préparez le point d'injection

- Sélectionnez une région de l'abdomen (ventre; Figure 1), ou une autre région pour injection sous-cutanée, où procéder à l'injection telle que discutée avec un professionnel de la santé.
- Utilisez un autre endroit que lors de l'injection précédente.
- Les nouveaux points d'injection doivent se situer à au moins 5 centimètres (2 pouces) de l'endroit où l'injection a été effectuée précédemment.
- Ne procédez jamais à une injection à des endroits associés à des démangeaisons, de l'enflure, de la douleur ou une rougeur.
- Évitez de procéder à des injections dans des cicatrices ou des

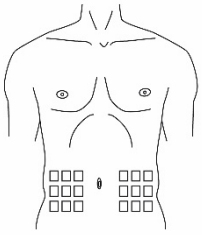


Figure 1

vergetures.

- Nettoyez la peau au point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher (Figure 2).

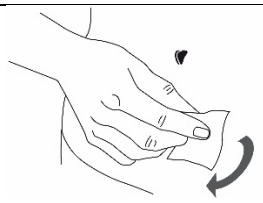


Figure 2

Étape 15 : Injection dans la région abdominale ou une autre région pour injection sous-cutanée

Tel qu'indiqué par un professionnel de la santé:

- Connectez une aiguille hypodermique ou un ensemble de perfusion par voie sous-cutanée. Amorcez l'aiguille ou la tubulure, au besoin, selon les directives d'un professionnel de la santé.

Injection à l'aide de l'aiguille hypodermique:

- Insérez l'aiguille dans le pli cutané (Figure 3).

Injection à l'aide de l'ensemble de perfusion par voie sous-cutanée:

- Insérez l'aiguille dans le pli cutané (Figure 4).

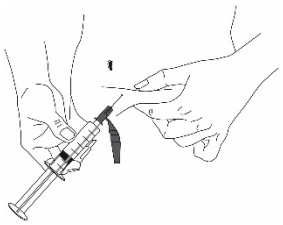


Figure 3

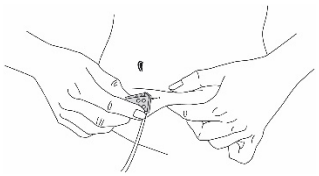


Figure 4

Étape 16 : Rangement

- Après avoir injecté toute la quantité d'HAEGARDA, retirez l'aiguille.
- Tous les produits médicamenteux non utilisés ainsi que les déchets devraient être éliminés conformément aux exigences locales.

Étape 17 : Consignez le traitement

Consignez le numéro de lot inscrit sur l'étiquette du flacon d'HAEGARDA dans le journal ou le registre de traitement du patient avec la date et l'heure de la perfusion chaque fois qu'HAEGARDA est utilisé**.**

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région. Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Des doses qui correspondent à jusqu'à 117 UI/kg par voie s.-c. ont été administrées deux fois par semaine dans le cadre d'une étude clinique portant sur une dose fixe et elles ont été bien tolérées.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

C1-INH est un constituant normal du plasma humain et appartient à la famille des inhibiteurs de la sérine protéase (serpines), qui comprend également l'antithrombine III, l'inhibiteur de l'alpha1-protéase, l'alpha2-antiplasmine et le cofacteur II de l'héparine. Comme avec d'autres inhibiteurs de ce groupe, C1-INH a un potentiel d'inhibition considérable sur plusieurs systèmes en cascade importants du corps humain, dont le système du complément, le système de la fibrinolyse et le système de la coagulation. La régulation de ces systèmes est assurée par la formation de complexes entre la protéinase et l'inhibiteur, résultant dans l'inactivation de ces derniers et la consommation de C1-INH.

L'inhibiteur de la C1 estérase, qui est habituellement activée lors du processus inflammatoire, désactive son substrat par la formation de liaisons covalentes sur le site du réactif. C1-INH est le seul inhibiteur connu des sous-composants C1r et C1s du composant complément 1 (C1), du facteur XIIa de la coagulation et de la kallicréine plasmatique. De plus, C1-INH est l'inhibiteur principal du facteur XIa de la coagulation de la cascade intrinsèque de la coagulation.

Les patients atteints d'AOH présentent des taux de C1-INH endogène ou fonctionnel bas ou nuls. Malgré le fait que les événements qui provoquent les crises d'angiœdème chez les patients atteints d'AOH ne sont pas bien définis, il a été postulé que l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la manifestation clinique des crises d'AOH pourraient être principalement médiées via l'activation du système contact. On croit que la suppression de l'activation du système contact par C1-INH via l'inactivation de la kallicréine plasmatique et le facteur XIIa modulerait cette perméabilité vasculaire par la prévention de la formation de bradykinine[1]. L'administration d'HAEGARDA aux patients présentant une déficience en C1-INH remplace les protéines manquantes ou déficientes chez les patients atteints d'AOH[2].

Pharmacodynamie

Chez les patients non traités, les taux insuffisants de C1-INH fonctionnel mènent à une augmentation de l'activation de C1, qui entraîne une diminution des taux du composant 4 du complément (C4). L'administration d'HAEGARDA entraîne une augmentation des taux plasmatiques de C1-INH de manière proportionnelle à la dose et en conséquence l'augmentation des concentrations plasmatiques de C4. Après l'administration par voie sous-cutanée d'HAEGARDA à 60 UI/kg, les concentrations de C4 se situaient à l'intérieur des limites de la normale (de 16 à 38 mg/dl).

Pharmacocinétique[3,4,5]

Les caractéristiques pharmacocinétiques de C1-INH ont surtout été décrites à l'aide de méthodes pharmacocinétiques sur des populations à partir de données regroupées issues de trois essais cliniques menés auprès de sujets en bonne santé et de sujets atteints d'AOH.

Après l'administration de C1-INH par voie sous-cutanée deux fois par semaine, le produit est absorbé lentement, avec un temps écoulé avant l'atteinte des concentrations maximales (t_{max}) médiane (IC à 95 %) d'environ 59 heures (23 à 134 heures). D'après la demi-vie plasmatique apparente médiane (IC à 95 %) de 69 heures [2,9 jours] (24 à 250 heures [1 à 10,4 jours]), on s'attend à ce que pour C1-INH, l'état d'équilibre soit atteint dans les 3 semaines. On s'attend à obtenir un état d'équilibre fonctionnel minimal moyen (IC à 95 %) pour C1-INH de 48 % (25,1 à 102 %) après une administration d'HAEGARDA par voie sous-cutanée à 60 UI/kg. Après une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité relative (F) moyenne (IC à 95 %) de C1-INH était d'environ 43 % (35,2 à 50,2 %).

Dans la population, la clairance et le volume de distribution apparent moyen (IC à 95 %) de C1-INH ont été estimés à environ 83 mL/h (72,7 à 94,2 mL/h) et 4,33 l (3,5 L à 5,15 L), respectivement. Il a été observé que la clairance de C1-INH était directement proportionnelle au poids corporel total. À l'état d'équilibre, il a été observé que la pharmacocinétique de C1-INH par voie s.-c. était indépendante de la dose pour les doses se situant entre 20 et 80 UI/kg chez les patients atteints d'AOH.

La pharmacocinétique de C1-INH n'a fait l'objet d'aucune étude dans des populations spécifiques de patients stratifiées selon le sexe, la race, l'âge ou la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique. Il a été observé que l'analyse sur des populations, avec évaluation de l'âge (de 12 à 72 ans), n'influence pas la pharmacocinétique de C1-INH.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

La durée de conservation d'HAEGARDA (inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)) est de 36 mois. S'il est entreposé au réfrigérateur ou à la température ambiante (entre +2 °C et +30 °C), HAEGARDA est stable jusqu'à la date d'expiration indiquée sur l'étiquette de l'emballage et du flacon.
Garder HAEGARDA dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.
Après reconstitution, la stabilité physicochimique s'est avérée être de 48 heures à la température ambiante (maximum de +30 °C). D'un point de vue microbiologique, comme HAEGARDA ne contient aucun agent de conservation, il faut utiliser immédiatement le produit une fois reconstitué. S'il n'est pas administré immédiatement, l'entreposage ne doit pas dépasser 8 heures à la température ambiante. Le produit reconstitué doit être entreposé uniquement dans le **flacon**.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

HAEGARDA (inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)) est offert sous forme de poudre lyophilisée dans les deux formats suivants :

- 2000 UI; contenant 2000 UI de C1-INH par flacon pour injection accompagnés de 4 mL d'Eau stérile pour préparation injectable pour la reconstitution. Après reconstitution, la concentration est de 500 UI/mL.
- 3000 UI; contenant 3000 UI de C1-INH par flacon pour injection accompagnés de 6 mL d'Eau stérile pour préparation injectable pour la reconstitution. Après reconstitution, la concentration est de 500 UI/mL.

La puissance de C1-INH est exprimée en unités internationales (UI), liées aux normes actuelles de l'OMS pour les produits C1-INH.

Chaque flacon d'HAEGARDA reconstitué contient 500 UI/mL de C1-INH, 65 mg de protéines totales, 10 mg de glycine, 8,5 mg de chlorure de sodium et 2,5 mg de citrate de sodium.

Excipients avec des effets connus :

- Jusqu'à 486 mg de sodium (environ 21 mmol) par 100 mL de solution.

L'emballage du produit comprend :

- 1 flacon de poudre HAEGARDA
- 1 flacon de diluant (eau stérile pour préparation injectable)
- 1 dispositif de transfert Mix2Vial® pour reconstitution
- 1 boîte intérieure

La boîte intérieure contient :

- 1 seringue (10 mL) pour prélever le liquide
- 1 ensemble de perfusion par voie sous-cutanée
- 1 aiguille hypodermique

Les composants utilisés pour le conditionnement d'HAEGARDA ne contiennent pas de latex.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Inhibiteur de la C1 estérase humaine

Nom chimique : s.o.

Formule moléculaire et masse moléculaire : 105 kDa

Formule développée : C1-INH est une glycoprotéine monocaténaire soluble contenant 478 résidus d'acides aminés organisés en trois feuillets bêta et huit ou neuf hélices alpha. La masse moléculaire apparente de cette molécule fortement glycosylée est de 105 kilodaltons (kDa), dont les chaînes de glucides contiennent au moins 26 % à 35 % de son poids.

Propriétés physicochimiques : Solution incolore, claire, légèrement opalescente.

Caractéristiques du produit

HAEGARDA (inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)) est un concentré de C1-INH dérivé du plasma humain, purifié, pasteurisé, nanofiltré et lyophilisé blanc à reconstituer en vue d'une administration par voie s.-c. Chaque flacon d'HAEGARDA reconstitué contient 500 UI/mL de C1-INH, 65 mg de protéines totales, 10 mg de glycine, 8,5 mg de chlorure de sodium et 2,5 mg de citrate de sodium.

Inactivation des virus

Tout le plasma employé pour la fabrication de C1-INH est obtenu de donneurs américains et est soumis à des tests sérologiques de détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et d'anticorps dirigés contre les VIH-1 et 2 ainsi que le VHC. De plus, le plasma est soumis à un test des acides nucléiques (TAN) du VHB, du VHC, du VIH-1 et du VHA, et il ne présente pas de réaction (résultat négatif). Le plasma est également soumis à un TAN du parvovirus humain B19. Seul le plasma ayant satisfait au test de dépistage des virus est utilisé à des fins de production, et la limite de parvovirus B19 dans le pool de fractionnement n'est pas supérieure à 10^4 UI d'ADN de parvovirus B19 par mL.

Le processus de fabrication d'HAEGARDA inclut plusieurs étapes pour réduire le risque de transmission virale. Le processus d'inactivation des virus et de réduction de leurs capacités se décline en trois étapes :

- Pasteurisation en solution aqueuse à 60 °C pendant 10 heures
- Chromatographie d'interactions hydrophobes

- Filtration de virus (également appelée nanofiltration) à travers deux filtres, de 20 et de 15 nm, en série.

ESSAIS CLINIQUES[5]

Une étude croisée multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo a permis de montrer l'efficacité et l'innocuité d'HAEGARDA dans la prophylaxie de routine en vue de prévenir les crises d'AOH. Cette étude a été menée auprès de 90 sujets adultes et adolescents atteints d'AOH symptomatique de types I ou II. L'âge médian (écart) des sujets était de 40 (12 à 72) ans; 60 sujets étaient de sexe féminin et 30 sujets de sexe masculin. Les sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir HAEGARDA à 60 ou à 40 UI/kg au cours d'une période de traitement de 16 semaines et le placebo au cours de l'autre période de traitement de 16 semaines. Les patients se sont administrés HAEGARDA ou le placebo par voie sous-cutanée deux fois par semaine. L'efficacité a été évaluée pendant les 14 dernières semaines de chaque période de traitement.

L'administration d'HAEGARDA à 60 ou à 40 UI/kg par voie sous-cutanée deux fois par semaine a permis de réduire le nombre de crises d'AOH normalisé par unité de temps (la fréquence des crises) par rapport au placebo (Tableau 3). La dose de 60 UI/kg entraînait une réduction de la fréquence moyenne des crises à 0,52/mois par rapport à 4,03/mois avec le placebo ($p < 0,001$). La dose de 40 UI/kg entraînait une réduction de la fréquence moyenne des crises à 1,19/mois par rapport à 3,61/mois avec le placebo ($p < 0,001$).

Tableau 3 : Nombre de crises d'AOH normalisé par unité de temps (nombre/mois) (population en ITT)

	HAEGARDA à 60 UI/kg Séquences de traitement (n = 45)		**HAEGARDA à 40 UI/kg Séquences de traitement (n = 45)**	
	HAEGARDA	**Placebo**	**HAEGARDA**	**Placebo**
n	43	42	43	44
Moyenne (écart-type)	0,53 (0,771)	4,02 (2,308)	1,22 (2,310)	3,61 (2,088)
Min. à Max.	0,0 à 3,1	0,6 à 11,3	0,0 à 12,5	0,0 à 8,9
Médiane	0,29	3,75	0,29	3,81
Moyenne des MC (erreur type)*	0,52 (0,261)	4,03 (0,263)	1,19 (0,327)	3,61 (0,327)
IC à 95 % pour la moyenne des MC*	(0,00 à 1,04)	(3,51 à 4,55)	(0,54 à 1,85)	(2,96 à 4,26)
Différence entre les traitements (entre les sujets)	**HAEGARDA à 60 UI/kg – Placebo**		**HAEGARDA à 40 UI/kg – Placebo**	
Moyenne des MC* (IC à 95 %)	-3,51 (-4,21 à -2,81)		-2,42 (-3,38 à -1,46)	
valeur p*	< 0,001		< 0,001	

IC : intervalle de confiance; AOH : angiœdème héréditaire; ITT : intention de traiter; N : nombre de sujets;
n : nombre de sujets dont les données étaient évaluables; MC : moindres carrés
* D'après un modèle mixte.

La médiane (25e à 75e percentile) du pourcentage de réduction du nombre de crises d'AOH normalisé par unité de temps par rapport au placebo était de 95,1 % (79,0 à 100,0) avec HAEGARDA à 60 UI/kg et de 88,6 % (69,6 à 100,0) avec HAEGARDA à 40 UI/kg chez les sujets dont les données étaient évaluables pour les deux périodes de traitement.

Le pourcentage de sujets réagissant favorablement à HAEGARDA (IC à 95 %) avec une diminution ≥ 50 % du nombre de crises d'AOH normalisé par unité de temps par rapport au placebo était de 82,9 % (73,4 % à 89,5 %). Le pourcentage de sujets ayant réagi favorablement au traitement était de 90 % avec la dose de 60 UI/kg et de 76,2 % avec la dose de 40 UI/kg.

Les pourcentages de sujets (IC à 95 %) présentant des diminutions ≥ 70 % et ≥ 90 % du nombre de crises d'AOH normalisés par unité de temps avec HAEGARDA par rapport au placebo étaient de 74,4 % (64,0 % à 82,6 %) et de 50,0 % (39,4 % à 60,6 %), respectivement. Les pourcentages de sujets avec des réductions ≥ 70 % et ≥ 90 % étaient de 82,5 % et 57,5 %, respectivement, avec la dose de 60 UI/kg et de 66,7 % et 42,9 %, respectivement, avec la dose de 40 UI/kg. Le pourcentage de sujets qui ont présenté ≥ 1 crise d'AOH par période de 4 semaines avec le placebo et < 1 crise d'AOH par période de 4 semaines avec HAEGARDA était de 71,1 % avec la dose de 60 UI/kg et de 53,3 % avec la dose de 40 UI/kg.

Le pourcentage de patients qui n'ont présenté aucune crise était de 40,0 % avec la dose de 60 UI/kg et de 37,8 % avec la dose de 40 UI/kg et la fréquence médiane des crises d'AOH était de 0,29/mois avec les deux doses. La fréquence maximale des crises d'AOH était de 3,1/mois avec la dose de 60 UI/kg et de 12,5/mois avec la dose de 40 UI/kg.

HAEGARDA a permis de réduire le nombre d'utilisations de médicaments de secours normalisé par unité de temps (la fréquence de l'utilisation de médicaments de secours) par rapport au placebo. La dose de 60 UI/kg a permis de réduire la fréquence moyenne de l'utilisation de médicaments de secours à 0,32/mois par rapport à 3,89/mois avec le placebo. La dose de 40 UI/kg a permis de réduire la fréquence moyenne de l'utilisation de médicaments de secours à 1,13/mois par rapport à 5,55/mois avec le placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Les études non cliniques des types suivants ne révèlent la présence d'aucun danger particulier chez l'humain : études pharmacologiques conventionnelles sur l'innocuité, toxicité de doses uniques ou réitérées et tolérabilité locale.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Les études non cliniques des types suivants ne révèlent la présence d'aucun danger particulier chez l'humain : études pharmacologiques conventionnelles sur l'innocuité, toxicité de doses uniques ou réitérées et tolérabilité locale.

Lors d'une étude de tolérabilité locale réalisée chez des lapins, aucun effet indésirable n'a été signalé suite à une seule administration par voie sous-cutanée de C1-INH à des doses allant jusqu'à approximativement 670 UI/kg. Par conséquent, une concentration sans effet nocif observé (CSENO) de 670 UI/kg a été obtenue pour une seule administration par voie sous-cutanée.

Les tests de thrombogénicité in vivo chez le lapin révèlent qu'aucun risque prothrombotique n'est associé à l'administration par voie i.v. de C1-INH jusqu'à la dose de 800 UI/kg.

Cancérogenèse, mutagenèse, effets sur la fertilité

Aucune étude complète chez les animaux n'a été effectuée en vue d'évaluer les effets de C1-INH sur la cancérogenèse, la mutagenèse et la fertilité.

RÉFÉRENCES

1. Davis AE, The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol.* 2005;114:3-9.
2. Nuijens JH, Eerenberg-Belmer AJM, Huijbregts CCM et al. Proteolytic inactivation of plasma C1 inhibitor in sepsis. *J Clin Invest*. 1989;84:443-450.
3. Étude 1001 : Étude croisée avec répartition aléatoire et à double insu menée dans un centre unique en vue d'évaluer l'innocuité, la biodisponibilité et la pharmacocinétique de deux présentations d'inhibiteur de la C1-estérase administrées par voie intraveineuse
4. Étude 2001 : Étude croisée ouverte d'établissement de la dose menée auprès de sujets atteints d'angiœdème héréditaire en vue d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'innocuité de l'administration par voie sous-cutanée d'un inhibiteur de la C1-estérase plasmatique humaine.
5. Étude 3001 : Étude croisée avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo menée en vue d'évaluer l'efficacité et l'innocuité cliniques de l'administration par voie sous-cutanée d'un inhibiteur de la C1-estérase dérivé du plasma humain dans le traitement prophylactique de l'angiœdème héréditaire.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS
LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

HAEGARDA™
Inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre HAEGARDA et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'HAEGARDA.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi utilise-t-on HAEGARDA?

HAEGARDA est un médicament injectable utilisé pour prévenir les crises d'enflure ou de douleurs chez les adultes et les adolescents atteints d'angiœdème héréditaire (AOH). Il ne faut pas utiliser HAEGARDA pour traiter une crise aiguë d'AOH. En cas de crise aiguë, consultez un médecin.

Comment HAEGARDA agit-il?

L'AOH est causé par le mauvais fonctionnement ou le manque d'une protéine appelée C1 qui est présente dans le sang et qui contribue à garder la maîtrise de l'inflammation (enflure) et de certaines parties du système immunitaire. HAEGARDA contient l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH), une protéine qui aide à garder la maîtrise de la C1.

Quels sont les ingrédients d'HAEGARDA?

Ingrédient médicinal :

- Inhibiteur de la C1 estérase (humain)

Ingrédients non médicinaux :

- Glycine
- Chlorure de sodium
- Citrate de sodium

Sous quelles formes se présente HAEGARDA?

HAEGARDA est offert sous forme de poudre blanche lyophilisée dans les deux formats suivants :

- 2000 UI; contenant 2000 UI de C1-INH par flacon pour injection accompagnés de 4 mL de diluant (eau stérile pour préparation injectable) pour la reconstitution. Après reconstitution, la concentration est de 500 UI/mL.
- 3000 UI; contenant 3000 UI de C1-INH par flacon pour injection accompagnés de 6 mL de diluant (eau stérile pour préparation injectable) pour la reconstitution. Après reconstitution, la concentration est de 500 UI/mL.

L'emballage du produit comprend :

- 1 flacon de poudre HAEGARDA
- 1 flacon de diluant (eau stérile pour préparation injectable)
- 1 dispositif de transfert Mix2Vial® pour reconstitution
- 1 boîte intérieure

La boîte intérieure contient :

- 1 seringue (10 mL) pour prélever le liquide
- 1 ensemble de perfusion par voie sous-cutanée
- 1 aiguille hypodermique

Les composants utilisés pour le conditionnement d'HAEGARDA ne contiennent pas de latex.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

N'utilisez pas HAEGARDA dans les cas suivants :

Si vous avez présenté des réactions d'hypersensibilité immédiate au produit menaçant le pronostic vital, y compris l'anaphylaxie.

Pour aider à éviter les effets secondaires et vous assurer d'une utilisation adéquate, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre HAEGARDA. Parlez de l'ensemble de vos préoccupations, états ou problèmes de santé, y compris les suivants :

- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne connaît pas l'effet que pourrait avoir HAEGARDA sur votre enfant à naître.
- Vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si HAEGARDA passe dans le lait maternel ni s'il pourrait affecter votre bébé.
- Vous présentez des antécédents de problèmes de coagulation. La formation de caillots sanguins chez des patients ayant reçu HAEGARDA a été signalée. Des doses très élevées de C1-INH pourraient accroître le risque de formation de caillots sanguins. Dites-le à votre professionnel de la santé si vous présentez un des antécédents suivants : maladie cardiaque ou des vaisseaux sanguins, accident vasculaire cérébral (AVC), caillots sanguins, sang épais, cathéter ou dispositif d'accès à demeure dans une veine ou position immobile pendant un certain temps. Ces facteurs pourraient accroître vos risques de formation de caillots sanguins après avoir utilisé

HAEGARDA. De plus, informez votre professionnel de la santé des médicaments que vous utilisez, car certains médicaments, comme les contraceptifs oraux ou certains androgènes, pourraient accroître vos risques de formation de caillots sanguins.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce que vous prenez.

Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus et, en théorie, l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).

Des vaccinations appropriées (l'hépatite A et B) devraient être généralement considérées pour les sujets en réception régulière/répétée des produits fabriqués à partir de plasma humain.

INTÉRACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec HAEGARDA :

HAEGARDA n'a fait l'objet d'aucune étude en bonne et due forme portant sur les interactions médicamenteuses. À ce jour, aucune interaction pertinente n'est connue.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La posologie recommandée habituellement est de 60 UI/kg de poids corporel deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours) administrée après la reconstitution par injection sous-cutanée à un débit toléré par le patient. HAEGARDA est administré par voie sous-cutanée dans la région abdominale ou aux autres sites d'injection sous-cutanée.

La dose maximale tolérée administrée chez les patients lors des études cliniques était de 10 000 UI, ce qui correspond à un volume de 20 mL, injecté deux fois par semaine par voie sous-cutanée.

Surdosage :

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Si vous croyez avoir pris trop d'HAEGARDA, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

Prenez immédiatement votre prochaine dose puis continuez à intervalles réguliers selon les recommandations de votre professionnel de la santé. En cas d'oubli, ne doublez pas la dose.

Traitement à domicile/auto-administration :

Vous devez préparer la dose d'HAEGARDA prescrite en vue de son auto-administration comme vous l'a montré le professionnel de la santé.

- **Ne tentez pas d'auto-administration sans que votre professionnel de la santé vous ait d'abord enseigné comment y procéder.**
- Voir les directives étape par étape suivantes décrivant la **reconstitution** et l'**administration** d'HAEGARDA**.** Les étapes énumérées ci-dessous sont des directives générales sur l'utilisation d'HAEGARDA. Si vous avez un doute sur les étapes à suivre, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Le professionnel de la santé vous prescrira la dose que vous devez vous administrer, qui est fondée sur votre poids corporel.
- Discutez avec votre professionnel de la santé avant un déplacement, afin de vous assurer que vous possédez une quantité suffisante d'HAEGARDA**.**
- Utilisez une nouvelle aiguille pour chaque injection d'HAEGARDA.

Reconstitution et administration :

HAEGARDA est destiné à une auto-administration par injection sous-cutanée seulement. Le patient ou l'aidant doit être formé sur la manière d'administrer HAEGARDA au besoin.

Consignes générales :

- La solution reconstituée d'HAEGARDA doit être incolore et claire à légèrement opalescente.
- Après filtration et prélèvement (voir ci-dessous), le produit reconstitué doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant l'administration. Ne pas utiliser de solutions qui contiennent des particules en suspension ou sous forme de dépôts.
- La reconstitution et le prélèvement doivent être effectués en utilisant des techniques aseptiques.
- En absence d'études de compatibilité, il ne faut pas mélanger HAEGARDA avec d'autres produits médicamenteux ou diluants.
- Tous les produits médicamenteux non utilisés ainsi que les déchets devraient être éliminés conformément aux exigences locales.
- Le site de perfusion suggéré pour l'injection d'HAEGARDA est la région abdominale. Toutefois, d'autres régions pour injection sous-cutanée peuvent être utilisées. Lors des essais cliniques, HAEGARDA a été injecté à un site unique. Les sites d'injection subséquents ont été utilisés en rotation.
- Il faut administrer la préparation reconstituée par injection par voie sous-cutanée à un débit toléré par le patient.

- Si le produit reconstitué n'est pas administré immédiatement, l'entreposage ne doit pas dépasser 8 heures à la température ambiante. Le produit reconstitué doit être entreposé uniquement dans le flacon.

Suivre les étapes ci-dessous et utiliser une technique aseptique pour reconstituer et administrer HAEGARDA :

Utiliser le dispositif de transfert Mix2Vial® doté d'un filtre , la seringue et, soit l'ensemble de perfusion par voie sous-cutanée soit l'aiguille hypodermique fournis avec HAEGARDA (voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).

HAEGARDA 2000 UI doit être reconstitué avec les 4 mL d'Eau stérile pour préparation injectable fournis (diluant).

HAEGARDA 3000 UI doit être reconstitué avec les 6 mL d'Eau stérile pour préparation injectable fournis (diluant).

Étape 1 : Assemblage des fournitures

- Flacons d'HAEGARDA et de diluant
  (**S'assurer qu'HAEGARDA et le diluant sont à la température ambiante)**
- Dispositif Mix2Vial®
- Ensemble de perfusion par voie sous-cutanée ou aiguille hypodermique
- Seringue stérile
- Tampons d'alcool ou de désinfectant
- Contenant pour les objets tranchants ou pointus, présentant un danger de nature biologique
- Journal / registre de traitement
- Gants (si recommandés par votre professionnel de la santé)

Étape 2 : Nettoyage de la surface

- Nettoyez soigneusement la table ou une autre surface plane au moyen de tampons d'alcool ou de désinfectant.

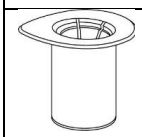
Étape 3 : Lavage des mains

- Bien se laver et se sécher les mains.
- Si vous avez été avisé de porter des gants lorsque vous préparez vos perfusions, mettez-les.

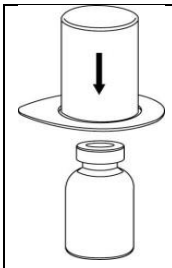
Reconstitution :

Étape 4 : Nettoyage des bouchons

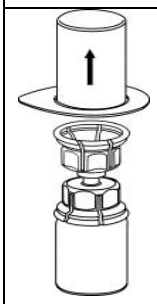
Retirez les capuchons des deux flacons (HAEGARDA et diluant). Nettoyez la surface des bouchons de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher.



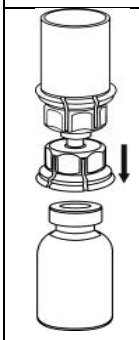
Étape 5 : Ouvrez l'emballage du dispositif Mix2Vial® en retirant le couvercle. Ne retirez pas le dispositif Mix2Vial® de l'emballage transparent!



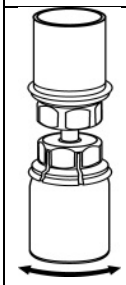
Étape 6 : Placez le flacon contenant le diluant sur une surface plane et propre et tenez-le fermement. Prenez le dispositif Mix2Vial® dans l'emballage transparent et poussez la pointe de l'extrémité de l'adaptateur bleu vers le bas et à travers le bouchon du flacon contenant le diluant.



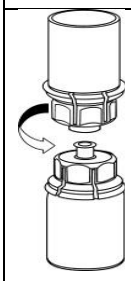
Étape 7 : Retirez délicatement l'emballage transparent du dispositif Mix2Vial® en tenant le rebord et en tirant verticalement vers le haut. Assurez-vous de ne retirer que l'emballage et non le dispositif Mix2Vial®.



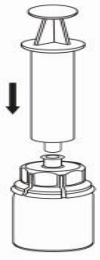
Étape 8 : Posez le flacon d'HAEGARDA sur une surface plane et stable. Inversez le flacon contenant le diluant connecté au dispositif Mix2Vial® et poussez la pointe de l'extrémité de l'adaptateur transparent vers le bas et à travers le bouchon du flacon contenant HAEGARDA. Le diluant coulera automatiquement dans le flacon contenant HAEGARDA.



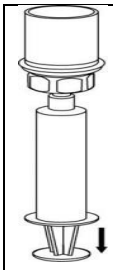
Étape 9 : Avec le flacon de diluant et d'HAEGARDA toujours connectés au dispositif de transfert Mix2Vial®, faites tournoyer doucement le flacon d'HAEGARDA pour vous assurer que la poudre est complètement dissoute. Ne pas agiter le flacon.



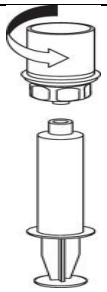
Étape 10 : Saisissez le côté du flacon contenant HAEGARDA du dispositif Mix2Vial® avec une main et saisissez le côté du flacon contenant le diluant avec l'autre main puis dévissez doucement le dispositif dans le sens contraire des aiguilles d'une montre de manière à obtenir deux parties. Jetez le flacon contenant le diluant encore connecté à l'adaptateur Mix2Vial® bleu.



Étape 11 : Aspirez de l'air dans une seringue stérile vide. Avec le flacon d'HAEGARDA en position verticale, connectez la seringue au raccord Luer Lock du dispositif Mix2Vial® en vissant dans le sens des aiguilles d'une montre. Injectez de l'air dans le flacon d'HAEGARDA.



Étape 12 : Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, retournez le système à l'envers et aspirez la solution dans la seringue en tirant doucement sur le piston.



Étape 13 : Maintenant que la solution a été transférée dans la seringue, tenez fermement le corps de la seringue (en gardant le piston de la seringue enfoncé) et déconnectez l'adaptateur Mix2Vial® transparent de la seringue en dévissant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. La solution reconstituée doit être incolore, claire et ne contenir aucune particule visible. Ne pas utiliser si vous décelez des particules ou un changement de couleur.

Administration :

Étape 14 : Préparez le point d'injection

- Sélectionnez une région de l'abdomen (ventre; Figure 1), ou une autre région pour injection sous-cutanée, où procéder à l'injection telle que discutée avec un professionnel de la santé .
- Utilisez un autre endroit que lors de l'injection précédente : vous devez effectuer une rotation des endroits où vous procédez aux injections.
- Les nouveaux points d'injection doivent se situer à au moins 5 centimètres (2 pouces) de l'endroit où vous avez procédé à l'injection précédemment.
- Ne procédez jamais à une injection à des endroits associés à des démangeaisons, de l'enflure, de la douleur ou une rougeur.
- Évitez de procéder à des injections dans des cicatrices ou des vergetures.
- Nettoyez la peau au point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher (Figure 2).

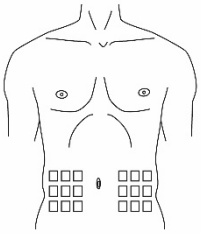


Figure 1

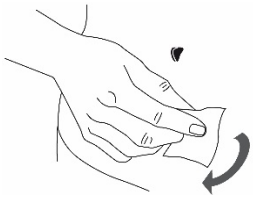


Figure 2

Étape 15 : Injection dans la région abdominale ou une autre région pour injection sous-cutanée

Tel qu'indiqué par votre professionnel de la santé:

- Connectez une aiguille hypodermique ou un ensemble de perfusion par voie sous-cutanée. Amorcez l'aiguille ou la tubulure, au besoin, selon les directives de votre professionnel de la santé.

Injection à l'aide de l'aiguille hypodermique:

- Insérez l'aiguille dans le pli cutané (Figure 3).

Injection à l'aide de l'ensemble de perfusion:

- Insérez l'aiguille dans le pli cutané (Figure 4).

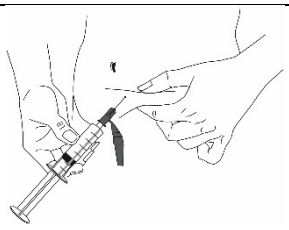


Figure 3

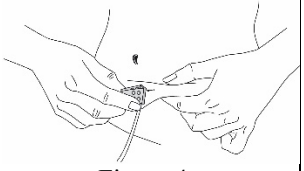


Figure 4

Étape 16 : Rangement

- Après avoir injecté toute la quantité d'HAEGARDA, retirez l'aiguille.
- Tous les produits médicamenteux non utilisés ainsi que les déchets devraient être éliminés conformément aux exigences locales.

Étape 17 : Consignez le traitement

Consignez le numéro de lot inscrit sur l'étiquette du flacon d'HAEGARDA dans votre journal ou registre de traitement avec la date et l'heure de la perfusion chaque fois que vous utilisez HAEGARDA**.**

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Garder l'HAEGARDA non reconstitué dans son emballage original pour le protéger de la lumière jusqu'à son utilisation. La durée de conservation d'HAEGARDA est de 36 mois. S'il est entreposé au réfrigérateur ou à la température ambiante (entre +2 °C et +30 °C), HAEGARDA est stable jusqu'à la date d'expiration indiquée sur son étiquette. Ne pas congeler.

Entreposage après reconstitution : Administrer dans les 8 heures qui suivent la reconstitution. Ne pas congeler la solution reconstituée. Le produit reconstitué doit être entreposé uniquement dans le flacon.

Conservez ce produit hors de la vue et de la portée des enfants.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à HAEGARDA?

En prenant HAEGARDA, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé. *Consultez également la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.*

HAEGARDA pourrait causer des réactions allergiques. Communiquez sans délai avec votre professionnel de la santé si vous présentez un des symptômes suivants après l'utilisation d'HAEGARDA :

- respiration sifflante
- difficulté à respirer
- serrement dans la poitrine
- bleuissement (au niveau des lèvres et des gencives)
- rythme cardiaque rapide
- enflure du visage
- éruption cutanée ou urticaire

Parmi les signes de caillots sanguins, on compte les suivants :

- douleur ou enflure dans un bras ou une jambe avec chaleur en regard de la région affectée
- décoloration d'un bras ou d'une jambe
- essoufflement de manière inexpliquée
- douleur ou malaise dans la poitrine qui s'intensifie avec l'inspiration profonde
- pouls rapide de manière inexpliquée
- engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps

Les effets secondaires les plus courants d'HAEGARDA sont les suivants : réactions au point d'injection (douleur, rougeur, enflure), hypersensibilité (démangeaisons et éruption cutanée), rhinopharyngite (nez qui coule ou obstrué, éternuements, larmoiements) et étourdissements.

Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, dites-le à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

Trois façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet;
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345;Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
    Santé Canada
    Indice de l'adresse : 1908C
    Ottawa (Ontario)
    K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada, Inc., tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante :

AdverseReporting@CSLBehring.com

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez obtenir de plus amples renseignements sur HAEGARDA :

Communiquez avec votre professionnel de la santé.

Lisez la monographie de produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les renseignements destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir sur le site Web de Santé Canada; le site du fabricant, http://www.cslbehring.ca/CF/composant le 1-866-773-7721.

Le présent dépliant a été rédigé par CSL Behring Canada, Inc.

Date d'approbation : la 13 août 2019