

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

CINRYZE^{MD*}

inhibiteur de C1 estérase (humain)

Poudre pour solution en flacon de 500 UI à reconstituer avec 5 mL de diluant, pour injection intraveineuse

Code ATC : B06AC01

Inhibiteurs du complément



ViroPharma Biologics, LLC
300 Shire Way
Lexington, MA 02421 É.-U.

Date d'approbation initiale :
19 octobre 2012

Distribué par :

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date de révision :
22 février 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 241331

*CINRYZE^{MD} et le logo CINRYZE^{MD} sont des marques de commerce déposées de ViroPharma Biologics LLC. Takeda^{MC} et le logo de Takeda^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Toutes les rubriques – Conversion au modèle de juin 2019; décembre 2020

TABLEAU DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Considérations posologiques	4
3.2 Dose recommandée et modification posologique	4
3.3 Administration	5
3.4 Reconstitution	5
4 SURDOSAGE	7
5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE	7
6 DESCRIPTION	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques	10
8.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.1 Aperçu	12
9.2 Interactions médicament-médicaments	12
9.3 Interactions médicament-aliments	13
9.4 Interactions médicament-plantes médicinales	13
9.5 Interactions médicament-tests de laboratoire	13
10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1 Mode d'action	13

10.2	Pharmacodynamie	13
10.3	Pharmacocinétique	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	16
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	16
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		17
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	17
14	ESSAIS CLINIQUES	18
14.1	Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	18
14.2	Résultats de l'étude	19
15	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	24
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CINRYZE^{MD} (inhibiteur de C1 estérase [humain]) est indiqué pour :

- La prévention de routine des crises d'angio-œdème chez les adultes et les adolescents souffrant d'angio-œdème héréditaire (AOH).

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de CINRYZE chez l'enfant n'ont pas été établies. Au total, 46 patients ayant reçu CINRYZE au cours des essais cliniques étaient âgés de moins de 18 ans (3 d'entre eux âgés de moins de 6 ans, 17, entre 6 et 11 ans et 26, entre 12 et 17 ans).

1.2 Personnes âgées

Aucune étude particulière n'a été effectuée.

2 CONTRE-INDICATIONS

CINRYZE est contre-indiqué chez les patients qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité immédiate au produit menaçant le pronostic vital, y compris l'anaphylaxie, ou qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section « Formes posologiques, concentration, composition et emballage ».

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Considérations posologiques

CINRYZE peut être administré par un professionnel de la santé ou un aidant, ou le patient lui-même peut se l'auto-administrer. La décision de recourir au traitement à domicile pour un patient relève d'un professionnel de la santé, qui doit veiller à ce que l'aidant ou le patient reçoive une formation appropriée avant l'administration de CINRYZE.

Le patient ne doit pas tenter de s'auto-injecter CINRYZE sans avoir été formé par un professionnel de la santé.

3.2 Dose recommandée et modification posologique

Prévention systématique des crises d'angio-œdème

- 1000 UI de CINRYZE tous les 3 ou 4 jours dans la prévention systématique des crises d'angio-œdème.

Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster l'intervalle entre deux administrations en fonction de la réponse du patient. La nécessité de poursuivre une prophylaxie régulière par CINRYZE doit être réévaluée régulièrement.

L'innocuité et l'efficacité de CINRYZE chez l'enfant n'ont pas été établies (voir les rubriques ESSAIS CLINIQUES, Enfants et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

3.3 Administration

Reconstitution et administration de CINRYZE

Administrer par voie intraveineuse seulement.

Le produit reconstitué doit être administré par injection intraveineuse à un débit de 1 mL par minute.

Préparation et manipulation

CINRYZE est destiné à être administré par voie intraveineuse après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection.

Chaque emballage contient :

Deux flacons de poudre et deux flacons de diluant.

La reconstitution, l'administration du produit et la manipulation des aiguilles doivent être réalisées avec précaution. Il est recommandé d'utiliser une seringue sans silicone pour la reconstitution et l'administration de CINRYZE.

Utiliser soit un dispositif de transfert avec filtre soit une aiguille à deux pointes offerte sur le marché (voir la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE).

3.4 Reconstitution

Tableau – Reconstitution

Taille du flacon	Volume de diluant à être ajouté au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
8 mL	5 mL d'eau stérile pour injection	Après reconstitution, un flacon contient 500 UI d'inhibiteur de C1 (humain) dans 5 mL	5 mL d'inhibiteur de C1 correspondant à une concentration de 100 UI/mL

Le contenu de chaque flacon de produit doit être reconstitué avec 5 mL d'eau stérile pour injection.

Il faut utiliser deux flacons de CINRYZE reconstitué pour préparer UNE dose (1000 UI).

1. Amener le flacon de poudre et le flacon de diluant à la température ambiante avant la reconstitution (15 – 25 °C).
2. Se laver les mains avant d'effectuer les manœuvres qui suivent.

3. Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de la procédure de reconstitution.
4. Retirer les capuchons en plastique des flacons de poudre et de diluant.
5. Nettoyer la surface des bouchons avec un tampon d'alcool et les laisser sécher avant utilisation.
6. Retirer le film protecteur sur le dessus de l'emballage du dispositif de transfert. Ne pas sortir le dispositif de son emballage afin de préserver la stérilité.
7. Remarque : Le dispositif de transfert doit être fixé au flacon de diluant avant d'être fixé au flacon de poudre, de façon que le vide existant dans le flacon de poudre ne soit pas perdu. Placer le flacon de diluant sur une surface plane et insérer l'extrémité bleue du dispositif de transfert dans le flacon de diluant, en enfonçant jusqu'à ce que le perforateur transperce le centre du bouchon du flacon de diluant et que le dispositif s'enclenche. Le dispositif de transfert doit être en position verticale avant de transpercer le bouchon.
8. Retirer l'emballage plastique du dispositif de transfert et le jeter. Veiller à ne pas retirer par mégarde le dispositif de transfert et à ne pas toucher son extrémité exposée.
9. Placer le flacon de poudre sur une surface plane. Retourner le dispositif de transfert et le flacon de diluant contenant l'eau stérile pour injection et insérer l'extrémité transparente du dispositif de transfert dans le flacon de poudre, en enfonçant jusqu'à ce que le perforateur transperce le bouchon en caoutchouc et que le dispositif de transfert s'enclenche. Le dispositif de transfert doit être en position verticale avant de transpercer le bouchon du flacon de poudre. Le vide présent dans le flacon de poudre va aspirer le diluant. S'il n'y a pas de vide dans le flacon, ne pas utiliser le produit.
10. Faire doucement tourner le flacon de poudre jusqu'à ce que toute la poudre soit complètement dissoute. Ne pas agiter le flacon de poudre.
11. Détacher le flacon de diluant en le faisant tourner dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Ne pas retirer du flacon de poudre l'extrémité transparente du dispositif de transfert.

UN flacon de CINRYZE reconstitué contient 500 UI d'inhibiteur de C1 dans 5 mL, ce qui correspond à une concentration de 100 UI/mL.

DEUX flacons de poudre de CINRYZE doivent être reconstitués afin de préparer une dose (1000 UI/10 mL). Par conséquent, recommencer les étapes 1 à 11 ci-dessus en utilisant un autre dispositif de transfert pour reconstituer le second flacon de poudre. Ne pas réutiliser le dispositif de transfert. CINRYZE doit être administré à température ambiante dans les 3 heures qui suivent la reconstitution.

Procédé d'administration

1. Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de l'administration.
2. Après reconstitution, les solutions de CINRYZE sont incolores à légèrement bleues et limpides. Ne pas utiliser le produit si les solutions sont troubles ou si elles présentent une coloration anormale.
3. Prendre une seringue stérile jetable de 10 mL, et tirer sur le piston pour laisser entrer environ 5 mL d'air dans la seringue. Il est recommandé d'utiliser une seringue sans silicone.
4. Fixer la seringue sur la partie supérieure de l'extrémité transparente du dispositif de transfert en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.
5. Retourner le flacon et injecter l'air dans la solution; ensuite, aspirer lentement la solution de CINRYZE reconstituée dans la seringue.
6. Détacher la seringue du flacon en la tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et en la détachant de l'extrémité transparente du dispositif de transfert.
7. Au moyen de la même seringue, recommencer les étapes 3 à 6 avec le deuxième flacon de CINRYZE reconstitué pour obtenir une dose complète de 10 mL. Administrer CINRYZE tout de suite après la préparation dans la seringue, mais ne pas administrer le produit s'il contient des particules ou si la solution est trouble.
8. Fixer une aiguille sur la seringue contenant la solution de CINRYZE et l'injecter au patient par voie intraveineuse. Administrer 1000 UI (reconstituées dans 10 mL d'eau stérile pour injection) de CINRYZE par voie intraveineuse à un débit de 1 mL par minute pendant 10 minutes.

Tout déchet ou produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

4 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage de CINRYZE n'a été signalé au cours des études cliniques. La dose maximale administrée aux patients présentant un AOH au cours des études cliniques était de 4000 unités administrées sur une période d'environ 4 heures (une dose moyenne de 57 unités/kg) et de 10 000 unités administrées sur 7 jours.

Des événements thrombotiques ont été signalés avec un autre inhibiteur de C1 à la suite de l'administration de fortes doses en emploi hors indication.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET EMBALLAGE

Pour aider à veiller à la traçabilité de produits biologiques, incluant de biosimilaires, les praticiens de la santé devraient reconnaître l'importance d'enregistrer la marque nominative et la dénomination commune (l'ingrédient actif), ainsi que d'autres identifiants propres aux produits, comme le numéro d'identification de médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition, et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration (dosage, teneur)/ composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse	Poudre pour solution en flacon de 500 UI	Chlorure de sodium, citrate de sodium, L-alanine, L-thréonine, L-valine et saccharose

CINRYZE est présenté dans un emballage contenant 2 flacons à usage unique renfermant chacun 500 UI d'inhibiteur de C1 humain lyophilisé pour reconstitution et 2 flacons de 5 mL d'eau stérile pour injection (diluant).

Chaque flacon de CINRYZE est destiné à un usage unique seulement et contient 500 UI d'inhibiteur de C1 dans un flacon en verre incolore (Type I), fermé par un bouchon en caoutchouc (Type I) et un opercule en aluminium muni d'un capuchon amovible en plastique. Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, citrate de sodium, L-alanine, L-thréonine, L-valine et saccharose.

Cinq (5) mL d'eau stérile pour injection sont nécessaires pour la reconstitution. Celle-ci est fournie dans un flacon en verre incolore (Type I) fermé par un bouchon en caoutchouc (Type I) et un opercule en aluminium muni d'un capuchon amovible en plastique.

6 DESCRIPTION

CINRYZE^{MD} (inhibiteur de C1 [humain]) est une préparation lyophilisée stérile et stable d'inhibiteur de C1 dérivé du plasma humain. CINRYZE est fabriqué à partir de plasma humain provenant d'un vaste groupe de donneurs, purifié au moyen de procédés de filtration et de chromatographie.

Après reconstitution avec 5 mL d'eau stérile pour injection, chaque flacon contient environ 500 UI d'inhibiteur de C1 fonctionnellement actif. Une UI de CINRYZE équivaut à la quantité moyenne d'inhibiteur de C1 présent dans 1 mL de plasma frais normal.

Ce produit est préparé à partir de grandes quantités de plasma humain qui peuvent contenir les agents étiologiques de l'hépatite et d'autres maladies virales.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Agents transmissibles

CINRYZE est fabriqué à partir de sang humain et peut comporter un risque de transmission d'agents infectieux, par exemple des virus et, théoriquement, l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), de même que des virus et d'autres pathogènes émergents ou inconnus.

Traitement à domicile et auto-administration

Les risques pouvant être associés au traitement à domicile sont liés à l'administration elle-même ainsi qu'à la prise en charge des effets indésirables médicamenteux, notamment les réactions d'hypersensibilité. La décision de recourir au traitement à domicile pour un patient relève du médecin traitant, qui doit veiller à ce que le patient reçoive une formation appropriée et contrôler régulièrement sa technique d'utilisation du médicament.

Cardiovasculaire

Événements thrombotiques :

Des événements thrombotiques ont été signalés chez des patients recevant CINRYZE. Il convient de surveiller étroitement les patients ayant des facteurs de risque connus d'événement thrombotique.

D'après une étude menée chez l'animal, il existe un seuil de risque thrombogène à des doses supérieures à 200 unités/kg.

Dans une étude ouverte au cours de laquelle 146 sujets ont reçu CINRYZE en prophylaxie de crises d'AOH, cinq événements thrombotiques graves (dont un infarctus du myocarde, une thrombose veineuse profonde, une embolie pulmonaire et deux accidents vasculaires cérébraux) se sont produits. L'investigateur a jugé qu'aucun de ces événements n'était associé au traitement par CINRYZE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence est requise lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

Surveillance et tests de laboratoire

Surveiller les patients présentant des facteurs de risque connus d'événement thrombotique.

Sensibilité/résistance

Hypersensibilité :

Des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent se produire. Les réactions d'hypersensibilité peuvent s'accompagner de symptômes ressemblant à ceux des crises d'angio-œdème. Les patients doivent être informés des premiers signes d'une réaction d'hypersensibilité, incluant l'urticaire, l'urticaire généralisée, l'oppression de la poitrine, le sifflement respiratoire, l'hypotension et l'anaphylaxie, lesquels peuvent se produire durant ou après une injection de CINRYZE. En cas de signes d'hypersensibilité, la perfusion de CINRYZE doit être interrompue et un traitement approprié doit être amorcé.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne sait pas si CINRYZE peut provoquer des effets délétères pour la santé du fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut affecter la capacité de reproduction (voir la rubrique TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). CINRYZE ne doit être administré chez une femme enceinte que si son état clinique le justifie hors de tout doute.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si l'inhibiteur de C1 est excrété dans le lait humain. Comme un grand nombre de médicaments sont excrétés dans le lait humain, il faut se montrer prudent lorsqu'on administre CINRYZE chez une femme qui allaite.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de CINRYZE chez l'enfant n'ont pas été établies (voir les rubriques ESSAIS CLINIQUES, Enfants et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Des événements thrombotiques ont été décrits chez des nouveau-nés et des nourrissons subissant un pontage cardiaque alors qu'ils recevaient de fortes doses en emploi hors indication d'un autre inhibiteur de C1 pour prévenir le syndrome de fuite capillaire.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune étude particulière n'a été effectuée.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Lors des études cliniques, 262 sujets ont été exposés à CINRYZE par l'intermédiaire de plus de 14 500 perfusions.

L'effet indésirable le plus souvent observé après la perfusion de CINRYZE lors des essais cliniques a été une éruption cutanée, décrite de manière non spécifique, mais en précisant habituellement qu'elles touchaient les membres supérieurs, la poitrine, l'abdomen ou le point d'injection. Aucun cas grave d'éruption cutanée n'a été signalé et aucun n'a entraîné l'arrêt du médicament.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

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

On a estimé la fréquence des effets indésirables en fonction surtout du nombre de fois où ils ont été signalés comme étant liés à CINRYZE dans l'ensemble des 8 études cliniques réalisées chez des sujets présentant un AOH (Tableau 1). Cela comprend les données issues de 2 études contrôlées contre placebo, de 3 études en mode ouvert et de 3 études portant sur un seul sujet recevant le médicament à titre humanitaire. Au total, 262 sujets ont été exposés à CINRYZE par l'intermédiaire de plus de 14 500 perfusions au cours de ces études.

L'effet indésirable le plus souvent observé après la perfusion de CINRYZE lors des essais cliniques a été une éruption cutanée.

Tableau 1 – Effets indésirables soupçonnés d’être liés à CINRYZE, tels que signalés par les investigateurs lors des études cliniques

Classification selon le système ou l’organe	Fréquence* : Effet indésirable
Métabolisme et nutrition	Peu fréquent : Hyperglycémie
Système nerveux	Peu fréquent : Céphalées, étourdissements
Système vasculaire	Peu fréquent : Bouffées vasomotrices, brûlure veineuse, phlébite, thrombose veineuse
Appareil respiratoire, thorax et organes médiastinaux	Peu fréquent : Toux
Appareil digestif	Peu fréquent : Diarrhée, douleurs abdominales, nausées, vomissements
Peau et tissu sous-cutané	Fréquent : Éruption cutanée Peu fréquent : Dermate de contact, érythème, prurit
Appareil locomoteur et tissu conjonctif	Peu fréquent : Arthralgie, enflure des articulations, myalgie
Troubles généraux et touchant le point d’administration	Peu fréquent : Douleur au point de perfusion, éruption cutanée/érythème au point d’injection, gêne thoracique, pyrexie

* Définitions des catégories de fréquence : très fréquent (≥ 10 %), fréquent (≥ 1 % à < 10 %), peu fréquent (≥ 0,1 % à < 1 %), rare (≥ 0,01 % à < 0,1 %) et très rare (< 0,01 %).

8.3 Effets indésirables moins fréquents identifiés lors des essais cliniques

On a signalé des événements thrombotiques après la commercialisation, notamment des thromboses liées au cathéter ainsi que des thromboses veineuses profondes, des accès ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux. Les patients présentant des facteurs de risque connus d’événement thrombotique doivent être surveillés étroitement (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Événements thrombotiques).

Parmi les autres effets indésirables signalés après la commercialisation, on rapporte de l’anxiété, de la diarrhée, des douleurs abdominales, des douleurs thoraciques, des enflures (de tous genres), des éruptions cutanées, des étourdissements, de la fatigue, de l’hypersensibilité, des malaises, des céphalées, des migraines, des nausées, des douleurs (de tous genres), des réactions locales au point de perfusion (incluant douleur, éruption cutanée, érythème, inflammation ou hématome), des sinusites, de l’urticaire et des vomissements.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu

Aucune étude en bonne et due forme sur les interactions médicamenteuses n’a été effectuée avec CINRYZE et, à ce jour, aucune interaction de ce type n’est connue.

9.2 Interactions médicament-médicaments

Aucune étude officielle portant sur les interactions médicament-médicaments n’a été réalisée.

9.3 Interactions médicament-aliments

Aucune étude officielle portant sur les interactions médicament-aliments n'a été réalisée.

9.4 Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune étude officielle portant sur les interactions médicament-plantes médicinales n'a été réalisée.

9.5 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune étude officielle concernant les effets du médicament sur les tests de laboratoire n'a été réalisée.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'inhibiteur de C1 est un constituant normal du sang humain appartenant à la superfamille de protéines de type inhibiteur de la protéase à sérine, ou serpine. La fonction principale des serpines est de réguler l'activité des protéases à sérine. L'inhibiteur de C1 est une glycoprotéine à chaîne unique présente dans le plasma humain, dont la forme mature comporte 478 acides aminés et dont la masse moléculaire est de 105 kilodaltons.

L'inhibiteur de C1 inhibe le système du complément en se liant au C1r et au C1s, deux des sous-unités enzymatiques actives de la première composante du système du complément (C1) dans la voie classique, ainsi qu'aux protéases à sérine associées à la lectine liant le mannose dans la voie des lectines. Le C4 est le principal substrat de l'enzyme C1 activée; une protéine C1 non inhibée entraîne une diminution des taux de C4. Le C1 est l'inhibiteur le plus important de l'activation par contact; il régule le système de contact et la voie intrinsèque de la coagulation en se liant à la kallikréine et au facteur XIIa, ce qui les inactive. Comme ces voies font partie des cascades d'amplification enzymatique, sans l'inhibiteur de C1, l'activation de ces voies, qu'elle soit spontanée ou provoquée par un facteur déclenchant, peut conduire à une activation non compensée et à un œdème.

10.2 Pharmacodynamie

Au cours d'une étude sur le traitement des crises d'AOH aiguës, on a observé une hausse importante des taux systémiques d'inhibiteur de C1 antigénique et fonctionnel dans l'heure suivant l'administration intraveineuse de CINRYZE. L'inhibiteur de C1 fait augmenter les taux sériques et rétablit temporairement la régulation naturelle des systèmes de contact, du complément et de la fibrinolyse, ce qui permet de maîtriser la formation de l'œdème ou la tendance à former des œdèmes.

Effets pharmacodynamiques

Les patients ayant des crises d'AOH peuvent présenter de faibles taux de C4. Le traitement par CINRYZE chez 35 sujets a entraîné une augmentation des taux plasmatiques de C4, qui sont passés d'une valeur moyenne initiale de 8,1 mg/dL à 8,6 mg/dL 12 heures après la perfusion de CINRYZE.

Les taux de complément C4 ont également été mesurés au cours d'une étude pharmacocinétique en mode ouvert, avec répartition aléatoire et groupes parallèles durant laquelle on a administré CINRYZE à des sujets présentant un AOH asymptomatique. Les sujets ont reçu, par voie intraveineuse, soit une dose unique de 1000 unités, soit une dose de 1000 unités suivie d'une deuxième dose de 1000 unités 60 minutes plus tard.

Initialement, les taux moyens de complément C4 étaient respectivement de $6,5 \pm 5,39$ et de $8,5 \pm 6,28$ mg/dL dans les groupes dose unique et double dose. Ces taux ont augmenté respectivement à des maximums de $11,2 \pm 6,2$ et de $16,5 \pm 5,8$ mg/dL. Le temps nécessaire pour atteindre les concentrations maximales de complément C4 était d'environ 48 heures après le début de la perfusion, et les taux sont redescendus près des valeurs initiales au 7^e jour.

10.3 Pharmacocinétique

On a mené une étude pharmacocinétique en mode ouvert, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, durant laquelle on a administré CINRYZE à des sujets présentant un AOH non symptomatique. Les sujets ont reçu, par voie intraveineuse, soit une dose unique de 1000 unités, soit une dose de 1000 unités suivie d'une deuxième dose de 1000 unités 60 minutes plus tard.

À la suite de l'administration intraveineuse d'une dose unique de CINRYZE à des sujets présentant un AOH, la concentration sérique de l'inhibiteur de C1 fonctionnel a doublé en l'espace de 1 à 2 heures. La concentration sérique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe de concentration sérique en fonction du temps (ASC) ont paru augmenter entre l'administration de la dose unique et celle de la dose double, cette augmentation n'étant toutefois pas proportionnelle à la dose.

Métabolisme : Comme l'inhibiteur de C1 est une protéine plasmatique humaine endogène, il n'est pas métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P₄₅₀, ni assujéti à l'excrétion ou aux interactions médicamenteuses pharmacocinétiques dont font l'objet de nombreux composés de faible masse moléculaire.

La demi-vie moyenne d'élimination de l'inhibiteur de C1 fonctionnel à la suite de l'administration de CINRYZE était de 56 heures pour la dose unique et de 62 heures pour la dose double.
<texte>

Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques moyens pour l'inhibiteur de C1 fonctionnel dérivés des données de concentration corrigées en fonction des valeurs initiales sont présentés au Tableau 2.

Tableau 2 – Paramètres pharmacocinétiques moyens pour l’inhibiteur de C1 fonctionnel après l’administration de CINRYZE

Paramètres	Dose unique (1000 unités*)	Double dose (dose de 1000 unités suivie d’une deuxième dose de 1000 unités 60 minutes plus tard)
C _{initiale} (unités/mL)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (unités/mL)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C _{max} corrigée en fonction des valeurs initiales (unités/mL)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (h) [médiane (extrêmes)]	[1,2 (0,3; 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0; 7,5)] (n = 13)
ASC _(0-t) (unités*h/mL)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
ASC _(0-t) corrigée en fonction des valeurs initiales (unités*h/mL)	24,5 ± 19,1 (n = 12)	39,1 ± 20,0 (n = 12)
CL (mL/min)	0,85 ± 1,07 (n = 7)	1,17 ± 0,78 (n = 9)
Demi-vie d’élimination (h)	56 ± 35 (n = 7)	62 ± 38 (n = 9)

n = nombre de sujets évalués

* Une unité est égale à la quantité moyenne d’inhibiteur de C1 présent dans 1 mL de plasma humain normal.

À la suite de l’administration intraveineuse d’une dose unique de CINRYZE à des sujets présentant un AOH, la concentration sérique de l’inhibiteur de C1 fonctionnel a doublé en l’espace de 1 à 2 heures. La concentration sérique maximale (C_{max}) et l’aire sous la courbe de concentration sérique en fonction du temps (ASC) ont paru augmenter entre l’administration de la dose unique et celle de la dose double, cette augmentation n’étant toutefois pas proportionnelle à la dose. La demi-vie d’élimination moyenne de l’inhibiteur de C1 fonctionnel après l’administration de CINRYZE était de 56 heures pour la dose unique et de 62 heures pour la dose double.

Comme l’inhibiteur de C1 est une protéine plasmatique humaine endogène, il n’est pas métabolisé par les isoenzymes du cytochrome P₄₅₀, ni assujetti à l’excrétion ou aux interactions médicamenteuses pharmacocinétiques dont font l’objet de nombreux composés de faible masse moléculaire. Aucune étude particulière n’a été effectuée pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques de CINRYZE chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou rénale.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants : L’activité de l’inhibiteur de C1 fonctionnel a été mesurée chez l’enfant dans l’étude ouverte (voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES). Dans l’étude LEVP 2006-4, l’augmentation moyenne de l’activité de l’inhibiteur de C1 fonctionnel par rapport aux valeurs initiales, mesurée 1 heure après la dose, était comprise entre 22 % et 46 % chez des enfants âgés de 3 à < 18 ans, et entre 25 % et 32 % chez les adultes.

Personnes âgées : Aucune étude particulière n’a été effectuée.

Insuffisance hépatique : Aucune étude particulière n'a été effectuée pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques de CINRYZE chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale : Aucune étude particulière n'a été effectuée pour évaluer les paramètres pharmacocinétiques de CINRYZE chez les patients ayant une insuffisance rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Température

Lorsqu'il est entreposé entre 2 et 25 °C, ce produit est stable dans son contenant d'origine. Ne pas congeler. Entreposer le produit dans son emballage d'origine pour le garder à l'abri de la lumière.

Garder en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

La solution reconstituée doit être utilisée dans les 3 heures suivant la reconstitution. Après reconstitution, la solution de CINRYZE doit être utilisée immédiatement. Toutefois, on a établi que la stabilité chimique et physique du produit durant l'emploi est de 24 heures à la température ambiante (15 – 25 °C).

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout déchet ou produit non utilisé doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : CINRYZE

Nom chimique : inhibiteur de C1 estérase (humain)

Formule et masse moléculaire : environ 105 kilodaltons (kDa)

Formule de structure : L'inhibiteur de C1 estérase comporte 478 acides aminés : un domaine N terminal de 113 acides aminés et un domaine inhibiteur de protéinase sérine ou « serpine » de 365 acides aminés.

Propriétés physicochimiques : Glycoprotéine à chaîne unique soluble dont les chaînes de glucides représentent entre 26 % et 35 % de la masse

Caractéristiques du produit

CINRYZE (inhibiteur de C1 estérase [humain]) est une préparation lyophilisée stérile et stable d'inhibiteur de C1 dérivé du plasma humain. CINRYZE est fabriqué à partir de plasma humain purifié au moyen de procédés de filtration et de chromatographie. L'activité spécifique de CINRYZE est de 4,0–9,0 UI/mg de protéines. Après reconstitution avec 5 mL d'eau stérile pour injection chaque flacon contient environ 500 UI d'inhibiteur de C1 fonctionnellement actif à un pH se situant entre 6,6 et 7,4, dont l'osmolalité s'établit entre 200 et 400 mOsm/kg. Une UI de CINRYZE équivaut à la quantité moyenne d'inhibiteur de C1 présent dans 1 mL de plasma frais normal.

Après reconstitution avec 5 mL d'eau stérile pour injection, CINRYZE contient les excipients suivants : 4,1 mg/mL de chlorure de sodium, 21 mg/mL de saccharose, 2,6 mg/mL de citrate de sodium, 2,0 mg/mL de L-valine, 1,2 mg/mL de L-alanine et 4,5 mg/mL de L-thréonine.

Inactivation des virus

Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, le dépistage des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission d'agents infectieux – dont des virus et autres agents pathogènes inconnus ou émergents – ne peut pas être totalement écarté.

CINRYZE est un concentré de l'inhibiteur de C1 humain hautement purifié, soumis à une inactivation virale et à une nanofiltration, qui a été développé expressément pour réduire davantage le risque de transmission d'agents infectieux comparativement aux générations antérieures des inhibiteurs de C1. Le procédé de fabrication employé pour l'extraction de CINRYZE du plasma humain comprend 3 étapes d'inactivation/élimination virale : la précipitation au PEG, la pasteurisation et la nanofiltration. Ces procédés entraînent une réduction d'au moins 16,7 log₁₀ pour les virus enveloppés contrôlés (VIH, BVDV, PRV) et d'au moins 8,8 log₁₀ pour les virus non enveloppés (VHA, CPV), et une réduction > 10 log₁₀ des matières semblables au prion.

Les mesures prises sont considérées efficaces pour les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), ainsi que pour les virus non enveloppés tels que le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19. Plus de 14 000 doses de CINRYZE ont été administrées chez plus de 260 patients lors de l'ensemble des études cliniques contrôlées et en mode ouvert ayant été réalisées. Tous les patients évalués ont obtenu des résultats négatifs pour la séroconversion au parvovirus B19, à l'hépatite B, à l'hépatite C et au VIH.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

Les données d'un essai avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlé contre placebo (LEVP 2005-1/B) et d'un essai en mode ouvert (LEVP 2006-4) ont démontré l'efficacité de CINRYZE pour la prévention des crises d'angio-œdème chez les sujets présentant un angio-œdème héréditaire (AOH).

CINRYZE pour la prévention de routine des crises d'AOH

Tableau 3 – Résumé des données démographiques sur les patients ayant participé aux essais cliniques sur l'emploi de CINRYZE pour la prévention des crises d'AOH

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
LEVP 2005-1/B	Répartition aléatoire, à double insu, contrôlé contre placebo, avec permutation	1000 unités/placebo par voie i.v. (N = 11) Placebo/1000 unités par voie i.v. (N = 11) Les sujets étaient traités tous les 3 à 4 jours pendant 12 semaines au cours de chacune des périodes de traitement.	22	1000 unités / placebo : 40,0 (14-73) Placebo/ 1000 unités : 35,0 (9-64)	1000 unités / placebo : 2 H / 9 F Placebo/ 1000 unités : 0 H / 11 F
LEVP 2006-4	Mode ouvert	1000 unités par voie i.v. Les sujets étaient traités tous les 3 à 7 jours pendant toute la durée de l'étude.	146	36,0 (3-82)	34 H / 112 F

L'étude LEVP 2005-1/B a été menée avec répartition aléatoire, à double insu, contrôlée contre placebo et avec permutation de traitement. Les patients ont fait l'objet d'une sélection durant laquelle le diagnostic d'AOH et les antécédents de crises d'AOH (au moins deux par mois) ont

été confirmés. Vingt-quatre patients (moyenne d'âge de 38,5 ans avec extrêmes de 9 et 73 ans) ont été randomisés dans l'un de deux groupes de traitement : soit une prophylaxie par CINRYZE pendant 12 semaines suivie d'une prophylaxie par placebo de 12 semaines, soit une prophylaxie par placebo de 12 semaines suivie d'une prophylaxie par CINRYZE de 12 semaines. L'administration de CINRYZE en mode ouvert pour le traitement des crises d'AOH au cours de l'une ou l'autre des périodes de permutation était permise. Deux sujets ont abandonné l'étude (un dans chacun des groupes de traitement); 22 patients ont accédé à la seconde période de traitement à l'issue de la permutation et ont été inclus dans l'analyse d'efficacité.

Les patients ont reçu des injections en aveugle (CINRYZE ou placebo) tous les 3 ou 4 jours, environ 2 fois par semaine. Les patients ont consigné quotidiennement tous leurs symptômes d'angio-œdème. Une crise était définie comme le signalement par le sujet d'une enflure à n'importe quel endroit à la suite d'un rapport d'absence d'enflure le jour précédent.

L'efficacité a été déterminée en fonction du nombre de crises survenues au cours de la période de 12 semaines de traitement par CINRYZE par rapport au nombre de crises survenues au cours de la période de traitement par le placebo.

Comme le montre le Tableau 4, l'efficacité de la prophylaxie par CINRYZE pour la réduction du nombre de crises d'AOH était variable selon les sujets.

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 4 – Résumé des résultats de l'essai clinique par sujet : Ensemble des données d'efficacité (LEVP 2005-1/B)

Sujet	Crises sous INH C1	Durée de la période sous INH C1 (jours)	Crises sous placebo	Durée de la période sous placebo (jours)	Pourcentage de réduction du nombre de crises	Pourcentage de réduction de la fréquence des crises
1	0	81	6	85	100 %	100,0 %
2	0	34	7	96	100 %	100,0 %
3	0	81	14	82	100 %	100,0 %
4	0	83	14	80	100 %	100,0 %
5	2	84	22	96	91 %	89,6 %
6	1	82	9	86	89 %	88,3 %
7	2	81	13	83	85 %	84,2 %
8	2	81	12	85	83 %	82,5 %
9	2	81	9	81	78 %	77,8 %
10	2	85	8	82	75 %	75,9 %
11	8	81	20	82	60 %	59,5 %
12	10	85	19	86	47 %	46,7 %
13	7	82	14	93	50 %	43,3 %
14	7	82	10	67	30 %	42,8 %
15	11	81	17	85	35 %	32,1 %
16	13	81	19	82	32 %	30,7 %
17	6	80	8	80	25 %	25,0 %
18	12	82	15	81	20 %	21,0 %
19	12	82	14	86	14 %	10,1 %

20	6	85	6	84	0 %	1,2 %
21	17	81	16	82	-6 %	-7,6 %
22	15	86	8	85	-88 %	-85,3 %

Tableau 5 – Résumé des résultats de l’essai clinique par période de traitement prophylactique : Ensemble des données d’efficacité (LEVP 2005-1/B)

	Statistiques	CINRYZE (N = 22)	Placebo (N = 22)
Nombre de crises	moyenne ± é.-t.	6,1 ± 5,4	12,7 ± 4,8
	médiane (extrêmes)	6 (0 – 17)	13,5 (6 – 22)
Résultats de l’analyse par les GEE*			
Effet évalué		Valeur de p	
Effet de traitement		< 0,0001	
Effet de séquence		0,3347	
Effet de période		0,3494	

* GEE : équations estimantes généralisées

Tableau 6 – Paramètres secondaires de l'étude LEVP 2005-1/B : Ensemble des données d'efficacité

Ensemble des données d'efficacité	CINRYZE (N = 22)	Placebo (N = 22)	IC à 95 % pour l'effet de traitement (placebo moins CINRYZE)	Valeur de p ^a
Gravité des crises				
Moyenne ± é.-t.	1,3 ± 0,85	1,9 ± 0,35	0,58	0,0008
Extrêmes	0 – 3 ^b	1 – 3	(0,19; 0,97)	
Durée des crises (journées)				
Moyenne ± é.-t.	2,1 ± 1,13	3,4 ± 1,39	1,23	0,0004
Extrêmes	0 – 4 ^c	2 – 8	(0,49; 1,96)	
Journées d'enflure				
Moyenne ± é.-t.	10,1 ± 10,73	29,6 ± 16,90	19,5	< 0,0001
Extrêmes	0 – 38	8 – 67	(11,94; 27,06)	
Nombre de perfusions de CINRYZE en mode ouvert pour les crises perthérapeutiques				
Moyenne ± é.-t.	4,7 ± 8,66	15,4 ± 8,41	10,68	< 0,0001
Extrêmes	0 – 36	2 – 34	(7,09; 14,28)	

a : Le seuil de signification (seuil alpha) utilisé pour les paramètres secondaires est 0,0125, après ajustement a posteriori en fonction des comparaisons multiples au moyen de la méthode de Bonferroni.

b : La gravité moyenne des crises a été fixée à 0 lorsqu'il ne s'est pas produit de crise au cours d'une période thérapeutique.

c : La durée moyenne des crises a été fixée à 0 lorsqu'il ne s'est pas produit de crise au cours d'une période thérapeutique.

Dans l'étude LEVP 2006-4 menée en mode ouvert, 146 sujets ont reçu CINRYZE en prophylaxie de l'AOH sur des périodes allant de 8 jours à environ 32 mois (durée médiane de 8 mois). Les sujets avaient entre 3 et 82 ans; 77 % étaient des femmes et 23 % étaient des hommes, et 83 % étaient caucasiens. Avant leur admission à l'étude, les sujets signalaient un taux mensuel médian de 3,0 crises d'AOH (extrêmes : 0,08; 28,0); pendant le traitement prophylactique par CINRYZE, ce taux était de 0,21 (extrêmes : 0; 4,56), et 86 % des sujets ont connu en moyenne ≤ 1 crise par mois. Chez les sujets recevant une prophylaxie par CINRYZE pendant au moins 1 an, le taux mensuel de crises par sujet est demeuré constamment faible (0,34 crise par mois) par rapport aux taux observés avant l'étude.

Au moment de leur admission à l'étude, 42 sujets (28,8 %) prenaient régulièrement des androgènes en prophylaxie. Pendant l'étude, 23 sujets (54,8 %) ont cessé de prendre des androgènes, 6 sujets (14,3 %) ont arrêté la prise régulière et sont passés à une utilisation au besoin, 5 sujets (11,9 %) ont réduit leur dose d'androgènes et 8 sujets (19,0 %) sont restés à la même dose.

Neuf (9) sujets ne prenant pas d'androgènes au moment de leur admission à l'étude ont reçu des androgènes au cours de leur participation à l'étude. Parmi ceux-ci, 5 sujets ont reçu des

androgènes en traitement prophylactique de courte durée et les 4 autres ont commencé un traitement régulier par des androgènes.

Enfants

Prévention (LEVP 2006-4) : Avant leur admission à l'étude, 23 enfants (de 3 à 17 ans) signalaient un taux mensuel médian de 3,0 crises d'AOH (extrêmes : 0,5; 28,0). Au cours de l'étude, durant laquelle ils recevaient la prophylaxie par CINRYZE, les enfants des divers sous-groupes d'âge ont présenté un taux mensuel médian de 0,4 crise d'AOH (extrêmes : 0; 3,4), et 87 % des enfants ont signalé en moyenne ≤ 1 crise par mois; ces résultats étaient comparables à ceux obtenus chez les adultes.

Dans l'étude LEVP 2006-4, l'administration de CINRYZE a produit une hausse des taux d'inhibiteur de C1 antigénique et fonctionnel après la perfusion par rapport aux valeurs avant la perfusion, et des tendances similaires ont été observées chez les enfants et les adultes.

Prévention (LEVP 2006-4) : Avant leur admission à l'étude, 23 enfants (de 3 à 17 ans) signalaient un taux mensuel médian de 3,0 crises d'AOH (extrêmes : 0,5; 28,0). Au cours de l'étude, durant laquelle ils recevaient la prophylaxie par CINRYZE, les enfants des divers sous-groupes d'âge ont présenté un taux mensuel médian de 0,4 crise d'AOH (extrêmes : 0; 3,4), et 87 % des enfants ont signalé en moyenne ≤ 1 crise par mois; ces résultats étaient comparables à ceux obtenus chez les adultes.

Dans l'étude LEVP 2006-4, l'administration de CINRYZE a produit une hausse des taux d'inhibiteur de C1 antigénique et fonctionnel après la perfusion par rapport aux valeurs avant la perfusion, et des tendances similaires ont été observées chez les enfants et les adultes (voir la rubrique **Pharmacologie détaillée, Population pédiatrique**).

Dans l'étude LEVP 2006-4 menée en mode ouvert, 146 sujets ont reçu CINRYZE en prophylaxie de l'AOH sur des périodes allant de 8 jours à environ 32 mois (durée médiane de 8 mois). Les sujets avaient entre 3 et 82 ans; 77 % étaient des femmes et 23 % étaient des hommes, et 83 % étaient caucasiens. Avant leur admission à l'étude, les sujets signalaient un taux mensuel médian de 3,0 crises d'AOH (extrêmes : 0,08; 28,0); pendant le traitement prophylactique par CINRYZE, ce taux était de 0,21 (extrêmes : 0; 4,56), et 86 % des sujets ont connu en moyenne ≤ 1 crise par mois. Chez les sujets recevant une prophylaxie par CINRYZE pendant au moins 1 an, le taux mensuel de crises par sujet est demeuré constamment faible (0,34 crise par mois) par rapport aux taux observés avant l'étude.

Au moment de leur admission à l'étude, 42 sujets (28,8 %) prenaient régulièrement des androgènes en prophylaxie. Pendant l'étude, 23 sujets (54,8 %) ont cessé de prendre des androgènes, 6 sujets (14,3 %) ont arrêté la prise régulière et sont passés à une utilisation au besoin, 5 sujets (11,9 %) ont réduit leur dose d'androgènes et 8 sujets (19,0 %) sont restés à la même dose.

Neuf (9) sujets ne prenant pas d'androgènes au moment de leur admission à l'étude ont reçu des androgènes au cours de leur participation à l'étude. Parmi ceux-ci, 5 sujets ont reçu des androgènes en traitement prophylactique de courte durée et les 4 autres ont commencé un traitement régulier par des androgènes.

Dans l'étude LEVP 2006-4 menée en mode ouvert, 146 sujets ont reçu CINRYZE en prophylaxie de l'AOH sur des périodes allant de 8 jours à environ 32 mois (durée médiane de 8 mois). Les sujets avaient entre 3 et 82 ans; 77 % étaient des femmes et 23 % étaient des hommes, et 83 % étaient caucasiens. Avant leur admission à l'étude, les sujets signalaient un taux mensuel médian de 3,0 crises d'AOH (extrêmes : 0,08; 28,0); pendant le traitement prophylactique par CINRYZE, ce taux était de 0,21 (extrêmes : 0; 4,56), et 86 % des sujets ont connu en moyenne ≤ 1 crise par mois. Chez les sujets recevant une prophylaxie par CINRYZE pendant au moins 1 an, le taux mensuel de crises par sujet est demeuré constamment faible (0,34 crise par mois) par rapport aux taux observés avant l'étude.

Au moment de leur admission à l'étude, 42 sujets (28,8 %) prenaient régulièrement des androgènes en prophylaxie. Pendant l'étude, 23 sujets (54,8 %) ont cessé de prendre des androgènes, 6 sujets (14,3 %) ont arrêté la prise régulière et sont passés à une utilisation au besoin, 5 sujets (11,9 %) ont réduit leur dose d'androgènes et 8 sujets (19,0 %) sont restés à la même dose.

Neuf (9) sujets ne prenant pas d'androgènes au moment de leur admission à l'étude ont reçu des androgènes au cours de leur participation à l'étude. Parmi ceux-ci, 5 sujets ont reçu des androgènes en traitement prophylactique de courte durée et les 4 autres ont commencé un traitement régulier par des androgènes.

15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune expérimentation animale n'a été effectuée pour évaluer les effets de CINRYZE sur la carcinogénèse, la mutagenèse ou l'altération de la fécondité.

Les études de toxicologie menées chez les animaux, ayant duré jusqu'à 14 jours, n'ont démontré aucun effet toxique lié au traitement. Des anticorps contre la protéine humaine ont été produits, cependant ils ne démontraient pas d'activité neutralisante et n'influaient d'aucune façon sur l'activité de l'inhibiteur de la C1 estérase.

D'après une étude menée chez l'animal, il existe un seuil de risque thrombogène à des doses de CINRYZE supérieures à 200 unités/kg.

Dans une étude portant sur le développement embryofœtal du rat (administration de l'inhibiteur de C1 durant la période de l'organogénèse), on n'a décelé aucune toxicité maternelle ou fœtale à des doses atteignant 400 unités/kg, ce qui représente une exposition semblable à celle d'un humain qui aurait reçu une dose de 1000 unités.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

CINRYZE^{MD*} (inhibiteur de C1 estérase [humain])

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CINRYZE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CINRYZE**.

Pour quoi CINRYZE est-il utilisé ?

- La prévention de routine des crises d'angio-œdème chez l'adulte et l'adolescent présentant un angio-œdème héréditaire (AOH)

Comment CINRYZE agit-il ?

L'angio-œdème (AOH) est un trouble héréditaire qui représente la conséquence la plus directe d'un manque d'une protéine fonctionnelle naturellement présente dans le sang, appelée *inhibiteur de C1*. Un déficit en inhibiteur de C1 chez les patients atteints d'AOH peut provoquer des crises d'enflure sans démangeaisons dans plusieurs parties du corps, dont les mains et les pieds, le visage, les intestins, les organes génitaux ou la gorge. Une enflure de la gorge peut mettre la vie en danger.

CINRYZE est un concentré d'inhibiteur de C1. Les données cliniques ont démontré que CINRYZE peut traiter et prévenir les enflures associées à l'AOH en augmentant les taux d'inhibiteur de C1 fonctionnel dans le corps.

Quels sont les ingrédients dans CINRYZE ?

Ingrédient médicamenteux : L'inhibiteur de C1 (humain) est un concentré de l'inhibiteur de C1 naturellement présent dans le sang humain.

Ingrédients non médicamenteux : chlorure de sodium, citrate de sodium, L-alanine, L-thréonine, L-valine et saccharose.

CINRYZE est disponible sous les formes posologiques qui suivent :

CINRYZE est offert en flacon à utilisation unique contenant 500 UI de concentré d'inhibiteur de C1 humain séché, pasteurisé et lyophilisé pour reconstitution avec 5 mL d'eau stérile pour injection avant son administration par voie intraveineuse. Une dose de CINRYZE est égale à 1000 UI.

Ne prenez pas CINRYZE si :

- vous avez déjà présenté une réaction d'hypersensibilité immédiate pouvant mettre la vie en danger, y compris une réaction anaphylactique, aux inhibiteurs de C1 utilisés pour le traitement de l'AOH ou à n'importe lequel des ingrédients de CINRYZE ou à son contenant.

Pour éviter des effets secondaires et afin de garantir une bonne utilisation du

médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CINRYZE. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez eu des problèmes de coagulation du sang dans le passé. De très fortes doses d'inhibiteur de C1 pourraient accroître le risque de formation de caillots sanguins;
- si vous êtes enceinte ou vous projetez une grossesse. On ne sait pas si CINRYZE peut porter atteinte à votre enfant à naître;
- si vous allaitez ou vous projetez d'allaiter. On ne sait pas si CINRYZE passe dans le lait maternel et s'il peut porter atteinte à votre bébé;
- si vous avez une allergie quelconque à ce médicament ou à l'un des ingrédients qui entrent dans sa composition ou dans celle de son contenant. Informez **immédiatement** votre médecin si vous éprouvez des symptômes d'allergie (apparition subite de sifflements respiratoires, d'une difficulté à respirer, d'enflure des paupières, du visage ou des lèvres, d'éruptions cutanées ou de démangeaisons) après avoir pris ce médicament. Bien qu'ils soient rares, les symptômes d'allergie peuvent être graves.

CINRYZE est fabriqué à partir de sang humain et peut comporter un risque de transmission d'agents infectieux, par exemple des virus et, théoriquement, l'agent responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), de même que des virus et d'autres agents pathogènes émergents ou inconnus.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec CINRYZE :

À ce jour, aucune interaction médicamenteuse n'est connue.

Comment prendre CINRYZE :

Voir la rubrique Dose habituelle ci-dessous.

Dose habituelle :

Pour la prévention systématique des crises d'angio-œdème

- 1000 UI de CINRYZE tous les 3 ou 4 jours pour la prévention systématique des crises d'angio-œdème.

CINRYZE est habituellement injecté dans une veine (par voie intraveineuse) par votre médecin ou une infirmière. Vous-même ou votre soignant pouvez également procéder aux injections de CINRYZE, mais seulement après avoir reçu une formation adéquate. Si votre médecin décide que vous êtes admissible au traitement à domicile, il vous donnera des instructions détaillées. Votre technique d'injection ou celle de votre soignant sera contrôlée régulièrement afin d'assurer qu'elle soit toujours pratiquée de façon optimale.

Aucune tentative d'auto-injection par le patient ou d'injection à domicile par le soignant ne doit être faite si ces derniers n'ont pas été formés par un professionnel de la santé.

Reconstitution et administration de CINRYZE

La reconstitution, l'administration du produit et la manipulation des aiguilles doivent être réalisées avec précaution. Il est recommandé d'utiliser une seringue sans silicone pour la reconstitution et l'administration de CINRYZE.

Utiliser soit un dispositif de transfert avec filtre, soit une aiguille à deux pointes offerte sur le marché.

Préparation et manipulation

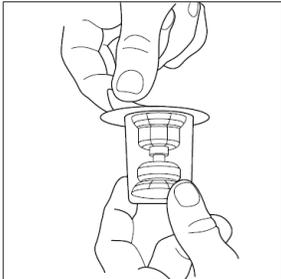
CINRYZE est conçu pour être administré par voie intraveineuse après reconstitution avec de l'eau stérile pour injection. Les flacons de CINRYZE sont destinés à une utilisation unique.

Si vous avez des questions supplémentaires au sujet de l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

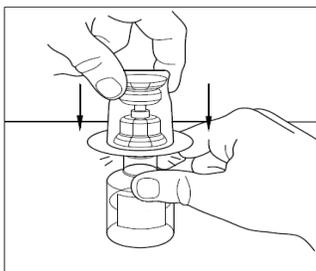
Reconstitution

Le contenu de chaque flacon de produit doit être reconstitué avec 5 mL d'eau stérile pour injection. Il faut utiliser deux flacons de CINRYZE reconstitué pour préparer UNE dose (1000 UI).

1. Amener le flacon de poudre et le flacon de diluant à la température ambiante (15 – 25 °C).
2. Se laver les mains avant d'effectuer les manœuvres qui suivent.
3. Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de la procédure de reconstitution.
4. Retirer les capuchons en plastique des flacons de poudre et de diluant.
5. Nettoyer la surface des bouchons avec un tampon d'alcool et les laisser sécher avant utilisation.
6. Retirer le film protecteur sur le dessus de l'emballage du dispositif de transfert. Ne pas sortir le dispositif de son emballage.



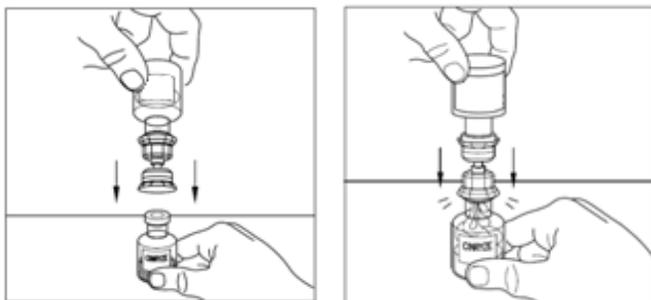
7. Remarque : Le dispositif de transfert doit être fixé au flacon de diluant avant d'être fixé au flacon de poudre, de façon que le vide existant dans le flacon de poudre ne soit pas perdu. Placer le flacon de diluant sur une surface plane et insérer l'extrémité bleue du dispositif de transfert dans le flacon de diluant, en enfonçant jusqu'à ce que le perforateur transperce le centre du bouchon du flacon de diluant et que le dispositif s'enclenche. Le dispositif de transfert doit être en position verticale avant de transpercer le bouchon.



8. Retirer l'emballage plastique du dispositif de transfert et le jeter. Prendre garde de ne pas toucher l'extrémité exposée du dispositif de transfert.



9. Placer le flacon de poudre sur une surface plane. Retourner le dispositif de transfert et le flacon de diluant contenant l'eau stérile pour injection et insérer l'extrémité transparente du dispositif de transfert dans le flacon de poudre, en enfonçant jusqu'à ce que le perforateur transperce le bouchon en caoutchouc et que le dispositif s'enclenche. Le dispositif de transfert doit être en position verticale avant de transpercer le bouchon du flacon de poudre. Le vide présent dans le flacon de poudre va aspirer le diluant. S'il n'y a pas de vide dans le flacon, ne pas utiliser le produit.



10. Faire doucement tourner le flacon de poudre jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Ne pas agiter le flacon. Vérifier que la poudre est entièrement dissoute.



11. Détacher le flacon de diluant en le tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. Ne pas retirer du flacon de poudre l'extrémité transparente du dispositif de transfert.



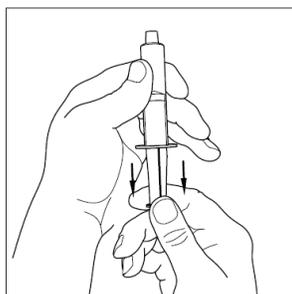
UN flacon de CINRYZE reconstitué contient 500 UI d'inhibiteur de C1 dans 5 mL, ce qui correspond à une concentration de 100 UI/mL.

DEUX flacons de poudre de CINRYZE doivent être reconstitués pour préparer une dose (1000 UI/10 mL). Par conséquent, recommencer les étapes 1 à 11 ci-dessus en utilisant un autre dispositif de transfert pour reconstituer le second flacon de poudre. Ne pas réutiliser le dispositif de transfert. CINRYZE doit être administré à température ambiante dans les 3 heures qui suivent la reconstitution.

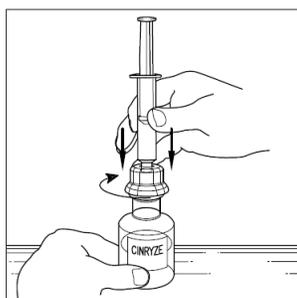
Procédé d'administration

1. Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de l'administration.
2. Après reconstitution, les solutions de CINRYZE sont incolores à légèrement bleues et limpides. Ne pas utiliser le produit si les solutions sont troubles ou si elles présentent une coloration anormale.

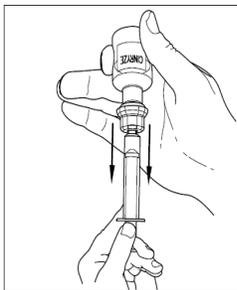
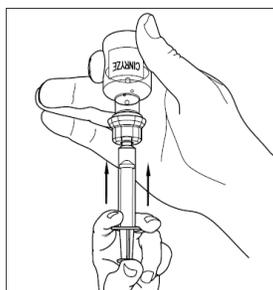
3. Prendre une seringue stérile jetable de 10 mL, et tirer sur le piston pour laisser entrer environ 5 mL d'air dans la seringue. Il est recommandé d'utiliser une seringue sans silicone.



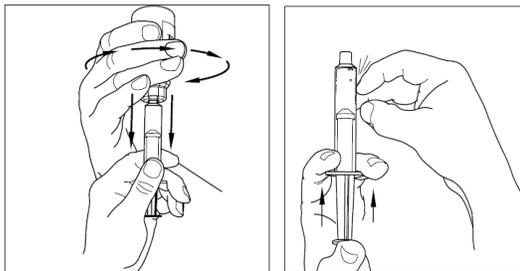
4. Fixer la seringue sur la partie supérieure de l'extrémité transparente du dispositif de transfert en la tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.



5. Retourner le flacon et injecter l'air dans la solution; ensuite, aspirer lentement la solution de CINRYZE reconstituée dans la seringue.



6. Détacher la seringue du flacon en la tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et en la détachant de l'extrémité transparente du dispositif de transfert.



7. Au moyen de la même seringue, recommencer les étapes 3 à 6 avec un deuxième flacon de CINRYZE reconstitué pour obtenir une dose complète de 10 mL. Administrer CINRYZE tout de suite après la préparation dans la seringue, mais ne pas administrer le produit s'il contient des particules ou si la solution est trouble.
8. Fixer une aiguille à la seringue contenant la solution de CINRYZE et l'injecter au patient par voie intraveineuse. Administrer 1000 UI (reconstituées dans 10 mL d'eau stérile pour injection) de CINRYZE en injection intraveineuse à un débit de 1 mL par minute pendant 10 minutes.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de CINRYZE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Consultez votre professionnel de la santé si vous manquez une dose de CINRYZE.

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

Comme tout autre médicament, CINRYZE peut causer des effets secondaires chez certaines personnes et non chez d'autres.

Consultez immédiatement votre médecin si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants après la prise de ce médicament. Bien qu'ils soient rares, les symptômes d'allergie peuvent être graves.

- Apparition subite de sifflements respiratoires, d'une difficulté à respirer, d'une enflure des paupières, du visage ou des lèvres, d'éruptions cutanées ou de démangeaisons (surtout si elles touchent le corps entier).

L'effet indésirable le plus fréquent est l'éruption cutanée.

En prenant CINRYZE vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux énumérés dans cette liste. Si vous ressentez des effets secondaires non énumérés ici, contactez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;
- ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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.

Entreposage :

Ne pas utiliser CINRYZE après la date de péremption inscrite sur la boîte ou les flacons après les lettres « EXP ». Entreposer et transporter entre 2 et 25 °C. Ne pas congeler. Entreposer le produit dans son emballage d'origine pour le garder à l'abri de la lumière.

Une fois reconstituée, la solution de CINRYZE doit être utilisée immédiatement.

Les médicaments ne doivent pas être jetés aux égouts ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de CINRYZE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur les médicaments pour le patient. Ce document est disponible sur le [site Web de Santé Canada \(https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html\)](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html), le site Web du fabricant www.takeda.com/fr-ca/, ou peut être obtenu en téléphonant à Innomar Strategies, Inc. au 1-888-960-8746.

Le présent dépliant a été rédigé par
Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 22 février 2021

CINRYZE^{MD} et le logo CINRYZE^{MD} sont des marques de commerce déposées de ViroPharma Biologics LLC. Takeda^{MC} et le logo de Takeda^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.