

▼ 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 U poudre et solvant pour solution injectable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre unidose contient 500 unités (U) d'inhibiteur de C1 (humain) produit à partir de plasma de donneurs humains.

Après reconstitution, un flacon contient 500 U d'inhibiteur de C1 (humain) pour 5 mL, soit une concentration de 100 U/mL. Une U équivaut à la quantité d'inhibiteur de C1 présent dans 1 mL de plasma humain normal.

La teneur totale en protéine de la solution reconstituée est de 15 ± 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. DONNEES 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 U de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise d'angioedème.

- Une deuxième dose de 1 000 U 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 U 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 U 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
<p><u>2 à 11 ans, > 25 kg :</u> 1 000 U de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise aiguë.</p> <p>Une deuxième dose de 1 000 U 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> 500 U de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise aiguë.</p> <p>Une deuxième dose de 500 U peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.</p>	<p><u>2 à 11 ans, > 25 kg :</u> 1 000 U de Cinryze dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.</p> <p><u>2 à 11 ans, 10 à 25 kg :</u> 500 U de Cinryze dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.</p>	<p><u>6 à 11 ans :</u> La posologie initiale recommandée dans la prévention systématique des crises d'angioedème est de 500 U 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.

(*) [Les valeurs d'activité sont attribuées par rapport à un étalon de référence interne, où 1 unité (U) est égale à la quantité moyenne d'inhibiteur de C1 présent dans 1 mL de plasma humain normal.]

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 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. À 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 U) 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 ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), 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 : Peu fréquent :	Éruption cutanée Dermatite 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 du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.anism.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 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 kallikréine 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 ≤ 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 :

Étude 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 :

Étude 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 ≤ 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 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 (1 000 unités*)	Dose double (dose de 1 000 unités suivie d'une deuxième dose de 1 000 unités 60 minutes plus tard)
C _{initiale} (U/mL)	0,31 ± 0,20 (n = 12)	0,33 ± 0,20 (n = 12)
C _{max} (U/mL)	0,68 ± 0,08 (n = 12)	0,85 ± 0,12 (n = 13)
C _{max} corrigée en fonction de la valeur initiale (U/mL)	0,37 ± 0,15 (n = 12)	0,51 ± 0,19 (n = 12)
t _{max} (h) [médiane (plage)]	[1,2 (0,3 – 26,0)] (n = 12)	[2,2 (1,0 – 7,5)] (n = 13)
ASC _(0-t) (U*h/mL)	74,5 ± 30,3 (n = 12)	95,9 ± 19,6 (n = 13)
ASC _(0-t) corrigée en fonction 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.

* Les valeurs d'activité attribuées sont exprimées en unités (U) internes.

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_{max}) 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 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 pour l'administration du produit.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution, le produit doit être utilisé immédiatement. La stabilité physico-chimique a toutefois été démontrée pendant 3 heures à température ambiante (entre 15 °C et 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 U 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.

Chaque boîte contient :

Un flacon de poudre.

Matériel NON FOURNI nécessaire à la reconstitution et à l'administration d'un flacon de Cinryze 500U :

1 dispositif de transfert à filtre, 1 seringue de 10 mL à usage unique, 1 nécessaire de ponction veineuse et 1 champ de soin.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Chaque boîte contient la poudre pour reconstitution nécessaire pour une dose de 500 U.
Deux boîtes sont nécessaires pour l'administration d'une dose de 1 000 U.

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 un dispositif de transfert avec filtre (non fourni) soit une aiguille de transfert (non fournie).

Préparation et manipulation

Cinryze est destiné à être administré en intraveineuse après reconstitution dans de l'eau pour préparations injectables (non fournie).

Le flacon de Cinryze est un flacon unidose.

Reconstitution

Matériel nécessaire pour préparer une dose de 500 U : 1 flacon de poudre de Cinryze, 1 flacon de solvant (eau pour préparations injectables) (non fourni), 1 dispositif de transfert à filtre (non fourni), 1 seringue de 10 mL à usage unique (non fournie), 1 nécessaire de ponction veineuse (non fourni) et 1 champ de soin (non fourni).

Matériel nécessaire pour préparer une dose de 1 000 U : 2 flacons de poudre de Cinryze, 2 flacons de solvant (non fournis), 2 dispositifs de transfert à filtre (non fournis), 2 seringues de 10 mL à usage unique (non fournis), 1 nécessaire de ponction veineuse (non fourni) et 1 champ de soin (non fourni).

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 U.

Deux flacons de solution de Cinryze reconstituée correspondent à une dose de 1 000 U. Par conséquent, deux flacons sont combinés pour une dose de 1 000 U.

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 (entre 15 °C et 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. 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 U d'inhibiteur de C1 dans 5 mL, ce qui correspond à une concentration de 100 U/mL. Procéder à l'administration si le patient doit recevoir *une dose de 500 U*.

Deux flacons de poudre de Cinryze doivent être reconstitués pour préparer une dose (1 000 U/10 mL). Par conséquent, recommencer les étapes 1 à 12 ci-dessus. Ne pas réutiliser le dispositif de transfert pour reconstituer les 2 flacons de poudre de Cinryze. Une fois les deux flacons reconstitués, procéder à l'administration pour *une dose de 1 000 U*.

Procédé d'administration pour une dose de 500 U

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 (non fournie), 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 (non fourni) 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 (non fourni) sur la seringue contenant la solution de Cinryze et injecter au patient par voie intraveineuse. Administrer 500 U (reconstituées dans 5 mL d'eau pour préparations injectables (non fourni)) 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 U

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 (non fournie), 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 (non fourni) 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 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 (non fourni) sur la seringue contenant la solution de Cinryze et injecter au patient par voie intraveineuse. Administrer 1 000 U (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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 juin 2011
Date de dernier renouvellement : 26 Mai 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2018

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.e>