

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ 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 UI poudre et solvant pour solution injectable.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon de poudre unidose contient 500 unités internationales (UI) d'inhibiteur de la C1-estérase humain produit à partir de plasma de donneurs humains.

Après reconstitution, un flacon contient 500 UI d'inhibiteur de la C1-estérase humain pour 5 mL, soit une concentration de 100 UI/mL. Une UI équivaut à la quantité d'inhibiteur de la C1-estérase 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. 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 UI de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise d'angioedème.
- Une deuxième dose de 1 000 UI 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 UI 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 UI 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.

<b>Traitement des crises d'angioedème</b>	<b>Prévention des crises d'angioedème avant une intervention</b>	<b>Prévention systématique des crises d'angioedème</b>
<u>2 à 11 ans, &gt; 25 kg :</u> 1 000 UI de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise aiguë.  Une deuxième dose de 1 000 UI peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.	<u>2 à 11 ans, &gt; 25 kg :</u> 1 000 UI de Cinryze dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.	<u>6 à 11 ans :</u> La posologie initiale recommandée dans la prévention systématique des crises d'angioedème est de 500 UI de Cinryze tous les 3 ou 4 jours. Il peut s'avérer nécessaire d'ajuster l'intervalle entre deux administrations et la dose en fonction de la réponse du patient. La nécessité de poursuivre une prophylaxie régulière par Cinryze doit être réévaluée régulièrement.
<u>2 à 11 ans, 10 à 25 kg :</u> 500 UI de Cinryze au premier signe de survenue d'une crise aiguë.  Une deuxième dose de 500 UI peut être administrée si la réponse du patient est insuffisante après 60 minutes.	<u>2 à 11 ans, 10 à 25 kg :</u> 500 UI de Cinryze dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.	

### *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 uniquement.

Le produit reconstitué doit être administré par injection intraveineuse à un débit de 1 mL par minute. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

### **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**

#### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

#### 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 la C1-estérase (jusqu'à 500 unités<sup>(\*)</sup>/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<sup>(\*)</sup>/kg. Les patients présentant des facteurs de risque connus (y compris la présence d'un cathéter à demeure) doivent être surveillés étroitement.

*(\*) [Dans le passé, les valeurs d'activité étaient attribuées par rapport à un étalon de référence interne, où 1 unité (U) est égale à la quantité moyenne d'inhibiteur de la C1-estérase présent dans 1 mL de plasma humain normal.] Un étalon de référence international (UI) est maintenant utilisé, où l'UI est également définie comme la quantité d'inhibiteur de la C1-estérase 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 la C1-estérase dérivé du plasma humain.

### 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 la C1-estérase (jusqu'à 500 unités<sup>(\*)</sup>/kg) pour prévenir le syndrome de fuite capillaire.

### Sodium

Ce médicament contient 11,5 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

## **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 la C1-estérase humain au cours d'un nombre limité de grossesses n'a apparemment révélé aucun effet délétère de l'inhibiteur de la C1-estérase 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 UI) 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 la C1-estérase humain 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

Les effets indésirables très fréquents observés après la perfusion de Cinryze lors des études cliniques ont été des céphalées et des nausées.

#### Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables ont été estimées à partir de 2 études pivots contrôlées contre placebo et de 2 études en ouvert menées chez 251 patients uniques. Seules les fréquences basées sur les taux de notification issus des essais cliniques sont utilisées pour déterminer les catégories de fréquence.

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**

<b>Classe de système d'organe</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Affections du système immunitaire	Fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Hyperglycémie
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Vertiges
Affections vasculaires	Peu fréquent	Thrombose veineuse, phlébite, brûlure veineuse, bouffées vasomotrices
Affections respiratoires thoraciques et médiastinales	Peu fréquent	Toux

Classe de système d'organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements
	Peu fréquent	Diarrhée, douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Éruption cutanée, érythème, prurit
	Peu fréquent	Dermatite de contact
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Peu fréquent	Œdème des articulations, arthralgie, myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Éruption cutanée/érythème au site d'injection, douleur au site de perfusion, pyrexie
	Peu fréquent	Gêne thoracique

#### 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 – voir [Annexe V](#).

### **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, inhibiteur de la C1-estérase, dérivé plasmatique, Code ATC : B06AC01.

#### Mécanisme d'action

L'inhibiteur de la C1-estérase 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 la C1-estérase 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 la C1-estérase 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 la C1-estérase, 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 la C1-estérase fonctionnel et antigénique dans l'heure suivant l'administration. L'administration d'inhibiteur de la C1-estérase augmente les concentrations sériques de l'inhibiteur de la C1-estérase 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)

##### *Cinryze dans le traitement des crises d'AOH*

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<sup>(\*)</sup>, 3 patients (> 25 kg) ont reçu 1 000 unités<sup>(\*)</sup> et 3 patients (> 25 kg) ont reçu 1 500 unités<sup>(\*)</sup>. 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<sup>(\*)</sup>, 1 000 unités<sup>(\*)</sup> et 1 500 unités<sup>(\*)</sup> 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).

#### *Cinryze dans la prévention des crises d'AOH*

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<sup>(\*)</sup> tous les 3 à 7 jours, à l'exception d'un enfant de 3 ans recevant 500 unités<sup>(\*)</sup> 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<sup>(\*)</sup> ou 1 000/500 unités<sup>(\*)</sup> 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.

#### Population pédiatrique (tranche d'âge : moins de 6 ans)

Chez les 3 patients âgés de moins de 6 ans, l'administration de Cinryze (500 unités<sup>(\*)</sup> ou 1 000 unités<sup>(\*)</sup>) a été associée à des augmentations des taux d'inhibiteur de la C1-estérase 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 la C1-estérase 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<sup>(\*)</sup> soit une dose de 1 000 unités<sup>(\*)</sup> suivie d'une deuxième dose de 1 000 unités<sup>(\*)</sup> 60 minutes plus tard. Les paramètres pharmacocinétiques moyens de l'inhibiteur de la C1-estérase humain 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 la C1-estérase fonctionnel après administration de Cinryze**

<b>Paramètres</b>	<b>Dose unique (1 000 unités*)</b>	<b>Dose double (dose de 1 000 unités suivie d'une deuxième dose de 1 000 unités 60 minutes plus tard)</b>
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 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 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.

\* Dans le passé, les valeurs d'activité attribuées étaient 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 la C1-estérase 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 la C1-estérase fonctionnel après administration de Cinryze était de 56 heures pour une dose unique et de 65 heures pour la dose double.

L'inhibiteur de la C1-estérase 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 la C1-estérase 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 la C1-estérase 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 la C1-estérase antigénique et fonctionnel a été évaluée chez 9 patients après une dose IV unique de 500 unités<sup>(\*)</sup>, 1 000 unités<sup>(\*)</sup> ou 1 500 unités<sup>(\*)</sup> de Cinryze déterminée en fonction du poids (voir rubrique 5.1). Des augmentations des concentrations de l'inhibiteur de la C1-estérase 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 la C1-estérase 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<sup>(\*)</sup> et 1 000 unités<sup>(\*)</sup>) 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 la C1-estérase.

### **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**

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

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **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 (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 UI d'inhibiteur de la C1-estérase humain 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 UI ou de deux doses de 500 UI.

### 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 UI : 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 UI : 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 UI.

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

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 UI d'inhibiteur de la C1-estérase humain dans 5 mL, ce qui correspond à une concentration de 100 UI/mL. Procéder à l'administration si le patient doit recevoir *une dose de 500 UI*.

Deux flacons de poudre de Cinryze doivent être reconstitués pour préparer une dose (1 000 UI/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 UI*.

#### Procédé d'administration pour une dose de 500 UI

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 UI (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 UI

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 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 UI (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**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Autriche  
medinfoEMEA@takeda.com

## **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**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT(S) DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)  
D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT  
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET  
D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE  
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE  
UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**



**A. FABRICANT DE LA/DES SUBSTANCE(S) ACTIVE(S) D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Prothya Biosolutions Netherlands B.V.  
Plesmanlaan 125  
1066 CX Amsterdam  
Pays-Bas

Baxalta US Inc.  
4501 Colorado Boulevard  
Los Angeles, CA 90039-1103  
États-Unis

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Autriche

Shire International Licensing B.V.  
Mercuriusplein 11  
2132 HA Hoofddorp  
Pays-Bas

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

- **Libération officielle des lots**

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

### **• Mesures additionnelles de réduction du risque**

Préalablement au lancement du médicament dans chaque État membre, le contenu et le format du matériel éducatif feront l'objet d'un accord entre l'Autorité nationale compétente et le Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit s'assurer qu'au moment du lancement, tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Cinryze ont reçu le kit d'information.

Le kit d'information doit contenir les éléments suivants :

Résumé des Caractéristiques du Produit et notice d'information du patient relatifs à Cinryze,

Matériel éducatif destiné aux professionnels de santé,

Matériel éducatif destiné aux non-professionnels de santé.

Le matériel éducatif destiné aux professionnels de santé doit contenir des informations concernant les éléments clés suivants :

Les données concernant l'utilisation de ce médicament à domicile ou en auto-administration sont limitées.

Il est de la responsabilité du médecin prescripteur de déterminer quels sont les patients susceptibles de bénéficier d'une administration à domicile ou d'une auto-administration de Cinryze.

Il est de la responsabilité du médecin prescripteur de dispenser une formation appropriée au non professionnel de santé qui administrera le traitement à domicile, tel que le patient en auto-administration ou un membre de sa famille. L'administration par le patient ou l'aidant doit être contrôlée régulièrement pour s'assurer qu'elle est toujours pratiquée de façon optimale.

La formation dispensée doit aborder les points suivants :

Précaution de conservation ;

Doses et indications du traitement ;

Préparation d'une dose de Cinryze (500 UI) en reconstituant un flacon ;

Préparation d'une dose de Cinryze (1 000 UI) en reconstituant deux flacons ;

Procédé de reconstitution de chaque flacon ;

Technique de l'injection intraveineuse ;

Mode et vitesse d'administration d'une dose de Cinryze (500 UI) ;

Mode et vitesse d'administration d'une dose de Cinryze (1 000 UI) ;

Instruction de demander un traitement d'urgence par des professionnels de santé si la voie veineuse n'a pas été trouvée ou en l'absence d'efficacité ;  
Instruction pour la prise en charge des effets indésirables éventuels ;

Information sur la nécessité de tenir à jour un carnet pour documenter chaque traitement reçu à domicile et de l'apporter à chaque consultation. Les informations recueillies doivent comprendre :

Date et heure du traitement,  
Numéro de lot et dose reçue,  
Indication pour le traitement (crise aiguë ou prophylaxie),  
Réponse au traitement,  
Tous les effets indésirables éventuels.

Il est de la responsabilité du médecin prescripteur de vérifier que toutes les compétences requises ont été acquises par le non professionnel de santé et que Cinryze peut être administré à domicile de façon sûre et efficace.

L'existence d'un registre post-AMM dans lequel les professionnels de santé sont invités à inscrire les patients.

Le matériel éducatif destiné aux non-professionnels de santé doit contenir des informations concernant les éléments clés suivants :

Les données concernant l'utilisation de ce médicament à domicile ou en auto-administration sont limitées.

Pour certains patients, le médecin prescripteur peut décider que Cinryze peut être administré à domicile par un non-professionnel de santé tel qu'un membre de la famille ou en auto-administration.

Les compétences requises doivent être acquises par les non-professionnels de santé avant que Cinryze ne puisse être administré à domicile de façon sûre et efficace.

Leur médecin prescripteur dispensera une formation sur les points suivants :

Précaution de conservation ;  
Doses et indications du traitement ;  
Préparation d'une dose de Cinryze (500 UI) en reconstituant un flacon ;  
Préparation d'une dose de Cinryze (1 000 UI) en reconstituant deux flacons ;  
Procédé de reconstitution de chaque flacon ;  
Technique de l'injection intraveineuse ;  
Mode et vitesse d'administration d'une dose de Cinryze (500 UI) ;  
Mode et vitesse d'administration d'une dose de Cinryze (1 000 UI) ;  
Instruction de demander un traitement d'urgence par des professionnels de santé si la voie veineuse n'a pas été trouvée ou en l'absence d'efficacité ;  
Instruction pour la prise en charge des effets indésirables éventuels ;  
Information sur la nécessité de tenir à jour un carnet pour documenter chaque traitement reçu à domicile et de l'apporter à chaque consultation. Les informations recueillies doivent comprendre :

Date et heure du traitement,  
Numéro de lot et dose reçue,  
Indication pour le traitement (crise aiguë ou prophylaxie),  
Réponse au traitement,  
Tous les effets indésirables éventuels.

Une notice fournissant des informations détaillées sur les éléments clés de la formation et devant être conservée à domicile pour pouvoir s'y référer ultérieurement.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Un registre post-AMM doit être créé dans le but de collecter des informations supplémentaires sur l'utilisation et la sécurité de Cinryze dans l'UE. Les informations supplémentaires à recueillir comprennent les données sur l'exposition au médicament, les effets indésirables, la fréquence des crises, les données de sécurité à long terme, l'utilisation chez les femmes enceintes avec l'issue des grossesses, ainsi que l'utilisation dans la population pédiatrique. Une attention particulière doit être apportée au suivi des crises graves et des crises laryngées ainsi que des cas pour lesquels le traitement a été instauré plus de 4 heures après le début de la crise ; les renseignements sur la dose administrée, le moment de l'administration, les résultats en termes d'efficacité et de sécurité doivent être transmis. Les données recueillies dans ce registre doivent être communiquées au CHMP lors de la soumission des PSUR.	Cycle PSUR

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOÎTE

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cinryze 500 UI poudre et solvant pour solution injectable  
Inhibiteur de la C1-estérase humain

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Après reconstitution, un flacon contient 500 UI d'inhibiteur de la C1-estérase humain pour 5 mL, correspondant à une concentration de 100 UI/mL. Deux flacons de Cinryze reconstitué sont combinés pour une dose unique.

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Flacon de poudre : chlorure de sodium, saccharose, citrate de sodium, L-valine, L-alanine, L-thréonine  
Flacon de solvant : eau pour préparations injectables

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre et solvant pour solution injectable.

2 flacons de poudre,  
2 flacons de solvant,  
2 dispositifs de transfert à filtre,  
2 seringues de 10 mL à usage unique,  
2 nécessaires de ponction veineuse,  
2 champs de soin.

#### 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.  
Lire la notice avant utilisation.

#### 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

#### 7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

#### 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

**9. 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.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Autriche

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/11/688/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Cinryze

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE CINRYZE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Cinryze 500 UI poudre pour solution injectable  
Inhibiteur de la C1-estérase humain  
Voie IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

500 UI

**6. AUTRES**

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU FLACON DE SOLVANT**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Solvant pour Cinryze  
Eau pour préparations injectables

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

5 mL

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### **Cinryze 500 UI poudre et solvant pour solution injectable** Inhibiteur de la C1-estérase humain

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice?:**

1. Qu'est-ce que Cinryze et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cinryze
3. Comment utiliser Cinryze
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Cinryze
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que Cinryze et dans quel cas est-il utilisé**

La substance active contenue dans Cinryze est une protéine humaine, appelée inhibiteur de la C1-estérase.

L'inhibiteur de la C1-estérase est une protéine présente à l'état naturel, que l'on retrouve normalement dans le sang. Si vous avez une faible quantité d'inhibiteur de la C1-estérase dans le sang ou si votre inhibiteur de la C1-estérase ne fonctionne pas correctement, cela peut conduire à des crises d'œdème (appelées angioedème). Parmi les symptômes, on note des douleurs à l'estomac et un gonflement :

- des mains et des pieds
- du visage, des paupières, des lèvres ou de la langue
- de la boîte vocale (larynx), ce qui peut rendre la respiration difficile
- des organes génitaux

Chez les adultes et les enfants, Cinryze peut augmenter la quantité d'inhibiteur de la C1-estérase présent dans le sang et prévenir (avant une intervention médicale ou dentaire) la survenue de ces crises d'œdème ou les arrêter une fois qu'elles ont commencé.

Chez les adultes, les adolescents et les enfants (âgés de 6 ans et plus), Cinryze peut augmenter la quantité d'inhibiteur de la C1-estérase présent dans le sang et prévenir de façon systématique la survenue de ces crises d'œdème.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cinryze ?

### N'utilisez jamais Cinryze

- si vous êtes allergique à l'inhibiteur de la C1-estérase humain ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6. Si vous pensez avoir déjà eu une réaction allergique à l'un des composants contenus dans Cinryze, il est important d'en parler à votre médecin.

### Avertissements et précautions

- Avant de commencer le traitement par Cinryze, il est important de dire à votre médecin si vous avez ou avez eu des problèmes de coagulation du sang (événements thrombotiques). Vous bénéficierez d'une surveillance étroite si c'est le cas.
- Si vous commencez à souffrir d'éruptions de la peau, d'oppression de la poitrine, de sifflement ou de battements rapides du cœur après avoir pris Cinryze, dites-le **immédiatement** à votre médecin. Voir rubrique 4.
- Lorsque des médicaments sont préparés à partir de sang ou de plasma humain, des mesures de prévention de la transmission d'infections aux patients sont mises en place. Ces mesures comprennent la sélection soigneuse des donneurs de sang et de plasma de façon à exclure ceux qui risquent d'être porteurs d'infections ainsi que le contrôle de chaque don et des mélanges de plasma pour la présence de virus/d'infection. Les fabricants de ces médicaments mettent également en œuvre dans leur procédé de fabrication des étapes d'inactivation ou d'élimination des virus. Cependant, lorsque des médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, le risque de transmission de maladies infectieuses ne peut être totalement exclu. Ceci s'applique également à tous les virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'agents infectieux.
- Les mesures prises sont considérées comme efficaces vis-à-vis des virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou les virus de l'hépatite B et l'hépatite C et vis-à-vis des virus non enveloppés tels que le virus de l'hépatite A et le parvovirus B19.
- Une vaccination appropriée (contre les hépatites A et B) doit être envisagée chez les patients recevant régulièrement ou de façon répétée des produits à base d'inhibiteur de la C1-estérase humain dérivés du plasma humain.
- Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés par votre infirmier/ère ou votre médecin.

### Enfants

Cinryze ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans pour la prévention systématique des crises d'angioedème.

### Autres médicaments et Cinryze

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre Cinryze. Les informations sur la sécurité de Cinryze utilisé pendant la grossesse et l'allaitement sont limitées. Votre médecin vous parlera des bénéfices et risques associés à la prise de ce médicament.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Cinryze a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

### **Cinryze contient du sodium**

Ce médicament contient 11,5 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 0,5 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

### **3. Comment utiliser Cinryze**

Votre traitement sera instauré et géré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'angioedème héréditaire (AOH).

Un médecin ou un/e infirmier/ère peut préparer et vous injecter Cinryze. Si votre médecin détermine que vous pouvez vous administrer le médicament, vous ou un membre de votre famille serez formés par votre médecin ou infirmier/ère sur la façon de préparer et d'injecter Cinryze. Votre médecin vérifiera régulièrement la procédure de préparation et d'administration avec vous ou un membre de votre famille ou un aidant.

La dose recommandée de Cinryze pour les adultes, les adolescents, les enfants, les sujets âgés ou les patients souffrant de problèmes aux reins ou au foie est la suivante :

#### **Utilisation chez les adultes et les adolescents (12 ans et plus)**

##### **Traitement des crises d'œdème**

- Une dose de 1 000 UI (deux flacons) de Cinryze doit être injectée au premier signe d'une crise d'œdème.
- Une seconde injection de 1 000 UI peut être administrée si les symptômes ne régressent pas après 60 minutes.
- En cas de crise sévère, en particulier d'œdème du larynx, ou si le traitement tarde à être administré, la deuxième dose de 1 000 UI peut être administrée avant la fin du délai de 60 minutes suivant la première dose, en fonction de votre réponse au traitement.
- Cinryze doit être injecté par voie intraveineuse (dans une veine).

##### **Prévention systématique des crises d'œdème**

- Une dose de 1 000 UI (deux flacons) de Cinryze doit être injectée tous les 3 ou 4 jours dans la prévention systématique des crises d'œdème.
- L'intervalle entre deux administrations peut être ajusté par votre médecin en fonction de votre réponse à Cinryze.
- Cinryze doit être injecté par voie intraveineuse (dans une veine).

##### **Prévention des crises d'œdème avant une intervention**

- Une dose de 1 000 UI (deux flacons) de Cinryze doit être injectée jusqu'à 24 heures avant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.
- Cinryze doit être injecté par voie intraveineuse (dans une veine).

## Utilisation chez les enfants

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, &gt; 25 kg :</u> Une dose de 1 000 UI (deux flacons) de Cinryze doit être injectée au premier signe de crise aiguë.</p> <p>Une deuxième injection de 1 000 UI peut être administrée si les symptômes n'ont pas diminué après 60 minutes.</p> <p><u>2 à 11 ans, 10 à 25 kg :</u> Une dose de 500 UI (un flacon) de Cinryze doit être injectée au premier signe de crise aiguë.</p> <p>Une deuxième injection de 500 UI peut être administrée si les symptômes n'ont pas diminué après 60 minutes.</p>	<p><u>2 à 11 ans, &gt; 25 kg :</u> Une dose de 1 000 UI (deux flacons) de Cinryze doit être injectée dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.</p> <p><u>2 à 11 ans, 10 à 25 kg :</u> Une dose 500 UI (un flacon) de Cinryze doit être injectée dans les 24 heures précédant une intervention médicale, dentaire ou chirurgicale.</p>	<p><u>6 à 11 ans :</u> Une dose 500 UI (un flacon) de Cinryze doit être injectée tous les 3 ou 4 jours pour la prévention systématique des crises d'œdème.</p> <p>Il pourra être nécessaire que le médecin ajuste l'intervalle entre deux administrations en fonction de la réponse de l'enfant à Cinryze.</p>

### Reconstitution et mode d'administration

Cinryze est habituellement injecté par voie intraveineuse (dans une veine) par votre médecin ou par un/e infirmier/ère. Vous ou votre aidant pouvez également injecter Cinryze, à condition toutefois d'avoir reçu une formation appropriée. Si vous injectez Cinryze vous-même, veillez à toujours utiliser le médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute. Si votre médecin décide que vous pouvez bénéficier de ce traitement à domicile, il vous fournira des instructions détaillées. Vous devrez remplir un carnet afin de documenter chaque traitement reçu à la maison et vous devrez apporter ce carnet à chacune de vos consultations chez le médecin. Votre technique d'injection ou celle de votre aidant sera contrôlée régulièrement pour vérifier que les manipulations restent correctes.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Cela peut inclure des réactions de type allergique.

Si vous présentez l'un des symptômes suivants après avoir pris ce médicament, veuillez en informer votre médecin **immédiatement**. Bien que rares, les symptômes peuvent être graves.

Apparition soudaine d'un sifflement, d'une difficulté à respirer, d'un gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, d'une éruption ou démangeaison (particulièrement si elles touchent l'ensemble du corps).

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10) : maux de tête, nausées.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10) : hypersensibilité, vertiges, vomissements, éruption cutanée, démangeaison ou rougeur, éruption cutanée ou douleur au site d'injection, fièvre.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100) : taux de sucre dans le sang élevé, caillot de sang, veines douloureuses, bouffées de chaleur, toux, mal au ventre, diarrhée, desquamation, gonflement des articulations avec douleur, douleurs musculaires et gêne thoracique.

Les effets indésirables chez les enfants et les adolescents devraient être comparables à ceux observés chez les adultes.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Cinryze**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et les flacons après EXP.

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.

Après reconstitution, la solution de Cinryze doit être utilisée immédiatement.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Cinryze**

La substance active est l'inhibiteur de la C1-estérase humain, obtenu à partir du plasma de donneurs humains. Chaque flacon de poudre contient 500 UI d'inhibiteur de la C1-estérase humain. Après reconstitution, un flacon contient 500 UI d'inhibiteur de la C1-estérase humain pour 5 mL, ce qui correspond à une concentration de 100 UI/mL. Deux flacons de Cinryze reconstitué contiennent 1 000 UI d'inhibiteur de la C1-estérase humain pour 10 mL, ce qui correspond à une concentration de 100 UI/mL.

La teneur totale en protéine de la solution reconstituée est de  $15 \pm 5$  mg/mL.

Une unité internationale (UI) est équivalente à la quantité d'inhibiteur de la C1-estérase présent dans 1 mL de plasma humain normal.

Les autres composants sont : chlorure de sodium, saccharose, citrate de sodium, L-valine, L-alanine et L-thréonine. (Voir rubrique 2).

Solvant : eau pour préparations injectables.



## Qu'est-ce que Cinryze et contenu de l'emballage extérieur

Poudre et solvant pour solution injectable.

Cinryze est une poudre blanche contenue dans un flacon.

Après dissolution dans l'eau pour préparations injectables, la solution est limpide et incolore à légèrement bleue.

Chaque boîte contient :

2 flacons de Cinryze 500 UI poudre pour solution injectable

2 flacons d'eau pour préparations injectables (de 5 mL chacun)

2 dispositifs de transfert avec filtre

2 seringues de 10 mL à usage unique

2 nécessaires de ponction veineuse

2 champs de soin

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

## Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

### Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Autriche

### Fabricant

Takeda Manufacturing Austria AG  
Industriestrasse 67  
1221 Vienna  
Autriche

Shire International Licensing B.V.  
Mercuriusplein 11  
2132 HA Hoofddorp  
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **България**

Такеда България ЕООД  
Тел.: +359 2 958 27 36  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium NV  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Česká republika**

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 234 722 722  
medinfoEMEA@takeda.com

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +36 1 270 7030  
medinfoEMEA@takeda.com

**Danmark**

Takeda Pharma A/S  
Tlf: +45 46 77 10 10  
medinfoEMEA@takeda.com

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: +49 (0)800 825 3325  
medinfoEMEA@takeda.com

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ελλάδα**

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
medinfoEMEA@takeda.com

**France**

Takeda France SAS  
Tél: + 33 1 40 67 33 00  
medinfoEMEA@takeda.com

**Hrvatska**

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 377 88 96  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ireland**

Takeda Products Ireland Ltd  
Tel: 1800 937 970  
medinfoEMEA@takeda.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000  
medinfoEMEA@takeda.com

**Italia**

Takeda Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 502601  
medinfoEMEA@takeda.com

**Κύπρος**

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Malta**

Takeda HELLAS S.A.  
Tel: +30 210 6387800  
medinfoEMEA@takeda.com

**Nederland**

Takeda Nederland B.V.  
Tel: +31 20 203 5492  
medinfoEMEA@takeda.com

**Norge**

Takeda AS  
Tlf: +47 800 800 30  
medinfoEMEA@takeda.com

**Österreich**

Takeda Pharma Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 800-20 80 50  
medinfoEMEA@takeda.com

**Polska**

Takeda Pharma Sp. z o.o.  
tel: +48223062447  
medinfoEMEA@takeda.com

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457  
medinfoEMEA@takeda.com

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenija**

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.  
Tel: + 386 (0) 59 082 480  
medinfoEMEA@takeda.com

**Slovenská republika**

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 (2) 20 602 600  
medinfoEMEA@takeda.com

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Puh/Tel: 0800 774 051  
medinfoEMEA@takeda.com

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: 020 795 079  
medinfoEMEA@takeda.com

**Latvija**  
Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082  
medinfoEMEA@takeda.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Takeda UK Ltd  
Tel: +44 (0) 2830 640 902  
medinfoEMEA@takeda.com

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .**

#### **Autres sources d'information**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé:

### 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.

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

### Préparation et manipulation

Cinryze est destiné à être administré en intraveineuse (dans une veine) 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 UI : 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. Conserver le flacon restant et les matériels d'administration pour la prochaine dose.

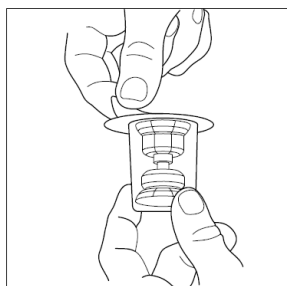
Matériel nécessaire pour préparer une dose de 1 000 UI : 2 flacons de poudre, 2 flacons de solvant, 2 dispositifs de transfert à filtre, 2 seringues de 10 mL à usage unique, 1 nécessaire de ponction veineuse et 1 champ de soin.

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 UI. Par conséquent, reconstituer seulement un flacon de Cinryze pour une dose de 500 UI.

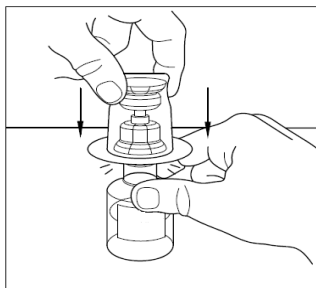
Deux flacons de solution de Cinryze reconstituée correspondent à une dose de 1 000 UI. Par conséquent, deux flacons sont combinés pour une dose de 1 000 UI.

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 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.

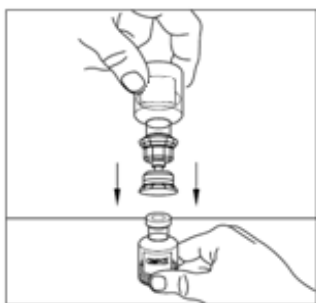
Placer le flacon de solvant sur une surface plane et insérer l'extrémité bleue du dispositif de transfert dans le flacon de solvant, en enfonçant jusqu'à ce que le perforateur transperce le centre du bouchon du flacon de solvant et que le dispositif s'enclenche. Le dispositif de transfert doit être en 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.

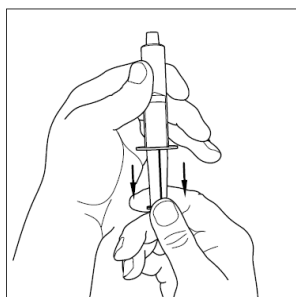


Un flacon de Cinryze reconstitué contient 500 UI d'inhibiteur de la C1-estérase humain dans 5 mL, ce qui correspond à une concentration de 100 UI/mL. Procéder à l'administration si le patient doit recevoir une dose de 500 UI.

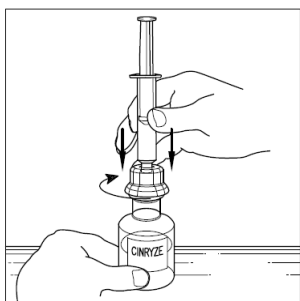
Deux flacons de poudre de Cinryze doivent être reconstitués pour préparer une dose (1 000 UI/10 mL). Par conséquent, recommencer les étapes 1 à 12 ci-dessus avec un autre emballage contenant un dispositif de transfert pour reconstituer le second flacon de poudre. Ne pas réutiliser le dispositif de transfert.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

#### *Procédé d'administration pour une dose de 500 UI*

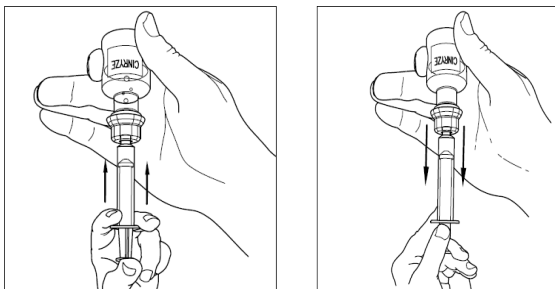
1. Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de l'administration.
2. Après reconstitution, les solutions de Cinryze sont limpides et incolores à légèrement bleues. Ne pas utiliser le produit si les solutions sont troubles ou si elles présentent une coloration anormale.
3. À l'aide d'une seringue stérile de 10 mL à usage unique, tirer sur le piston pour laisser entrer environ 5 mL d'air dans la seringue.



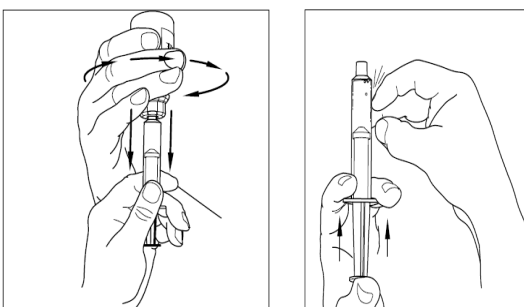
4. Fixer la seringue sur l'extrémité transparente de la partie supérieure du dispositif de transfert en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.



5. Retourner le flacon doucement et injecter l'air dans la solution puis prélever lentement la solution reconstituée de Cinryze dans la seringue.



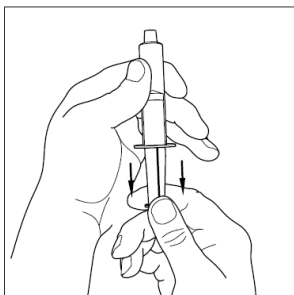
6. Détacher la seringue du flacon en la tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et en la libérant de l'extrémité transparente du dispositif de transfert.



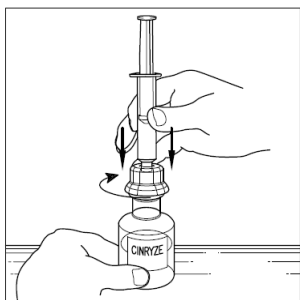
7. Inspecter la solution reconstituée de Cinryze pour mettre en évidence la présence de particules avant administration; ne pas administrer le produit si des particules sont observées.
8. Fixer le nécessaire de ponction veineuse sur la seringue contenant la solution de Cinryze et injecter la solution au patient par voie intraveineuse (dans une veine). Administrer 500 UI (reconstituées dans 5 mL d'eau pour préparations injectables) de Cinryze en injection intraveineuse (dans une veine) à un débit de 1 mL par minute pendant 5 minutes.

*Procédé d'administration pour une dose de 1 000 UI*

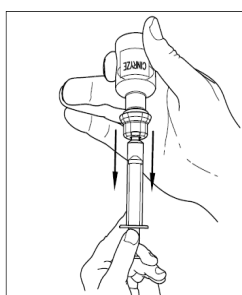
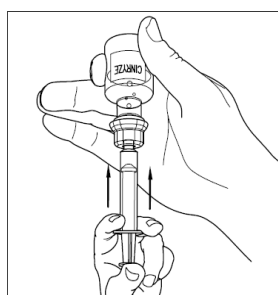
1. Les règles d'asepsie doivent être respectées lors de l'administration.
2. Après reconstitution, les solutions de Cinryze sont limpides et incolores à légèrement bleues. Ne pas utiliser le produit si les solutions sont troubles ou si elles présentent une coloration anormale.
3. À l'aide d'une seringue stérile de 10 mL à usage unique, tirer sur le piston pour laisser entrer environ 5 mL d'air dans la seringue.



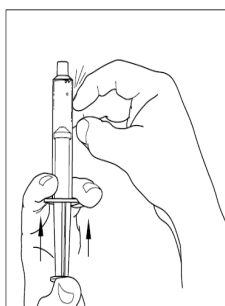
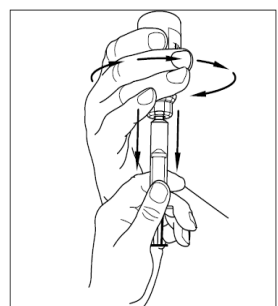
4. Fixer la seringue sur l'extrémité transparente de la partie supérieure du dispositif de transfert en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre.



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. Avec 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 la solution au patient par voie intraveineuse (dans une veine). Administrer 1 000 UI (reconstituées dans 10 mL d'eau pour préparations injectables) de Cinryze en injection intraveineuse (dans une veine) 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.