

## MENTIONS LEGALES LONGUES

### CINRYZE 500 UNITES, POUDRE ET SOLVANT POUR SOLUTION INJECTABLE

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

**1. Dénomination du médicament :** Cinryze 500 unités poudre et solvant pour solution injectable. **2. Composition qualitative et quantitative :** Chaque flacon de poudre unidose contient 500 unités d'inhibiteur de C1 (humain) produit à partir de plasma de donneurs humains. Après reconstitution, un flacon contient 500 unités d'inhibiteur de C1 (humain) pour 5 mL, soit une concentration de 100 unités/mL. Une unité équivaut à la quantité moyenne d'inhibiteur de C1 présent dans 1 mL de plasma humain normal. La teneur totale en protéine de la solution reconstituée est de  $15 \pm 5$  mg/mL. **Excipient à effet notoire :** Chaque flacon de Cinryze contient approximativement 11,5 mg de sodium. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. Forme pharmaceutique :** Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre blanche. Le solvant est une solution limpide et incolore. **4. Données cliniques :** **4.1. Indications thérapeutiques :** Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioedème chez les adultes les adolescents et les enfants (âgés de 2 ans et plus) présentant un angioedème héréditaire (AOH). Prévention systématique des crises d'angioedème chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 6 ans et plus) présentant des crises sévères et récidivantes d'angioedème héréditaire (AOH), intolérants ou pas suffisamment protégés par des traitements préventifs par voie orale, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée. **4.2. Posologie et mode d'administration :** Le traitement par Cinryze doit être instauré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans les soins aux patients présentant un angioedème héréditaire (AOH). **Posologie :** **Adultes :** *Traitement des crises d'angioedème :* • 1 000 unités de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise d'angioedème. • Une deuxième dose de 1 000 unités peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes. • Pour les patients présentant des crises laryngées, ou si le traitement tarde à être mis en œuvre, la deuxième dose peut être administrée avant la fin de ce délai de 60 minutes. *Prévention systématique des crises d'angioedème :* • La posologie initiale recommandée dans la prévention systématique des crises d'angioedème est de 1 000 unités de Cinryze tous les 3 ou 4 jours ; 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. *Prévention des crises d'angioedème avant une intervention :* • 1 000 unités de Cinryze dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale. **Population pédiatrique :** *Adolescents :* Pour le traitement, la prévention systématique et la prévention avant une intervention chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans, la dose est la même que pour les adultes. *Enfants :* La sécurité et l'efficacité de Cinryze chez les enfants âgés de moins de 2 ans n'ont pas été établies. Les données étayant les recommandations posologiques chez les enfants âgés de moins de 6 ans sont très limitées. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

| Traitement des crises d'angioedème  | Prévention des crises d'angioedème avant une intervention                     | Prévention systématique des crises d'angioedème                  |
|---|---|--|
| <u>2 à 11 ans, &gt; 25 kg :</u><br>1 000 unités de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise | <u>2 à 11 ans, &gt; 25 kg :</u><br>1 000 unités de Cinryze dans les 24 heures | <u>6 à 11 ans :</u><br>La posologie initiale recommandée dans la |

|  |  |   |
|--|--|---|
| <p>aiguë.</p> <p>Une deuxième dose de 1 000 unités peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.</p> <p><u>2 à 11 ans, 10 à 25 kg :</u><br/>500 unités de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise aiguë.</p> <p>Une deuxième dose de 500 unités peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.</p> | <p>précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.</p> <p><u>2 à 11 ans, 10 à 25 kg :</u><br/>500 unités de Cinryze dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.</p> | <p>prévention systématique des crises d'angioedème est de 500 unités de Cinryze tous les 3 ou 4 jours ; 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.</p> |
|--|--|---|

Patients âgés : Aucune investigation particulière n'a été menée. Pour le traitement, la prévention systématique et la prévention avant une intervention chez les sujets âgés de 65 ans et plus, la dose est la même que pour les adultes. Patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique : Aucune investigation particulière n'a été menée. Pour le traitement, la prévention systématique et la prévention avant une intervention chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique, la dose est la même que pour les adultes. Mode d'administration : Par voie intraveineuse. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6. Le produit reconstitué doit être administré par injection intraveineuse à un débit de 1 mL par minute. **4.3. Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Événements thrombotiques : Des événements thrombotiques ont été décrits chez des nouveau-nés et nourrissons subissant un pontage cardiaque alors qu'ils recevaient de fortes doses (hors AMM [autorisation de mise sur le marché]) d'un autre produit inhibiteur de C1 (jusqu'à 500 unités/kg) pour prévenir le syndrome de fuite capillaire. D'après une étude menée chez l'animal, il existe un seuil de risque thrombogène à des doses supérieures à 200 unités/kg. Les patients présentant des facteurs de risque connus (y compris la présence d'un cathéter à demeure) doivent être surveillés étroitement. Agents transmissibles : 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 clinique des donneurs, le dépistage des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque dons 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 ne peut pas être totalement exclu. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux. Les mesures prises sont considérées comme efficaces pour les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC ainsi que pour les virus non enveloppés tels que le VHA et le parvovirus B19. Une vaccination appropriée (contre les hépatites A et B) doit être envisagée chez les patients recevant régulièrement ou à plusieurs reprises un produit à base d'inhibiteur de C1 dérivé du plasma humain. Il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot du médicament chaque fois que Cinryze est administré à un patient, afin d'assurer la traçabilité du lot reçu par le patient. Hypersensibilité : Comme avec tous les produits biologiques, des réactions d'hypersensibilité peuvent se produire. Les réactions d'hypersensibilité peuvent présenter des symptômes similaires à ceux des crises Cinryze 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable – ML030717 - EXA/FR//0230

d'angioedème. Les patients doivent être informés des signes précurseurs des réactions d'hypersensibilité, notamment urticaire, urticaire généralisée, oppression de la poitrine, sifflement, hypotension et anaphylaxie. L'apparition de ces symptômes après l'administration doit alerter leur médecin. En cas de réactions ou de choc anaphylactiques, un traitement médical d'urgence doit être administré. Traitement à domicile et auto-administration : Les données relatives à l'utilisation de ce médicament à domicile ou en auto-administration sont limitées. Les risques éventuels associés au traitement à domicile sont liés à l'administration elle-même ainsi qu'à la prise en charge des effets indésirables, notamment les réactions d'hypersensibilité. La décision de recourir au traitement à domicile pour un patient relève du médecin traitant qui doit s'assurer qu'une formation appropriée soit dispensée et que la manipulation du médicament soit contrôlée à intervalle régulier. Population pédiatrique : Des événements thrombotiques ont été décrits chez des nouveau-nés et nourrissons subissant un pontage cardiaque alors qu'ils recevaient de fortes doses (hors AMM) d'un autre produit inhibiteur de C1 (jusqu'à 500 unités/kg) pour prévenir le syndrome de fuite capillaire. Sodium : Chaque flacon de Cinryze contient approximativement 11,5 mg de sodium. A prendre en compte chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en sodium.

**4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** : Grossesse : L'utilisation d'un inhibiteur de C1 au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet délétère de l'inhibiteur de C1 sur la grossesse ou pour le fœtus/nouveau-né. À ce jour, il n'existe aucune autre donnée pertinente de nature épidémiologique. Aucun effet maternel ou embryofœtal du traitement n'a été observé lors des études sur la reproduction chez des rats à des doses allant jusqu'à 28 fois la dose clinique recommandée (1 000 unités) sur la base d'un poids corporel adulte moyen de 70 kg. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Par conséquent, Cinryze ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Allaitement : On ne sait pas si l'inhibiteur de C1 est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Cinryze en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme. Fertilité : Aucune étude spécifique sur la fertilité, le développement embryonnaire précoce et le développement post-natal ni aucune étude de cancérogenèse n'ont été menées (voir rubrique 5.3). **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : D'après les études cliniques actuellement disponibles, Cinryze a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. **4.8. Effets indésirables** : Résumé du profil de sécurité : Le seul effet indésirable fréquent observé après la perfusion de Cinryze lors des études cliniques a été une éruption cutanée ; la description des caractéristiques de ces éruptions n'était pas spécifique ; elles étaient habituellement décrites comme touchant les extrémités supérieures, la poitrine, l'abdomen ou le site d'injection. Aucune de ces éruptions cutanées n'était grave et aucune n'a entraîné l'arrêt du traitement. Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir (voir rubrique 4.4). Liste tabulée des effets indésirables : La fréquence d'un effet indésirable était estimée essentiellement à partir de la somme des événements indésirables uniques associés à Cinryze, décrits dans l'ensemble des 8 études cliniques terminées chez les sujets présentant un AOH. Cela comprend les données issues de deux études contrôlées contre placebo, de trois études en ouvert, de trois sujets dans le cadre d'un usage compassionnel et des rapports de pharmacovigilance. Au total, on dénombre 385 expositions de sujets, avec plus de 14 500 injections de Cinryze au cours de ces études. Les effets indésirables du traitement par Cinryze sont classés par système de classes d'organes MedDRA et par fréquence absolue dans le tableau 1. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies ainsi : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent

Cinryze 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable – ML030717 - EXA/FR//0230

( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des études cliniques et des rapports post-commercialisation**

| Classe de système d'organe                              | Fréquence : Effet indésirable  |
|---|--|
| Affections du système immunitaire                       | Fréquence indéterminée : Hypersensibilité  |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition              | Peu fréquent : Hyperglycémie   |
| Affections du système nerveux                           | Peu fréquent : Étourdissements, céphalées  |
| Affections vasculaires                                  | Peu fréquent : Thrombose veineuse, phlébite, brûlure veineuse, bouffées vasomotrices                                 |
| Affections respiratoires thoraciques et médiastinales   | Peu fréquent : Toux  |
| Affections gastro-intestinales                          | Peu fréquent : Nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales   |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané           | Fréquent : Éruption cutanée<br>Peu fréquent : Dermate de contact, érythème, prurit                                   |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques         | Peu fréquent : Œdème des articulations, arthralgie, myalgie  |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Peu fréquent : Éruption cutanée/érythème au site d'injection, douleur au site de perfusion, gêne thoracique, pyrexie |

Description d'effets indésirables sélectionnés : Parmi les cas de thrombose veineuse, le facteur de risque sous-jacent le plus fréquent était la présence d'un cathéter à demeure. Les réactions locales au site d'injection étaient peu fréquentes. Lors des études cliniques, des réactions locales (décrites comme une douleur, un hématome ou une éruption cutanée au site d'injection/du cathéter, une brûlure veineuse ou une phlébite) se sont produites en association avec 0,2 % des perfusions. Population pédiatrique : Dans les études cliniques, 61 patients différents de la population pédiatrique ont été inclus et ont reçu plus de 2 500 perfusions de Cinryze (2 à 5 ans : n = 3 ; 6 à 11 ans : n = 32 ; 12 à 17 ans : n = 26). Chez ces enfants et adolescents, les seuls effets indésirables avec Cinryze étaient des céphalées, des nausées, une pyrexie et un érythème au site de perfusion. Aucun de ces effets indésirables n'était grave et aucun n'a entraîné l'arrêt du traitement. Globalement, la tolérance et la sécurité de Cinryze étaient comparables chez les enfants, les adolescents et les adultes. En ce qui concerne la sécurité vis-à-vis des agents transmissibles, voir rubrique 4.4. Déclaration des effets indésirables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) **4.9. Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

**5. Propriétés pharmacologiques : 5.1 Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans l'angioedème héréditaire, C1-inhibiteur, dérivé plasmatique, Code ATC : B06AC01. Mécanisme d'action : L'inhibiteur de C1 appartient à la superfamille de protéines de type inhibiteur de la protéase à sérine, ou serpine. La principale fonction 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, dont la forme mature comporte 478 acides aminés, avec une masse moléculaire apparente de 105 kD. 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

Cinryze 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable – ML030717 - EXA/FR//0230

voie classique, ainsi que deux protéases à sérine associées à la lectine liant le mannose dans la voie des lectines. C4 constitue le principal substrat de l'enzyme C1 activée ; une C1 non inhibée entraîne une diminution des taux de C4. 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 kallicréine et au facteur XIIa, ce qui les inactive. Dans la mesure où 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. Effets pharmacodynamiques : Dans les études cliniques, l'administration intraveineuse de Cinryze a provoqué une augmentation importante des concentrations systémiques de l'inhibiteur de C1 fonctionnel et antigénique dans l'heure suivant l'administration. L'administration d'inhibiteur de C1 augmente les concentrations sériques de l'inhibiteur de C1 et restaure transitoirement la régulation naturelle des systèmes de la voie par contact, du complément et du système fibrinolytique, contrôlant ainsi la formation d'œdème ou la propension à former des œdèmes. De faibles concentrations sériques en C4 sont souvent corrélées à des crises d'AOH. Le traitement par Cinryze a entraîné une augmentation des concentrations en C4 après 12 heures. La différence des variations des valeurs moyennes par rapport aux valeurs initiales entre les groupes de traitement était statistiquement significative ( $p = 0,0017$ ), ce qui démontre l'association entre le traitement par Cinryze et l'augmentation de l'activité C4 (Cinryze + 2,9 mg/dL contre placebo + 0,1 mg/dL). Efficacité et sécurité cliniques : Les données de deux études cliniques randomisées, en double insu, contrôlées contre placebo (LEVP 2005-1/A et LEVP 2005-1/B), de deux études en ouvert (LEVP 2006-1 et LEVP 2006-4) et de deux études pédiatriques (0624-203 et 0624-301) ont démontré l'efficacité de Cinryze dans la prévention et le traitement des crises d'angioedème chez les sujets présentant un AOH. Cinryze dans le traitement des crises d'AOH : L'étude LEVP 2005-1/A randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo a été menée sur des groupes parallèles ; 71 sujets présentant des crises aiguës d'AOH ont été randomisés (36 dans le groupe Cinryze et 35 dans le groupe placebo). L'étude a démontré que le traitement par Cinryze dans les 4 heures suivant le début d'une crise d'AOH entraînait une diminution de plus de deux fois du temps s'écoulant avant le début d'un soulagement manifeste du symptôme déterminant de crise d'AOH comparativement au placebo (délai médian de 2 heures pour Cinryze contre > 4 heures pour le placebo,  $p = 0,048$ ). Le traitement par Cinryze a également entraîné une diminution de plus de 2 fois du délai avant résolution complète de la crise d'AOH par rapport au placebo (délai médian de 12,3 heures contre 31,6 heures,  $p = 0,001$ ). Le pourcentage de sujets dont le soulagement manifeste du symptôme déterminant de crise d'AOH débutait dans les 4 heures suivant l'administration était de 60 % dans le groupe Cinryze et de 42 % dans le groupe placebo ( $p = 0,062$ ). Parmi les 15 sujets traités par Cinryze en ouvert pour des crises d'AOH laryngé, aucun n'a nécessité une intubation. Dans l'étude en ouvert LEVP 2006-1, 101 sujets ont été traités pour 609 crises aiguës d'AOH au total (nombre médian de 3 crises par sujet ; plage : 1 - 57). On a observé un soulagement manifeste du symptôme déterminant pour 87 % des crises dans les 4 heures suivant l'administration de Cinryze. Pour 95 % des crises, un soulagement clinique a été observé ou les sujets pouvaient rentrer chez eux dans les 4 heures. Pour les sujets présentant > 1 crise, la proportion de crises répondant dans les 4 heures suivant l'administration de Cinryze et le délai avant la réponse étaient comparables quel que soit le nombre de crises traitées. Parmi les 84 crises distinctes d'AOH laryngé, aucune n'a nécessité une intubation après le traitement par Cinryze. Cinryze dans la prévention systématique des crises d'AOH : L'étude LEVP 2005-1/B était randomisée, en double insu, contrôlée contre placebo, avec permutation des traitements ; l'efficacité était évaluable pour 22 sujets (randomisés et traités au cours des deux périodes permutées). L'étude a démontré que la prophylaxie par Cinryze entraînait une diminution de plus de 2 fois du nombre de crises d'AOH par rapport au placebo (moyenne de 6,3 crises pour Cinryze contre 12,8 pour le placebo,  $p < 0,0001$ ). Les crises

d'angioedème ont également été moins sévères durant la prophylaxie par Cinryze comparativement au placebo (score moyen de gravité de 1,3 contre 1,9, soit une réduction de 32 %,  $p = 0,0008$ ) et plus courtes (2,1 jours en moyenne contre 3,4 jours, soit une réduction de 38 %,  $p = 0,0004$ ). Le nombre total de jours d'œdème durant la prophylaxie par Cinryze a été réduit comparativement au placebo (10,1 jours en moyenne contre 29,6 jours, soit une réduction de 66 %,  $p < 0,0001$ ). En outre, moins d'injections de Cinryze en ouvert ont été nécessaires pour le traitement des crises d'AOH durant la prophylaxie par Cinryze comparativement au placebo (4,7 injections en moyenne contre 15,4 injections, soit une réduction de 70 %,  $p < 0,0001$ ). Dans l'étude LEVP 2006-4 menée en ouvert, 146 sujets ont reçu Cinryze en prophylaxie AOH sur des périodes allant de 8 jours à environ 32 mois (durée médiane de 8 mois). Avant l'inclusion, les sujets signalaient un taux médian de 3,0 crises d'AOH par mois (plage : 0,08 - 28,0) ; durant la prophylaxie par Cinryze, ce taux était de 0,21 (plage : 0 - 4,56) et 86 % des sujets ont présenté en moyenne  $\leq 1$  crise par mois. Pour les sujets recevant une prophylaxie par Cinryze pendant au moins 1 an, le taux mensuel de crises par sujet est resté constamment bas (0,34 crise par mois) par rapport aux taux observés avant l'étude. Cinryze dans la prévention des crises d'AOH avant une intervention : Cinryze a été administré en ouvert dans les 24 heures précédant un total de 91 interventions médicales, dentaires ou chirurgicales dans tout le programme clinique (40 interventions chez les enfants et 51 interventions chez les adultes). Pour 98 % des interventions, aucune crise d'AOH n'a été décrite dans les 72 heures suivant la dose de Cinryze. Population pédiatrique : Tranche d'âge de 6 à 11 ans : Traitement : Etude LEVP 2006-1 : vingt-deux enfants et adolescents ont été traités pour 121 crises aiguës d'AOH. La proportion de crises d'AOH obtenant un soulagement manifeste du symptôme déterminant dans les 4 heures suivant le traitement par Cinryze a été comparable entre les 22 enfants/adolescents inclus (tranche d'âge : 2 - 17) et les adultes, avec respectivement 89 % et 86 % des crises soulagées. Étude 0624-203 : neuf patients (tranche d'âge : 6 à 11 ans) ont été inclus et ont reçu une dose unique de Cinryze : 3 patients (10 à 25 kg) ont reçu 500 unités, 3 patients ( $> 25$  kg) ont reçu 1 000 unités et 3 patients ( $> 25$  kg) ont reçu 1 500 unités. Les 9 patients (100 %) ont obtenu un début de soulagement manifeste du symptôme déterminant dans les 4 heures suivant l'instauration du traitement par Cinryze. Le délai médian était de 0,5 heure (plage : 0,25-2,5 heures) : 1,25, 0,25 et 0,5 heure dans les groupes 500 unités, 1 000 unités et 1 500 unités respectivement. Chez les 9 patients, le délai médian de résolution complète de la crise d'AOH était de 13,6 heures (plage : 1,6-102,3 heures). Prévention : Etude LEVP 2006-4 : avant inclusion, 23 enfants/adolescents (tranche d'âge : 3 à 17 ans) signalaient un taux médian de 3,0 crises d'AOH par mois (plage : 0,5 - 28,0). Au cours de l'étude, alors qu'ils recevaient une prophylaxie par Cinryze (1 000 unités tous les 3 à 7 jours, à l'exception d'un enfant de 3 ans recevant 500 unités tous les 3 à 7 jours), les enfants/adolescents des différentes tranches d'âge ont présenté des taux médians de 0,4 crise d'AOH par mois (plage : 0 - 3,4) et 87 % des enfants/adolescents ont rapporté en moyenne  $\leq 1$  crise par mois ; ces résultats étaient comparables à ceux observés chez les adultes. Étude 0624-301 : six enfants (âgés de 6 à 11 ans) ont été inclus et randomisés pour recevoir le traitement deux fois par semaine pendant 12 semaines en deux séquences de traitement (500/1 000 unités ou 1 000/500 unités de Cinryze). Il a été observé avec les deux doses une réduction comparable de la fréquence des crises et un bénéfice clinique en termes de sévérité et de durée des crises et du besoin d'un traitement d'urgence. Tranche d'âge : moins de 6 ans : Chez les 3 patients âgés de moins de 6 ans, l'administration de Cinryze (500 unités ou 1 000 unités) a été associée à des augmentations des taux d'inhibiteur de C1 et de l'efficacité clinique dans le traitement des crises aiguës et la prévention des crises. Globalement, l'administration de Cinryze a été bien tolérée. Dans toutes les études, l'administration de Cinryze a entraîné une augmentation des taux d'inhibiteur de C1 antigénique et fonctionnel comparativement aux valeurs précédant l'injection, chez les enfants/adolescents et chez les adultes. **5.2. Propriétés**

Cinryze 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable – ML030717 - EXA/FR//0230

**pharmacocinétiques :** Une étude pharmacocinétique en ouvert, randomisée, a été menée sur des groupes parallèles avec Cinryze chez des sujets présentant un AOH non symptomatique. Les sujets ont reçu soit une dose intraveineuse unique de 1 000 unités soit une dose de 1 000 unités suivie d'une deuxième dose de 1 000 unités 60 minutes plus tard. Les paramètres pharmacocinétiques moyens de l'inhibiteur de C1 fonctionnel, obtenus à partir des données de concentration corrigées en fonction des valeurs initiales, sont présentés dans le tableau 2. **Tableau 2. Paramètres pharmacocinétiques moyens de l'inhibiteur de C1 fonctionnel après administration de Cinryze.**

| Paramètres  | Dose unique<br>(1 000 unités*) | Dose double<br>(dose de 1 000 unités suivie d'une<br>deuxième dose de 1 000 unités<br>60 minutes plus tard) |
|---|--------------------------------|---|
| C <sub>initiale</sub> (U/mL)  | 0,31 ± 0,20 (n = 12)           | 0,33 ± 0,20 (n = 12)  |
| C <sub>max</sub> (U/mL)   | 0,68 ± 0,08 (n = 12)           | 0,85 ± 0,12 (n = 13)  |
| C <sub>max</sub> corrigée en fonction de la<br>valeur initiale (U/mL)       | 0,37 ± 0,15 (n = 12)           | 0,51 ± 0,19 (n = 12)  |
| t <sub>max</sub> (h) [médiane (plage)]                                      | [1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)    | [2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)  |
| ASC <sub>(0-t)</sub> (U*h/mL)   | 74,5 ± 30,3 (n = 12)           | 95,9 ± 19,6 (n = 13)  |
| ASC <sub>(0-t)</sub> corrigée en fonction<br>de la valeur initiale (U*h/mL) | 24,5 ± 19,1 (n = 12)           | 39,1 ± 0,20 (n = 12)  |
| Clairance (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. Après administration intraveineuse d'une dose unique de Cinryze à des sujets souffrant d'AOH, la concentration sérique de l'inhibiteur de C1 fonctionnel a doublé en 1 à 2 heures. La concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>) et l'aire sous la courbe de concentration en fonction du temps (ASC) semblaient augmenter entre la dose unique et la dose double, mais cette augmentation n'était pas proportionnelle à la dose. La demi-vie d'élimination moyenne de l'inhibiteur de C1 fonctionnel après administration de Cinryze était de 56 heures pour une dose unique et de 65 heures pour la dose double. L'inhibiteur de C1 étant une protéine plasmatique humaine endogène, il ne subit pas le métabolisme par les isoenzymes du cytochrome P450, ni l'excrétion ou les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques présentées par beaucoup des composés de faible masse moléculaire. Le métabolisme attendu d'une glycoprotéine consiste en la dégradation en petits peptides et en acides aminés individuels. À ce titre, les paramètres pharmacocinétiques et l'excrétion de Cinryze ne devraient pas être altérés par une insuffisance rénale ou hépatique.

**Population pédiatrique :** L'activité de l'inhibiteur de C1 fonctionnel a été mesurée chez les enfants dans deux études en ouvert (voir rubrique 5.1). Les augmentations moyennes de l'activité de l'inhibiteur de C1 par rapport à leur valeur initiale, mesurées 1 heure après l'administration chez les enfants de 2 à < 18 ans étaient comprises entre 20 % et 88 % dans l'étude LEVP 2006-1 (traitement) et entre 22 % et 46 % dans l'étude LEVP 2006-4 (prévention) contre respectivement 21 % et 66 % d'une part et 25 % et 32 % d'autre part, chez les adultes. Deux autres études ont été menées pour évaluer les concentrations plasmatiques chez les enfants (6 à 11 ans). Dans l'étude 0624-203, l'activité plasmatique de l'inhibiteur de C1 antigénique et fonctionnel a été évaluée chez 9 patients après une dose IV unique de 500 unités, 1 000 unités ou 1 500 unités de Cinryze déterminée en fonction du poids (voir rubrique 5.1). Des augmentations des concentrations de l'inhibiteur de C1 antigénique et de l'activité fonctionnelle par rapport aux valeurs initiales ont été observés à 1 heure et 24 heures post-dose. Dans l'étude 0624-301, l'activité plasmatique de l'inhibiteur de C1 antigénique et fonctionnel a été mesurée chez 6 patients pré-dose et 1 heure après l'administration IV de Cinryze 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable – ML030717 - EXA/FR//0230

deux doses de Cinryze (500 unités et 1 000 unités) tous les 3 ou 4 jours pendant 12 semaines. Les deux doses de Cinryze ont entraîné des concentrations valeurs pertinentes de l'activité antigénique et fonctionnelle de l'inhibiteur de C1. **5.3. Données de sécurité préclinique :** Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie générale et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Aucune étude de génotoxicité n'a été menée car il est peu probable que la substance active interagisse directement avec l'ADN ou les autres éléments chromosomiques. Aucune étude sur la fertilité, le développement embryonnaire précoce et post-natal ou sur la cancérogenèse n'a été menée car l'administration chronique à des animaux devrait être associée à l'apparition d'anticorps neutralisants dirigés contre la protéine humaine. **6. Données pharmaceutiques :**

**6.1. Liste des excipients :** Poudre : Chlorure de sodium, saccharose, citrate de sodium, L-valine, L-alanine, L-thréonine. Solvant : Eau pour préparations injectables.

**6.2. Incompatibilités :** Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. Utiliser uniquement une seringue sans silicone (fournie dans la boîte) pour l'administration du produit.

**6.3. Durée de conservation :** 2 ans. Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement. La stabilité physico-chimique a toutefois été démontrée pendant 3 heures à température ambiante (15 °C – 25 °C).

**6.4. Précautions particulières de conservation :** À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

**6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :** 500 unités d'inhibiteur de C1 dans un flacon de verre incolore (type I), fermé par un bouchon en caoutchouc (type I) et un opercule en aluminium avec une capsule amovible en plastique. 5 mL d'eau pour préparations injectables dans un flacon de verre incolore (type I), fermé par un bouchon en caoutchouc (type I) et un opercule en aluminium avec une capsule amovible en plastique. Chaque boîte contient : deux flacons de poudre, deux flacons de solvant, 2 dispositifs de transfert à filtre, 2 seringues de 10 mL à usage unique, 2 nécessaires de ponction veineuse et 2 champs de soin.

**6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation :** Chaque kit contient le matériel nécessaire pour l'administration d'une dose de 1 000 unités ou de deux doses de 500 unités. **Reconstitution et administration de Cinryze :** La reconstitution, l'administration du produit et la manipulation du set d'administration et des aiguilles doivent être réalisées avec précaution. Utiliser soit le dispositif de transfert avec filtre fourni avec Cinryze soit une aiguille de transfert du commerce. **Préparation et manipulation :** Cinryze est destiné à être administré en intraveineuse après reconstitution dans de l'eau pour préparations injectables. Le flacon de Cinryze est un flacon unidose. **Reconstitution :** Matériel nécessaire pour préparer une dose de 500 unités : 1 flacon de poudre, 1 flacon de solvant, 1 dispositif de transfert à filtre, 1 seringue de 10 mL à usage unique, 1 nécessaire de ponction veineuse et 1 champ de soin. Matériel nécessaire pour préparer une dose de 1 000 unités : 2 flacons de poudre, 2 flacons de solvant, 2 dispositifs de transfert à filtre, 2 seringues de 10 mL à usage unique, 1 nécessaire de ponction veineuse et 1 champ de soin. Chaque flacon de produit doit être reconstitué avec 5 mL d'eau pour préparations injectables. Un flacon de solution de Cinryze reconstituée correspond à une dose de 500 unités. Deux flacons de solution de Cinryze reconstituée correspondent à une dose de 1 000 unités. Par conséquent, deux flacons sont combinés pour une dose de 1 000 unités.

1. Travailler sur le champ de soin fourni et se laver les mains avant d'effectuer les gestes suivants.
2. Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de la procédure de reconstitution.
3. Vérifier que le flacon de poudre et le flacon de solvant sont à température ambiante (15 °C à 25 °C).
4. Dégager l'étiquette du flacon de poudre en tirant sur la bandelette selon les pointillés, à partir du triangle inversé.
5. Retirer les capsules en plastique des flacons de poudre et de solvant.
6. Nettoyer les bouchons avec une compresse de désinfection et les laisser sécher avant utilisation.
7. Retirer le film protecteur situé sur le dessus de l'emballage du dispositif de transfert. Ne pas sortir le Cinryze 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable – ML030717 - EXA/FR//0230



dispositif de son emballage. **8.** Remarque : le dispositif de transfert doit être fixé sur le flacon de solvant avant d'être fixé au flacon de poudre, de façon à ce que le vide existant dans le flacon de poudre ne soit pas perdu. Placer le flacon de solvant sur une surface plane et insérer l'extrémité bleue du dispositif de transfert dans le flacon de solvant, en enfonçant jusqu'à ce que le perforateur transperce le centre du bouchon du flacon de solvant et que le dispositif s'enclenche. Le dispositif de transfert doit être en position verticale avant de transpercer le bouchon. **9.** Retirer l'emballage plastique du dispositif de transfert et le jeter. Prendre garde à ne pas toucher l'extrémité exposée du dispositif de transfert. **10.** Placer le flacon de poudre sur une surface plane. Retourner le dispositif de transfert et le flacon de solvant contenant l'eau pour préparations injectables 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 solvant. S'il n'y a pas de vide dans le flacon, ne pas utiliser le produit. **11.** Tourner le flacon de poudre par rotation douce jusqu'à ce que toute la poudre soit dissoute. Ne pas agiter le flacon de poudre. Vérifier que la poudre est entièrement dissoute. **12.** Détacher le flacon de solvant 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 unités d'inhibiteur de C1 dans 5 mL, ce qui correspond à une concentration de 100 unités/mL. Procéder à l'administration si le patient doit recevoir *une dose de 500 unités*. Deux flacons de poudre de Cinryze doivent être reconstitués pour préparer une dose (1 000 unités/10 mL). Par conséquent, recommencer les étapes 1 à 12 ci-dessus avec un autre emballage contenant un dispositif de transfert pour reconstituer le second flacon de poudre. Ne pas réutiliser le dispositif de transfert. . Une fois les deux flacons reconstitués, procéder à l'administration pour une dose de 1 000 unités. Procédé d'administration pour une dose de 500 unités : **1.** Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de l'administration. **2.** Après reconstitution, les solutions de Cinryze sont limpides et incolores à légèrement bleues. Ne pas utiliser le produit si les solutions sont troubles ou si elles présentent une coloration anormale. **3.** À l'aide d'une seringue stérile de 10 mL à usage unique, tirer sur le piston pour laisser entrer environ 5 mL d'air dans la seringue. **4.** Fixer la seringue sur l'extrémité transparente de la partie supérieure du dispositif de transfert en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre. **5.** Retourner le flacon doucement et injecter l'air dans la solution puis prélever lentement la solution reconstituée de Cinryze dans la seringue. **6.** Détacher la seringue du flacon en la tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et en la libérant de l'extrémité transparente du dispositif de transfert. **7.** Inspecter la solution reconstituée de Cinryze pour mettre en évidence la présence de particules avant administration; ne pas administrer le produit si des particules sont observées. **8.** Fixer le nécessaire de ponction veineuse sur la seringue contenant la solution de Cinryze et injecter au patient par voie intraveineuse. Administrer 500 unités (reconstituées dans 5 mL d'eau pour préparations injectables) de Cinryze en injection intraveineuse à un débit de 1 mL par minute pendant 5 minutes. *Procédé d'administration pour une dose de 1 000 unités :* **1.** Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de l'administration. **2.** Après reconstitution, les solutions de Cinryze sont limpides et incolores à légèrement bleues. Ne pas utiliser le produit si les solutions sont troubles ou si elles présentent une coloration anormale. **3.** À l'aide d'une seringue stérile de 10 mL à usage unique, tirer sur le piston pour laisser entrer environ 5 mL d'air dans la seringue. **4.** Fixer la seringue sur l'extrémité transparente de la partie supérieure du dispositif de transfert en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre. **5.** Retourner le flacon doucement et injecter l'air dans la solution puis prélever lentement la solution reconstituée de Cinryze dans la seringue. **6.** Détacher la seringue du flacon en la tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et en la libérant de l'extrémité transparente du dispositif de transfert. **7.** À l'aide de la même Cinryze 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable – ML030717 - EXA/FR//0230

seringue, recommencer les étapes 3 à 6 avec un deuxième flacon de Cinryze reconstitué pour obtenir une dose complète de 10 mL. **8.** Inspecter la solution reconstituée de Cinryze pour mettre en évidence la présence de particules avant administration; ne pas administrer le produit si des particules sont observées. **9.** Fixer le nécessaire de ponction veineuse sur la seringue contenant la solution de Cinryze et injecter au patient par voie intraveineuse. Administrer 1 000 unités (reconstituées dans 10 mL d'eau pour préparations injectables) de Cinryze en injection intraveineuse à un débit de 1 mL par minute pendant 10 minutes. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Shire Services BVBA - Rue Montoyer 47 - B 1000 Bruxelles - Belgique. **8. Numéro d'autorisation de mise sur le marché :** EU/1/11/688/001 – CIP : 3400921856309 – CINRYZE 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable – Voie intraveineuse – Poudre : flacon (verre) ; Solvant : flacon (verre) – Boîte de 2 flacons (poudre) + 2 flacons (solvant) **9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation :** 15 juin 2011/26 mai 2016. **10. Date de mise à jour du texte :** Janvier 2017. **Conditions de prescriptions et de délivrance :** Liste I. Médicament soumis à prescription hospitalière. • **Prix ou tarif de responsabilité (HT) par UCD :** UCD 9382351 (flacon de 5 ml) : 600€. Inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 65%. Inscrit sur la liste des spécialités prises en charge en sus des GHS. • Non remboursé chez les enfants âgés de moins de 12 ans : Demande en cours. • Agrément aux collectivités. **Exploitant :** SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris.

**Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à [MedinfoEMEA@shire.com](mailto:MedinfoEMEA@shire.com). SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet [www.shire.fr](http://www.shire.fr). Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à [parisreception@shire.com](mailto:parisreception@shire.com).**

**Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE France. Ces données seront utilisées par SHIRE France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, SHIRE mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en vous adressant au Pharmacien Responsable, SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE France en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique. Cinryze – ML030717 – EXA/FR//0230.**