

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**Inhibiteur de la C1 estérase
humaine**
Nom commercial :
CINRYZE®

OMEDIT IDF 2015

Version : 2

Création : Octobre 2012
Révision : Janvier 2015

Cinryze® fait l'objet d'un Plan de Gestion des Risques (PGR)

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans l'angioedème héréditaire, C1-inhibiteur, dérivé plasmatique, Code ATC : B06AC01.

MEDICAMENT FACTURABLE EN SUS DES GHS

Médicament dérivé du sang (MDS): consigner le numéro de lot du médicament après chaque administration, afin d'assurer la traçabilité du lot reçu par le patient.

Indications AMM

- **Traitement et prévention avant une intervention des crises d'angioedème** chez les adultes et adolescents présentant un angioedème héréditaire (AOH).
- **Prévention systématique** des crises d'angioedème chez les adultes et adolescents présentant des **crises sévères et récidivantes d'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.**

EXTRAITS EPAR - Source EMA rév 8 18/12/2014

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001207/WC500108895.pdf

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

Traitement à instaurer 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** au premier signe de survenue d'une crise aiguë.
- Une deuxième dose de 1000 unités peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.
- Pour les patients présentant des crises sévères, notamment les 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

- **1.000 unités 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** dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.

Population pédiatrique

Pour le traitement, la prévention systématique et la prévention avant une intervention chez les adolescents, la dose est la **même que pour les adultes.**

La sécurité et l'efficacité de Cinryze® chez les enfants **avant l'adolescence** n'ont **pas encore été établies**, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**Inhibiteur de la C1 estérase
humaine**
Nom commercial :
CINRYZE®

OMEDIT IDF 2015

Version : 2

Création : Octobre 2012
Révision : Janvier 2015

Patients âgés : Aucune étude 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 étude 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**.

ADMINISTRATION

✚ Par voie **intraveineuse**.

✚ Le **produit reconstitué doit être administré** à un **débit de 1 ml par minute**.

MODALITES DE PREPARATION/INCOMPATIBILITES

Reconstitution et administration de Cinryze® : utiliser

- soit le dispositif de transfert avec filtre fourni avec Cinryze®
- soit une aiguille de transfert du commerce.
- uniquement une **seringue sans silicone** (fournie dans le nécessaire d'administration) pour l'**administration** du produit.
- **Préparation et manipulation**
 - Administration par voie en IV après reconstitution dans de l'eau pour préparations injectables.
 - Le flacon de Cinryze® est un flacon monodose.
- **Reconstitution : Chaque flacon de produit doit être reconstitué avec 5 ml d'eau pour préparations injectables.**

Deux flacons de Cinryze® reconstitués sont **combinés pour former UNE dose** (1000 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 - 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 dispositif de son emballage.

8-IMPORTANT: 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.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**Inhibiteur de la C1 estérase
humaine**
Nom commercial :
CINRYZE®

OMEDIT IDF 2015

Version : 2

Création : Octobre 2012
Révision : Janvier 2015

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**.

► **DEUX** flacons de poudre de Cinryze® doivent être reconstitués pour préparer **une dose (1000 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.**

○ Procédé d'administration

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-A 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-A l'aide 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.

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 IV. Administrer 1000 unités (reconstituées dans 10 ml d'eau pour préparations injectables) de Cinryze® en injection IV à un débit de **1 ml par minute pendant 10 minutes**.

Incompatibilités :

- Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**Inhibiteur de la C1 estérase
humaine**
Nom commercial :
CINRYZE®

OMEDIT IDF 2015

Version : 2

Création : Octobre 2012
Révision : Janvier 2015

- Utiliser uniquement une **seringue sans silicone** (fournie dans la boîte) pour l'administration du produit.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

✚ Evénements 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) 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

- 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
 - Les réactions d'**hypersensibilité** peuvent présenter des symptômes similaires à ceux des crises 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 médicamenteux, 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.

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

**Inhibiteur de la C1 estérase
humaine**
Nom commercial :
CINRYZE®

OMEDIT IDF 2015

Version : 2

Création : Octobre 2012
Révision : Janvier 2015

- ✚ **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**. Ceci doit être pris en compte par les patients soumis à un régime hyposodé.

CONSERVATION

✚ **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).






✚ **Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière

MODALITES DE PRESCRIPTION

- Liste I : Médicament à prescription hospitalière, inscrit sur la liste rétrocession.
- Agrément aux collectivités
- Médicament facturable en sus des GHS // Prix CEPS : 600 euros HT
- Taux de participation de l'assuré= 35% (JO du 8/03/2013)
- CINRYZE 500 unités, poudre et solvant pour solution injectable : UCD : 9382351

 **Centres de référence et de compétences des angioedèmes non histaminiques**
(Source ORPHANET : <http://bit.ly/13JiDvm> 01/2015)

- **ANGERS**  Consultation du centre de référence des angioedèmes non histaminiques CHU d'Angers
- **BONDY** - APHP-  Consultation du centre de référence des angioedèmes non histaminiques Hôpital Jean Verdier
- **BORDEAUX** Centre de compétences des angioedèmes non histaminiques CHU de Bordeaux – GH Pellegrin
- **CAEN** Centre de compétences des angioedèmes non histaminiques CHU de Caen - Hôpital de la Côte de Nacre
- **GRENOBLE**  Centre de référence des angioedèmes non histaminiques (Coordonnateur: Dr Laurence BOUILLET) CHU de Grenoble - Hôpital Albert Michallon
- **LILLE**  Consultation du centre de référence des angioedèmes non histaminiques CHRU de Lille - Hôpital Claude Huriez
- **LYON**  Consultation du centre de référence des angioedèmes non histaminiques CHRU de Lyon - Hôpital Edouard Herriot
- **MARSEILLE** Centre de compétences des angioedèmes non histaminiques Hôpital de la Conception - AP-HM

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :




**Inhibiteur de la C1 estérase
humaine**

Nom commercial :
CINRYZE®

OMEDIT IDF 2015

Version : 2

Création : Octobre 2012
Révision : Janvier 2015

- **MONTPELLIER**  Consultation du centre de référence des angioœdèmes non histaminiques CHU de Montpellier - Hôpital Saint-Eloi
- **NANCY (VANDOEUVRE-LÈS-NANCY)**  Consultation du centre de référence des angioœdèmes non histaminiques CHU de Nancy - Hôpital de Brabois
- **NICE** Centre de compétences des angioœdèmes non histaminiques CHU de Nice - Hôpital l'Archet 1
- **NIORT** Centre de compétences des angioœdèmes non histaminiques Centre hospitalier général
- **PARIS** – APHP -  Consultation du centre de référence des angioœdèmes non histaminiques - Hôpital Cochin
- **STRASBOURG** Centre de compétences des angioœdèmes non histaminiques CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre