

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

BERINERT[®] 500 / BERINERT[®] 1500

Inhibiteur de la C1 estérase, humaine

Poudre et diluant pour solution pour injection

Pour administration intraveineuse

500 UI/flacon, reconstituée avec 10 mL de diluant

1500 UI/flacon, reconstituée avec 3 mL de diluant

CSL Behring Canada, Inc.
55, rue Metcalfe, bureau 1460
Ottawa (Ontario)
K1P 6L5

Date d'approbation initiale : 31 Mai,
2010

Date de révision : 14 Février, 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 235563

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
DESCRIPTION.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	13
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE.....	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	32
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	40
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	41

BERINERT[®] 500 / BERINERT[®] 1500

Inhibiteur de la C1 estérase, humaine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée; 500 UI/flacon, 1500 UI/flacon	Glycine, chlorure de sodium et citrate de sodium. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la rubrique Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

DESCRIPTION

Beriner[®] 500/Beriner[®] 1500 (volume réduit), communément dénommé Beriner[®], est un concentré purifié, pasteurisé, nanofiltré et lyophilisé d'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) d'origine humaine devant être reconstitué afin d'être administré par voie intraveineuse. Il est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain. Chaque flacon de Beriner[®] 500 contient 500 unités internationales (UI) de C1-INH. Chaque flacon de Beriner[®] 1500 contient 1500 UI de C1-INH.

La puissance du C1-INH est exprimée en UI, ce qui concorde avec la norme courante de l'OMS concernant les produits renfermant le C1-INH.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Beriner[®] (Inhibiteur de la C1 estérase, humaine) est indiqué pour le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angioedème héréditaire (AOH) d'intensité modérée ou grave^a chez les patients pédiatriques et adultes.

L'efficacité et l'innocuité de Beriner[®] en thérapie prophylactique n'ont pas encore été déterminées.

^a Une crise d'AOH d'intensité modérée est caractérisée par un degré d'inconfort causé par les symptômes cliniques d'AOH qui résultent en une certaine interférence avec les activités quotidiennes. Une crise d'AOH d'intensité grave est caractérisée par un degré d'inconfort causé par les symptômes cliniques d'AOH qui rend impossible la pratique des activités quotidiennes.

Gériatrie (> 65 ans) :

Veillez consulter la sous-section Populations particulières, située à la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour plus de détails.

Pédiatrie (3-16 ans) :

Veillez consulter la sous-section Populations particulières, située à la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour plus de détails.

CONTRE-INDICATIONS

Beriner[®] est contre-indiqué chez les patients souffrant d'une hypersensibilité connue ou ayant déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave à des préparations de C1-INH ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus et, en théorie, l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ).

Généralités

Beriner[®] est fabriqué à partir de plasma humain et peut contenir des agents pathogènes tels que des virus et, en théorie, l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Le risque de transmission d'un agent infectieux par de tels produits a été réduit par la mise en place de mesures rigoureuses qui visent à réduire le risque de contamination par des agents pathogènes (pour obtenir plus de renseignements, veuillez consulter la sous-rubrique **Inactivation des virus, sous la rubrique RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES**).

Le processus actuel de fabrication inclut plusieurs étapes pour réduire le risque de transmission virale. Depuis le 22 février 2001 (date à laquelle la licence de fabrication pour la formulation actuelle a été attribuée), aucun cas prouvé de transmission viral n'a été attribué à Beriner[®]. Le processus de fabrication de la substance médicamenteuse contenue dans Beriner[®] est identique pour Beriner[®] 500 et Beriner[®] 1500 jusqu'à l'étape de la filtration virale, inclusivement.

Le risque de transmission de maladies par les produits dérivés du plasma humain est toujours présent malgré la mise en place de ces mesures. Il se peut aussi que des agents infectieux inconnus soient présents dans ces produits. Dans tous les cas, si le médecin croit qu'une infection a pu être transmise par le biais de ce produit, lui ou un autre professionnel de la santé doit en informer CSL Behring en composant le 1-613-783-1892.

Le médecin ou le professionnel de la santé doit discuter avec le patient des risques et des avantages qui sont associés à ce produit.

Cardiovasculaire

Des événements thrombotiques ont été signalés avec la dose recommandée de produits renfermant l'inhibiteur de la C1 estérase (humaine), y compris avec Berinert[®], après un traitement pour crises d'AOH. Des événements thrombotiques ont également été signalés lorsqu'il est utilisé hors indications et à des doses plus élevées par rapport au libellé de l'étiquette¹. Il faut surveiller étroitement les patients qui présentent des facteurs de risque connus à l'égard des événements thrombotiques.

Réaction allergique

Comme avec n'importe quel agent pharmaceutique, des réactions allergiques peuvent survenir. Si des symptômes de réaction allergique ou des signes précoces de réaction d'hypersensibilité (dont l'urticaire, l'urticaire généralisée, l'oppression thoracique, la respiration sifflante, l'hypotension et le choc anaphylactique) se manifestent, cessez immédiatement l'administration de Berinert[®] et prenez les mesures appropriées selon le cas.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec Berinert[®]. Dans le cadre d'une étude de cas rétrospective, 20 femmes enceintes âgées de 20 à 35 ans ayant reçu des doses répétées de Berinert[®], jusqu'à 3500 UI par crise, n'ont rapporté aucune complication durant l'accouchement, ni aucun effet néfaste sur les 34 nouveau-nés. Les avantages et les risques potentiels associés à l'utilisation de Berinert[®] devraient être pris en considération avant d'administrer ce produit à des femmes enceintes.

Femmes qui allaitent :

Berinert[®] n'a pas été évalué chez les mères souffrantes d'AOH et qui allaitent. Berinert[®] ne doit être donné aux mères qui allaitent que si le besoin est clairement indiqué.

Pédiatrie :

L'innocuité et l'efficacité de Berinert ont été évaluées chez 12 patients pédiatriques atteints d'AOH (âgés de 10 à 16 ans) dans l'étude pivot contrôlée par placebo et l'étude de prolongation ouverte. Berinert a également été évalué chez 18 patients pédiatriques atteints d'AOH (âgés de 5 à 11 ans) dans une étude basée sur des registres menée aux États-Unis et en Europe. Le profil d'innocuité observé dans la population pédiatrique a été similaire à celui observé chez les adultes.

Gériatrie :

L'innocuité et l'efficacité de Berinert dans la population gériatrique n'ont pas été évaluées dans des études cliniques contrôlées. Berinert a été évalué chez 27 sujets gériatriques (âgés de 65 à 83 ans) atteints d'AOH dans une étude basée sur des registres menée aux États-Unis et en Europe. Le profil d'innocuité observé dans la population gériatrique était similaire à celui observé chez les populations plus jeunes étudiées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables à un médicament

L'effet indésirable le plus grave signalé chez les sujets d'études cliniques ayant été traités avec Berinert[®] est une augmentation de la gravité des douleurs associées à l'AOH.

Les effets indésirables les plus courants observés chez plus de 4 % des patients qui ont été traités avec Berinert[®] sont : l'AOH, des maux de tête, la dysgueusie, des douleurs abdominales, des nausées, des spasmes musculaires, des douleurs, des diarrhées et des vomissements.

Les autres effets indésirables les plus courants observés chez 1 à 4 % des patients ayant été traités avec Berinert[®] sont : des douleurs au dos, l'œdème périphérique, la distension abdominale et l'infection des voies respiratoires supérieures, dont la rhinopharyngite.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence des effets indésirables observés en pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence observée au cours des essais cliniques sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables aux médicaments qui viennent d'essais cliniques sont utiles pour cerner les événements indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence.

Étude pivot contrôlée par placebo

Dans le cadre d'une étude clinique pivot de phase III, 124 patients souffrant de crises aiguës, modérées à graves, d'AOH abdominal ou facial, ont reçu un traitement avec Berinert® (soit une dose de 10 UI/kg de poids corporel ou une dose de 20 UI/kg de poids corporel) ou un placebo (une solution saline physiologique). Les **tableaux 1, 2, 3 et 4** dressent une liste des effets indésirables associés survenus chez plus de 4 % des patients jusqu'à 4 heures, 72 heures et 9 jours respectivement suivant la fin de la perfusion de Berinert®, *sans tenir compte de la causalité*.

Tableau 1 : Incidence des effets indésirables* survenus jusqu'à 4 heures après la perfusion initiale chez plus de 4 % des patients, *sans tenir compte de la causalité*

Effets indésirables	Nombre (%) de patients ayant signalé un effet indésirable Berinert 20 UI/kg (n = 43)	Nombre (%) de patients ayant signalé un effet indésirable Groupe Placebo (n=42)
Nausée†	3 (7%)	5 (11,9%)
Dysgueusie	2 (4,7%)	0 (0)
Douleur abdominale†	2 (4,7%)	3 (7,1%)
Vomissements†	1 (2,3%)	3 (7,1%)
Diarrhée†	0 (0)	4 (9,5%)
Maux de tête	0 (0)	2 (4,8%)

*Le protocole d'étude spécifiait que les effets indésirables débutant dans les 72 heures suivant l'administration en aveugle de la médication à l'étude devaient être classés comme étant au moins possiblement reliés à la médication à l'étude (c'est-à-dire effets indésirables).

†Les symptômes abdominaux suivants étaient identifiés dans le protocole comme étant associés aux crises abdominales d'AOH : douleurs abdominales, ballonnements, crampes, nausées, vomissements et diarrhée.

Tableau 2 : Incidence des effets indésirables* survenus chez plus de 4 % des patients jusqu'à 72 heures après perfusion initiale ou en médication de secours[§] pour patients en intention de traitement, sans tenir compte de la causalité

Effets indésirables	Nombre (%) de patients ayant signalé un effet indésirable ^{§‡} Berinert 20 UI/kg (n = 43)	Nombre (%) de patients ayant signalé un effet indésirable ^{§‡} groupe Placebo (n=42)
Nausées	3 (7%)	11 (26,2%)
Maux de tête	3 (7%)	5 (11,9%)
Douleur abdominale	3 (7%)	5 (11,9%)
Dysgueusie	2 (4,7%)	1 (2,4%)
Vomissements	1 (2,3%)	7 (16,7%)
Douleur	1 (2,3%)	4 (9,5%)
Spasmes musculaires	1 (2,3%)	4 (9,5%)
Diarrhée	0 (0)	8 (19%)
Douleur au dos	0 (0)	2 (4,8%)
Douleur faciale	0 (0)	2 (4,8%)

*Le protocole d'étude spécifiait que les effets indésirables débutant dans les 72 heures suivant l'administration en aveugle de la médication à l'étude devaient être classés comme étant au moins possiblement reliés à la médication à l'étude (c'est-à-dire effets indésirables).

§ Si un patient ne présentait aucun soulagement ou un soulagement insuffisant des symptômes dans les 4 heures après la perfusion, les investigateurs avaient l'option d'administrer une seconde infusion en aveugle (traitement « de secours») de Berinert[®] (20 UI/kg pour le groupe placebo ou 10 UI/kg pour le groupe 10 UI/kg) ou du placebo (pour le groupe 20 UI/kg).

‡ Effets indésirables survenant suite au traitement initial ou au traitement « de secours » en aveugle. Puisque plus de patients dans le groupe de randomisation placebo que dans le groupe de randomisation Berinert[®] ont reçu le traitement « de secours», la période d'observation médiane dans cette analyse pour les patients randomisés au placebo était légèrement plus longue que pour les patients randomisés à recevoir Berinert[®].

Tableau 3 : Incidence des effets indésirables, en ordre de fréquence décroissante, survenus chez plus de 4 % des patients traités avec Berinert[®] jusqu'à 9 jours après la perfusion, sans tenir compte de la causalité

Effets indésirables	Nombre de patients ayant signalé un effet indésirable (n = 108)	<u>Pourcentage</u>
Angioedème héréditaire	14	13,0
Maux de tête	13	12,0
Douleurs abdominales*	7	6,5
Nausées*	7	6,5
Spasmes musculaires	6	5,6
Douleur	6	5,6
Diarrhée*	5	4,6
Vomissements*	5	4,6

*Symptômes étant considérés comme associés à la maladie. Toute augmentation dans l'intensité ou l'occurrence de ces symptômes après l'administration de la médication à l'étude était considérée comme un effet indésirable.

Effets indésirables au médicament peu courants déterminés au cours des essais cliniques (<1 %)

Le **tableau 4** présente une liste des effets indésirables survenus chez moins de 1 % des patients jusqu'à 9 jours suivant la fin de la perfusion de Berinert[®] dans le cadre de l'étude clinique pivot de phase III n° CE1145_3001, sans tenir compte de la causalité (groupés par système de classes d'organes).

Tableau 4: Effets indésirables (EI) associés au médicament déterminés au cours des essais cliniques survenus chez moins de 1 % des patients jusqu'à 9 jours suivant la fin de la perfusion de Berinert[®] dans le cadre de l'étude clinique pivot de phase III n° CE1145_3001, sans tenir compte de la causalité (groupés par système de classes d'organes)

Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie
Troubles gastro-intestinaux	Douleur à la partie supérieure de l'abdomen, dysphagie, éructation, gonflement des lèvres, nausée, mal de dents, hémorragie hémorroïdale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Œdème du visage, pyrexie, réaction au site d'injection
Troubles hépatobiliaires	Colique biliaire
Infections et infestations	Bronchite, cystite, influenza
Investigations	Élévation de la pression artérielle, élévation de la température corporelle
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Tendinite, gonflement des jointures
Troubles psychiatriques	Anxiété
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie, douleur rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux, douleur pharyngo-laryngée, rhinorrhée, irritation de la gorge

Étude de prolongation ouverte

Au cours d'une prolongation de soutien de l'étude de phase III, 57 patients présentant un total de 1085 crises aiguës, modérées à graves, d'AOH abdominal, facial ou laryngé ont reçu une dose de 20 UI/kg de poids corporel de Berinert[®]. Le **tableau 5** dresse une liste des effets indésirables mis en lumière par l'analyse de l'innocuité de l'étude de prolongation ouverte, survenus chez ≥ 2 sujets ou associés à ≥ 5 crises pendant la perfusion, durant les 24 heures ou les 72 heures suivant la fin de la perfusion de Berinert[®].

Tableau 5 : Incidence des patients et des attaques avec des effets indésirables (EI)* débutant lors de la perfusion ou dans les 24 heures ou 72 heures suivant la fin de la perfusion (survenus chez ≥ 2 patients ou associés à ≥ 5 attaques au total), classés selon le terme privilégié (sujets ayant fait l'objet de l'analyse de l'innocuité et sujets ayant présenté des crises)

Terme privilégié	Nombre (%) de patients (n = 57)		Nombre (%) d'attaques (n = 1085)	
	EI survenus dans les 24 heures	EI survenus dans les 72 heures	EI survenus dans les 24 heures	EI survenus dans les 72 heures
N'importe quel terme privilégié	13 (22,8 %)	20 (35,1 %)	27 (2,5 %)	41 (3,8 %)
Maux de tête	2 (3,5 %)	4 (7,0 %)	3 (0,3 %)	6 (0,6 %)
Rhinopharyngite	1 (1,8 %)	2 (3,5 %)	1 (<0,1 %)	2 (0,2 %)
Douleurs abdominales	1 (1,8 %)	2 (3,5 %)	2 (0,2 %)	5 (0,5 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	0 (0)	1 (1,8 %)	0 (0)	1 (< 0,1 %)
Gêne abdominale	0 (0)	1 (1,8 %)	0 (0)	1 (< 0,1 %)
Angioœdème héréditaire †	1 (1,8 %)	1 (1,8 %)	1 (< 0,1 %)	1 (< 0,1 %)
Syndrome pseudo-grippal	1 (1,8 %)	2 (3,5 %)	1 (< 0,1 %)	2 (0,2 %)
Éruption cutanée	2 (3,5 %)	2 (3,5 %)	2 (0,2 %)	2 (0,2 %)
Mycose vulvovaginale	0 (0)	2 (3,5 %)	0 (0)	2 (0,2 %)
Nausées	1 (1,8 %)	1 (1,8 %)	4 (0,4 %)	5 (0,5 %)

EI = effets indésirables; n = nombre total de sujets ou d'attaques.

Les données sont classées par ordre décroissant de fréquence en fonction du nombre de sujets.

*Comme il était permis d'administrer un traitement de secours dans les deux groupes de l'étude, tous les effets indésirables ont été considérés à tout le moins possiblement liés au médicament à l'étude (ex. réactions indésirables), quelle que soit l'opinion de l'investigateur quant à leurs causes.

† Les crises d'angioœdème héréditaire devaient être déclarées comme étant des effets indésirables seulement si elles constituaient une aggravation des symptômes au cours d'une crise sous traitement. Les nouvelles crises ne devaient pas être signalées comme étant des effets indésirables. Bien que l'effet indésirable désigné comme angioœdème héréditaire survenu chez le sujet 22301 était une nouvelle crise apparue après une crise antérieure dont les symptômes avaient complètement disparu, elle a été déclarée à titre d'effet indésirable, car la crise n'a pas été incluse dans l'étude et a été traitée à l'extérieur du centre d'étude au moyen d'un médicament autre que le médicament à l'étude.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les maux de tête (4 patients [7,0 %]) et les rhinopharyngites (2 patients [3,5 %]) (voir **tableau 5**).

Tableau 6 : Résumé des effets indésirables (EI)* classés par type d'attaque (sujets ayant fait l'objet de l'analyse de l'innocuité)

Type d'EI	Nombre (%) de patients				
	Abdominal (n = 51)	Périphérique (n = 30)	Laryngé (n = 16)	Facial (n = 21)	Autre [†] (n = 3)
Sujets ayant présenté des EI	17 (33,3 %)	7 (23,3 %)	2 (12,5 %)	0 (0)	0 (0)
Sujets ayant présenté des EI au moins possiblement liés au médicament à l'étude	4 (7,8 %)	3 (10,0 %)	1 (6,3 %)	0 (0)	0 (0)
Sujets ayant présenté des EI graves	1 (2,0 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt définitif du médicament à l'étude en raison d'EI	1 (2,0 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EI les plus fréquents (≥ 3 sujets dans l'ensemble)					
Mal de tête	5 (9,8 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhinopharyngite	1 (2,0 %)	2 (6,7 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
EI au moins possiblement liés au médicament à l'étude					
Gêne abdominale	0 (0)	1 (3,3 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Étourdissements	1 (2,0 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Sécheresse buccale	0 (0)	1 (3,3 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mégalérythème épidémique	1 (2,0 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Mal de tête	1 (2,0 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Réaction liée à la perfusion	1 (2,0 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Syndrome pseudo-grippal	1 (2,0 %)	0 (0)	1 (6,3 %)	0 (0)	0 (0)
Prurit	0 (0)	1 (3,3 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Éruption cutanée	0 (0)	1 (3,3 %)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

EI = effets indésirables; n = nombre de sujets.

Seuls les effets indésirables associés à des crises de chacun des sous-groupes ont été inclus dans l'analyse.

*Comme il était permis d'administrer un traitement de secours dans les deux groupes de l'étude, tous les effets indésirables ont été considérés à tout le moins possiblement liés au médicament à l'étude (ex. réactions indésirables), quelle que soit l'opinion de l'investigateur quant à leurs causes.

†Les crises suivantes, survenues chez 3 sujets, ont été classées comme « autres » : « intérieur de la joue droite » (non déclarée comme une crise de type facial, car il n'y avait aucun signe facial extérieur selon l'investigateur); « enflure scrotale », « œdème modéré ne prenant pas le godet jusqu'à la ligne médiane des fesses, au-dessus de l'anus » et « autre ».

Berinert[®] a été bien toléré lorsqu'administré pour le traitement de plusieurs attaques consécutives d'AOH de tout type.

La majorité des effets indésirables était d'intensité légère ou modérée.

Étude d'innocuité, de biodisponibilité et de pharmacocinétique

Au cours de cette étude, 16 sujets ont reçu une dose unique de 1500 UI de Berinert[®] 500, et 15 sujets ont reçu une dose unique de 1500 UI de Berinert[®] 1500; résultant en un total de 31 expositions.

Au total, 12 effets indésirables survenus durant le traitement ont été signalés chez 8 des 16 sujets (50,0 %) au cours de l'étude; aucun effet indésirable préalable au traitement n'a été signalé. La majorité des effets indésirables survenus (8/12) étaient d'intensité légère (aucun effet indésirable grave n'a été relevé) et tous s'étaient résorbés par la fin de la période de déclaration. Aucun des effets indésirables survenus n'a été jugé par l'investigateur comme ayant un lien de causalité avec l'administration de Berinert[®]. Aucun décès, ni autre effet indésirable grave, ni événement thromboembolique n'a été signalé, et aucun sujet n'a été retiré de l'étude en raison d'un effet indésirable.

Les effets indésirables survenus durant le traitement ayant été le plus souvent signalés appartenaient à la catégorie « Infections et infestations » du classement en fonction des systèmes, appareils ou organes, avec 7 des 12 effets indésirables survenus durant le traitement signalés par 6 des 16 sujets [37,5 %]. Dans 6 des cas, il s'agissait d'une rhinopharyngite, et dans 1 cas, d'une folliculite. Les autres effets indésirables survenus durant le traitement (n = 1 effet de chaque type) étaient le syndrome pseudogrippal, la douleur au point de ponction veineuse, les céphalées, la paresthésie et la douleur oropharyngée.

Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Parce que ces effets indésirables sont signalés après la commercialisation sur une base volontaire et qu'ils proviennent d'une population d'une taille inconnue, il n'est pas toujours possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au produit.

Les effets indésirables observés chez les patients ayant reçu Berinert[®] pour le traitement de l'AOH, on a rapporté des réactions allergiques ou anaphylactiques, de la douleur au site d'injection, une réaction au site d'injection, des frissons et de la fièvre.

Événements thrombotiques associés au traitement de l'AOH

Des événements thromboemboliques ont été signalés avec l'utilisation de Berinert[®] à la dose recommandée suite au traitement de crises d'AOH. **Ces événements incluent : thrombose de l'artère basilaire, microembolies pulmonaires multiples et thrombose.**

Événements thrombotiques associés à une utilisation hors indication

Des événements thromboemboliques ont été signalés avec l'utilisation de Berinert[®] chez des patients qui le recevaient en doses élevées non conformément à son indication durant une chirurgie cardiaque. **Ils incluent : thrombose de l'artère carotide, thrombose cérébrale, infarctus du myocarde, embolie pulmonaire, thrombose de la veine rénale, thrombose du sinus sagittal, thrombose de la veine cave inférieure, thrombose de la veine cave supérieure, thrombose de la veine jugulaire interne et thrombose veineuse périphérique.**

Les effets indésirables suivants, répertoriés selon le système de classes d'organes, ont été attribués à Berinert[®] à la suite de son utilisation après sa commercialisation.

Troubles du système immunitaire : Réactions allergiques et anaphylactiques incluant les tachycardies, hyper- ou hypotension, bouffées vasomotrices, urticaire, dyspnée, céphalée, étourdissement, nausée et dans quelques rares cas l'atteinte d'un choc anaphylactique.

Troubles généraux/Ensemble de l'organisme : Réactions au site d'injection et fièvre.

Pour en savoir plus sur l'innocuité relative aux agents transmissibles, veuillez consulter la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude formelle n'a été réalisée sur les interactions médicamenteuses avec Berinert[®]; jusqu'à présent, aucune interaction médicamenteuse avec ce médicament n'a été relevée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée de Berinert[®] pour le traitement des crises abdominales, faciales et laryngées aiguës d'AOH d'intensité modérée ou grave est de 20 unités internationales (UI) par kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse.

Administration

Il est recommandé d'administrer Berinert[®] 500 par injection intraveineuse lente à un débit de 4 mL/minute.

Il est recommandé d'administrer Berinert[®] 1500 par injection intraveineuse lente.

Berinert[®] ne doit pas être mélangé à tout autre produit médical et doit être administré au moyen d'une tubulure de perfusion séparée.

Reconstitution :

Utiliser le dispositif de transfert à filtre Mix2Vial[®] fourni avec Berinert[®] (veuillez consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**) ou une aiguille à deux pointes et une aiguille à filtre stérile avec prise d'air si le dispositif Mix2Vial[®] n'est pas utilisé. Utiliser la seringue fournie avec le produit.

Berinert[®] 500 devrait être reconstitué avec le flacon de 10 mL d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant) fourni.







Berinert[®] 1500 devrait être reconstitué avec le flacon de 3 mL d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant) fourni.





Ne pas réfrigérer après la reconstitution. Pour assurer la stérilité du produit, il faut reconstituer et administrer Berinert[®] au moyen de techniques aseptiques. Berinert[®] ne contient aucun agent de conservation, le produit reconstitué doit être administré immédiatement.

La solution reconstituée de Berinert[®] 500 devrait être incolore et claire. La solution reconstituée de Berinert[®] 1500 devrait être incolore, claire à légèrement opalescente. Avant l'administration, examiner Berinert[®] à l'œil nu afin d'y déceler toute particule ou toute décoloration. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient des particules.

Suivre les étapes décrites ci-dessous et utiliser des techniques aseptiques pour administrer Berinert [®] .	
--	--

A	PRÉPARATION: Préparer les flacons/Mix2Vial [®] et le nécessaire de perfusion: S'assurer que les flacons de produit et de diluant sont à température ambiante. Préparer les seringues, le nécessaire de perfusion et le matériel de perfusion.
---	---

B RECONSTITUTION: suivre les étapes ci-dessous pour reconstituer Berinert [®] :		Diluant	Berinert [®]
1	Nettoyer les bouchons Retirer les capuchons des deux flacons (Berinert [®] et diluant). Nettoyer la surface des bouchons de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher.		
2	Ouvrir l'emballage de Mix2Vial[®] en retirant le capuchon. Afin de préserver la stérilité, garder Mix2Vial [®] dans son emballage transparent.		
3	Préparer le flacon de diluant: Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre l'emballage de Mix2Vial [®] et fixer fermement l'extrémité bleue de Mix2Vial [®] au centre du bouchon du flacon de diluant.		
4	Retirer l'emballage du Mix2Vial[®]: Tout en tenant le flacon de diluant, retirer soigneusement l'emballage transparent dans lequel se trouve Mix2Vial [®] . S'assurer de ne retirer que l'emballage et non le dispositif Mix2Vial [®] .		
5	Transférer le diluant dans le flacon de Berinert[®]: Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Inverser le flacon de diluant, auquel est attaché le dispositif Mix2Vial [®] , et fixer fermement l'extrémité transparente de celui-ci au bouchon du flacon de Berinert [®] . Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon de produit.		
6	Dissoudre Berinert[®]: Tout en gardant les flacons de Berinert [®] et du diluant reliés au dispositif Mix2Vial [®] , faire tourner doucement le flacon de Berinert [®] afin de s'assurer que le produit est complètement dissous (remarque : Berinert [®] 1500 pourrait prendre plus de temps à se dissoudre que Berinert [®] 500). Ne pas agiter le flacon.		

7	<p>Dévisser le flacon de diluant (bleu) vide : À l'aide d'une main, tenir l'extrémité transparente du dispositif Mix2Vial® et de l'autre main tenir l'extrémité bleue du Mix2Vial® et dévisser le dispositif en deux parties.</p>	
8	<p>Remplir la seringue: Aspirer de l'air dans une seringue. Utiliser la seringue fournie avec le produit. En gardant le flacon de Berinert® à la verticale, visser la seringue au dispositif Mix2Vial®. Appuyer sur le piston de la seringue afin d'injecter de l'air dans le flacon de produit (Fig. A). Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, inverser le flacon de Berinert® et aspirer la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Fig. B).</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>Fig. A</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>Fig. B</p>  </div> </div>
9	<p>Préparer le nécessaire de perfusion équipé d'un microtube : Une fois que la solution a été transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en gardant le piston de la seringue orienté vers le bas) et dévisser le dispositif Mix2Vial® de la seringue. Connecter la seringue au nécessaire de perfusion ou à toute autre trousse d'administration appropriée.</p>	
C	<p>Administer Berinert® en utilisant des techniques aseptiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bien laver et sécher les mains. • Localiser une veine. • Nettoyer le(s) site(s) d'injection en utilisant une préparation antiseptique pour la peau. Laisser chaque site d'injection sécher avant de poursuivre. • Insérer l'aiguille dans la veine. • Vérifier que l'aiguille est bien placée. • Injecter Berinert® 500 dans la veine à une vitesse de perfusion lente (4 mL/minute). • Injecter Berinert® 1500 dans la veine à une vitesse de perfusion lente. 	

Dans le cas où l'auto-administration est envisagée, s'assurer que le patient reçoit les instructions et la formation reliées à l'administration du produit par voie intraveineuse.

Pour les patients qui doivent voyager, conseiller ceux-ci de prendre la quantité adéquate de Berinert® pour leurs traitements.

SURDOSAGE

Le développement de thrombose a été rapporté en association avec Berinert[®] lorsqu'utilisé (non conformément à l'indication approuvée) et à fortes doses (supérieures à 90 UI/kg de poids corporel) chez des nouveau-nés et des enfants en bas âge souffrant d'anomalies cardiaques congénitales, pendant ou après une chirurgie cardiaque faisant appel à la circulation extracorporelle.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'inhibiteur de la C1 estérase est un constituant normal du plasma humain et appartient à la famille des inhibiteurs de la sérine protéase (serpins), qui comprend également l'antithrombine III, l'inhibiteur de l'alpha1-protéase, l'alpha2-antiplasmine et le cofacteur II de l'héparine. Comme avec d'autres inhibiteurs de ce groupe, il a un potentiel d'inhibition considérable sur plusieurs systèmes de cascade importants du corps humain, dont le système du complément, le système de coagulation intrinsèque (contact), le système fibrinolytique et la cascade de coagulation. La régulation de ces systèmes est assurée par la formation de complexes entre la protéinase et l'inhibiteur, résultant dans l'inactivation de ces derniers et la consommation de l'inhibiteur de la C1 estérase.

L'inhibiteur de la C1 estérase, qui est habituellement activée lors du processus inflammatoire, désactive ses substrats par la formation de liaisons covalentes sur le site du réactif. L'inhibiteur de la C1 estérase est le seul inhibiteur connu du sous-composant du complément 1 (C1r), du C1s, du facteur de coagulation XIIa et de la kallikreine. De plus, l'inhibiteur de la C1 estérase est l'inhibiteur principal du facteur de coagulation XIa de la cascade intrinsèque de coagulation.

Les patients atteints d'AOH ont de bas niveaux d'inhibiteur de la C1 estérase endogène ou fonctionnel. Malgré le fait que les événements qui induisent les crises d'angiodème chez les patients atteints d'AOH ne sont pas bien définis, il a été postulé que l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la manifestation clinique des crises d'AOH pourraient être principalement médiées via l'activation du système contact. On croit que la suppression de l'activation du système contact par l'inhibiteur de la C1 estérase via l'inactivation de la kallikreine plasmatique et le facteur XIIa modulerait cette perméabilité vasculaire par la prévention de la formation de bradykinine².

L'administration de Berinert[®] aux patients avec une déficience en inhibiteur de la C1 estérase remplace les protéines manquantes ou déficientes chez les patients. La concentration plasmatique de l'inhibiteur de la C1 estérase chez les volontaires sains est approximativement 270 mg/L³.

Pharmacodynamique

Aucune étude pharmacodynamique n'a été effectuée chez l'humain à l'égard de Berinert[®], mais en raison du profil pharmacologique du C1-INH et des changements pathophysiologiques observés chez les patients atteints d'AOH, tout porte à croire que le profil pharmacodynamique du C1-INH administré par voie intraveineuse est identique à celui du C1-INH endogène trouvé dans le plasma des sujets sains.

Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de Berinert[®] ont été investigués dans le cadre de deux études cliniques.

La pharmacocinétique de Berinert[®] 500 a été évaluée dans le cadre d'une étude ouverte unicentrique et sans témoin chez 40 patients (34 adultes et 6 enfants de moins de 18 ans) souffrant d'AOH léger ou grave. Les 25 patients atteints d'AOH léger ont été traités sur demande pour une crise aiguë, tandis que les 15 patients atteints d'AOH grave ont été traités de façon prophylactique. Tous les patients reçurent une injection intraveineuse unique de 500 à 1 500 UI de Berinert[®] 500. La dose médiane était de 1 058 UI (intervalle : 526-1 010 UI) et la dose médiane par kg de poids corporel était de 14,5 UI par kg (intervalle : 9,9-22,1 UI/kg). Des prélèvements sanguins ont permis de déterminer l'activité de base de l'inhibiteur de la C1 estérase et jusqu'à 72 heures après la perfusion. De plus, le recouvrement *in vivo* (RIV) a été calculé pour les 4 premières heures suivant la perfusion.

Le volume de distribution médian de Berinert[®] 500 à l'état d'équilibre chez tous les patients était de 45,4 ml/kg de poids corporel, ce qui correspond à 3,2 litres chez un individu pesant 70 kg. La clairance systémique médiane était de 1,0 ml/kg/heure (70 ml/h chez un individu pesant 70 kg), résultant en une demi-vie d'élimination médiane globale de 36,1 heures. La demi-vie médiane de la C1-INH fonctionnelle dans les patients atteints d'AOH se trouve entre 31,8 et 46,5 heures dépendamment de la sévérité de l'AOH.

Une étude de phase I menée auprès de 15 sujets adultes en santé a fourni les données pharmacocinétiques qui ont été utilisées pour évaluer la biodisponibilité relative de Berinert[®] 1500 et de Berinert[®] 500. La demi-vie a été estimée chez un sous-groupe de sujets au moyen d'analyses pharmacocinétiques non compartimentales. La demi-vie moyenne de Berinert[®] 1500 et de Berinert[®] 500 a été de 87,7 heures et de 91,4 heures, respectivement (voir le **tableau 7**).

Tableau 7 – Comparaison (côte à côte) des résultats pharmacocinétiques de chaque formulation

Paramètre de l'antigène C1-INH	Unitées	Berinert 1500 N = 15	Berinert 500 N = 15
C_{max}	mg/mL		
N		15	15
Moyenne (écart-type)		0.32 (0.023)	0.31 (0.020)
Intervalle de confiance 95%		0.31, 0.33	0.30, 0.32
Min., Max.		0.29, 0.36	0.29, 0.36
ASC_{0-dernière}	h*mg/mL		
N		15	15
Moyenne (écart-type)		57.8 (4.92)	56.5 (4.25)
Intervalle de confiance 95%		55.1, 60.6	54.1, 58.9
Min., Max.		51.5, 67.5	50.2, 64.1
Demi-vie^a	h		
N		7	7
Moyenne (écart-type)		87.7 (32.42)	91.4 (71.42)
Intervalle de confiance 95%		57.7, 117.7	25.4, 157.5
Min., Max.		49.1, 150.4	27.9, 223.8

Remarque: Pour Berinert 500; 3 flacons chacun reconstitué avec 10 mL d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant) ont été utilisés. Pour Berinert 1500; 1 flacon reconstitué avec 3 mL d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant) a été utilisé.

Certaines estimations de la demi-vie n'ont pas pu être déterminées, soit avec soit sans correction pour le niveau de base de C1-INH endogène. Cela peut être, notablement, dû à la variation des données de C1-INH.

^a Valeurs corrigées

ASC_{0-dernière} = ASC jusqu'à la dernière concentration quantifiable; C1-INH = inhibiteur de la C1 estérase; C_{max} = concentration plasmatique maximale observée; h = heure(s); Max. = maximum; Min. = minimum; N = nombre de sujets

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Berinert[®] 500

Lorsqu'il est conservé au réfrigérateur ou à la température ambiante (de +2 °C à +30 °C), Berinert[®] 500 est stable jusqu'à la date de péremption qui est imprimée sur son emballage et sur l'étiquette du flacon (jusqu'à 36 mois).

Berinert[®] 1500

Lorsqu'il est conservé au réfrigérateur ou à la température ambiante (de +2 °C à +30 °C), Berinert[®] 1500 est stable jusqu'à la date de péremption qui est imprimée sur son emballage et sur l'étiquette du flacon (jusqu'à 36 mois).

Conserver Berinert[®] dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Berinert[®] 500

L'emballage de Berinert[®] 500 contient un flacon à usage unique contenant 500 UI de concentré lyophilisé d'inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine (C1-INH), un flacon de 10 mL d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant), un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial[®] et une boîte intérieure. La boîte intérieure contient une seringue et un dispositif de perfusion.

Chaque flacon de Berinert[®] 500 contient 500 UI d'inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine, 85 à 115 mg de glycine, 25 à 35 mg de citrate de sodium et 70 à 100 mg de chlorure de sodium.

Berinert[®] 1500 (Volume réduit)

L'emballage de Berinert[®] 1500 contient un flacon à usage unique contenant 1500 UI de concentré lyophilisé d'inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine (C1-INH), un flacon de 3 mL d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant), un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial[®] et une boîte intérieure. La boîte intérieure contient une seringue et un dispositif de perfusion.

Chaque flacon de Berinert[®] 1500 contient 1500 UI d'inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine, 25,5 à 34,5 mg de glycine, 4,5 à 10,5 mg de citrate de sodium et 21 à 30 mg de chlorure de sodium.

Les composants utilisés pour le conditionnement de Berinert[®] 500 et Berinert[®] 1500 ne contiennent pas de latex.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Inhibiteur de la C1 estérase, humaine

Masse moléculaire apparente : 105 kDa

Formule développée : Glycoprotéine monocaténaire contenant 478 résidus d'acides aminés organisés en trois feuillets bêta et huit ou neuf hélices alpha (12).

Propriétés physicochimiques : Glycoprotéine monocaténaire soluble, dont les chaînes de glucides représentent entre 26 et 35 % de son poids (13).

Caractéristiques du produit

L'inhibiteur de la C1 estérase humaine est une glycoprotéine monocaténaire soluble contenant 478 résidus d'acides aminés organisés en trois feuillets bêta et huit ou neuf hélices alpha (12). La masse moléculaire apparente de cette molécule fortement glycosylée est de 105 kilodaltons (kDa). Les chaînes glucidiques représentent de 26 % à 35 % de sa masse (13).

Inactivation des virus

Étant donné que Berinert[®] est fabriqué à partir de pools de plasma humain, plusieurs précautions ont été mises en œuvre en vue d'éliminer, ou de minimiser le plus possible, le risque de transmission potentielle de virus infectieux ou pathogènes aux patients traités avec Berinert[®].

La sélection et le contrôle de la matière première jouent un rôle déterminant dans l'assurance de la qualité des produits thérapeutiques biologiques. Le plasma utilisé dans la fabrication de Berinert[®] est recueilli dans des centres inspectés par les autorités compétentes pertinentes, puis vérifié par CSL Plasma.

Les principales mesures complémentaires suivantes sont mises en œuvre pour assurer la sécurité virale du plasma utilisé dans la fabrication de Berinert[®] :

- la sélection des centres de collecte de plasma;
- la sélection des donneurs;
- la réalisation de tests sur chaque don pour vérifier l'absence de marqueurs viraux (détection de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs), recherche d'anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et de type 2 (VIH-1 et 2);

- la réalisation de tests sur des pools d'échantillons de dons pour vérifier l'absence des génomes viraux du virus de l'hépatite A (VHA), du virus de l'hépatite B (VHB), du VHC, du VIH-1 ou de titres élevés du virus B19 humain (VB19 ou parvovirus B19), afin d'éviter toute perte inutile de plasma en raison d'un pool de plasma réactif destiné au fractionnement, qui autrement aurait été perdu. Ce système de test fondé sur l'analyse de pools d'échantillons facilite l'élimination de dons de plasma individuels contaminés;
- le rejet de tout don de plasma en stock soupçonné rétrospectivement de contenir des virus à la suite d'une revue de l'information disponible.

Le processus d'inactivation et d'élimination des virus dans la fabrication de Berinert[®] comprend trois étapes :

1. le traitement, dans une solution aqueuse stabilisée, à 60°C pendant 10 heures (pasteurisation);
2. la chromatographie d'interactions hydrophobes
3. la filtration de virus (également appelée nanofiltration) à travers deux filtres, de 20 et 15 nm, en séries.

Des études de validation de l'inactivation virale portant sur la formule actuelle de Berinert[®] destinée à la commercialisation ont été menées afin d'évaluer la capacité du processus de fabrication de Berinert[®] à inactiver ou éliminer les virus. Ces expériences d'ensemencement viral *in vitro* ont démontré qu'il est possible d'obtenir des facteurs élevés de réduction globale de la charge virale. La réduction/inactivation moyenne cumulative totale de la charge virale s'échelonnait de 12,4 à $\geq 19,9 \log_{10}$ (voir le **tableau 8** ci-dessous).

Tableau 8 : Réduction/inactivation moyenne de la charge virale dans Berinert[®]

Virus étudiés	Pasteurisation [log ₁₀]	Chromatographie d'interactions hydrophobes [log ₁₀]	Filtration de virus [log ₁₀]	Total cumulatif [log ₁₀]
Virus enveloppés				
VIH-1	$\geq 6,6$	$\geq 4,5$	$\geq 5,1$	$\geq 16,2$
VDVB	$\geq 9,2$	$\geq 4,6$	$\geq 5,3$	$\geq 19,2$
VPR	6,3	$\geq 6,5$	$\geq 7,1$	$\geq 19,9$
VNO	$\geq 7,0$	ND	$\geq 8,0$	$\geq 15,0$
Virus nus				
VHA	$\geq 6,4$	2,8	$\geq 5,3$	$\geq 14,5$
PVC	1,4	3,9	7,1	12,4
VB19	3,9	ND	ND	NA

VIH-1, virus de l'immunodéficience humaine de type 1, modèle pour le VIH-1 et le VIH-2;

VDVB, virus de la diarrhée virale des bovins, modèle de virus de l'hépatite C;

VPR, virus de la pseudorange, modèle de virus à ADN enveloppés de grande taille (p. ex. virus de l'herpès);

VNO, virus du Nil occidental;

VHA, virus de l'hépatite A;

PVC, parvovirus canin;

VB19, virus B19;

ND, non déterminée.

ESSAIS CLINIQUES

Étude pivot⁶

Une étude pivot multinationale de phase III a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de Berinert[®]. Il s'agissait d'une étude prospective de fixation de dose, comparée avec placebo, randomisée, en groupes parallèles, à double insu et qui comportait trois branches. Elle fut réalisée chez 124 patients adultes et pédiatriques atteints d'une déficience de l'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) et souffrant de crises aiguës, modérées à graves, d'AOH facial ou abdominal. Les patients étaient âgés de 6 à 72 ans; 67,7 % étaient des femmes et 32,3 % étaient des hommes; environ 90 % d'entre eux étaient caucasiens.

Tableau 9 : Résumé des données démographiques des patients ayant participé à l'étude pivot

N° de l'étude	Organisation de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (Intervalle)	Sexe
CE1145_3001	Étude multinationale prospective de fixation de dose, comparée avec placebo, randomisée, en groupes parallèles, à double insu et comportant trois branches	Placebo (n=42) 10 UI/kg (n=39) 20 UI/kg (n=43) Infusion intraveineuse à un débit de 4 mL/min	124	33,1 (6-72)	Hommes et femmes

L'étude visait à comparer l'efficacité de deux doses différentes de Berinert[®] ainsi qu'à démontrer que ce dernier réduit le délai de soulagement des symptômes d'une crise abdominale ou faciale comparativement à un placebo. Le délai de soulagement des symptômes a été déterminé par la réponse du patient à une question standard posée à des intervalles de temps appropriés jusqu'à 24 heures après de début du traitement, prenant en considération tous les symptômes d'AOH individuellement.

Les patients ont été randomisés afin de recevoir soit une dose unique de 10 UI/kg de poids corporel de Berinert[®] (39 patients), une dose unique de 20 UI/kg (43 patients) ou une dose unique de placebo (42 patients). Ces doses furent administrées par perfusion intraveineuse lente (débit recommandé de 4 mL par minute) dans les 5 heures suivant une crise modérée ou grave. Au moins 70 % des patients dans chaque groupe devaient souffrir d'une crise abdominale.

Lorsqu'un patient ne ressentait aucun soulagement ou ressentait un soulagement insuffisant de ses symptômes dans les 4 heures suivant la perfusion, les investigateurs avaient le choix de lui administrer une deuxième perfusion de Berinert[®] (20 UI/kg de poids corporel chez le groupe placebo et 10 UI/kg de poids corporel chez le groupe ayant reçu 10 UI/kg) ou un placebo (chez le groupe ayant reçu 20 UI/kg de poids corporel). Ce « traitement de secours » a été administré aux patients jusqu'à ce que les symptômes aient complètement disparu.

Les effets indésirables ont été récoltés jusqu'à 7 ou 9 jours suivant l'administration initiale de Berinert[®] ou du placebo.

Dans le rare cas où un patient inclus dans l'étude développait un œdème laryngé posant un danger pour sa vie, il était permis d'amorcer immédiatement un traitement ouvert à raison de 20 UI/kg de poids corporel de Berinert[®].

Tous les patients qui ont reçu une médication en situation de confusion (médication de secours) avant le soulagement des symptômes étaient considérés comme «non-répondant». Donc, le délai de soulagement des symptômes a été fixé à 24 heures chez les patients ayant reçu une médication de secours (c'est-à-dire médication de secours à l'étude, analgésiques narcotiques, analgésiques non narcotiques, antiémétiques, inhibiteurs C1 ouverts (non-aveugle), androgènes en dose croissante ou plasma frais congelé) entre 5 heures avant l'administration en aveugle de la médication à l'étude et le délai de soulagement des symptômes.

Pour que l'essai soit considéré comme un succès, le protocole d'étude spécifie les critères suivants pour les différences entre Berinert[®] 20 UI/kg et le groupe placebo :

- Le délai de soulagement des symptômes de la crise d'AOH devait atteindre une valeur de « p » à un côté de moins de 0,0249 dans l'analyse finale et au moins un des critères suivants devait démontrer une tendance en faveur de Berinert[®] et une valeur de p à un côté inférieure à 0,1 :
- La proportion de patients avec une plus forte intensité de symptômes clinique d'AOH entre 2 et 4 heures après le début du traitement avec la médication à l'étude comparée au niveau de base ou
- Le nombre d'épisodes de vomissements dans les 4 premières heures suivant le début du traitement à l'étude.

Résultats d'étude

L'étude a démontré l'efficacité d'une dose de 20 UI/kg de poids corporel de Berinert[®], comparativement à un placebo, à réduire le délai de soulagement des symptômes d'une crise d'AOH (abdominale ou faciale), tel que déterminé par l'évaluation du patient.

On a remarqué chez les patients traités à raison de 20 UI/kg de poids corporel de Berinert[®] une réduction très significative ($p=0,0025$) du délai de soulagement des symptômes d'une crise d'AOH comparativement à ceux traités avec le placebo. Tel que démontré au **tableau 10**, le délai médian de soulagement des symptômes chez le groupe de patients ayant reçu une dose de 20 UI/kg de poids corporel de Berinert[®] était de 30 minutes, comparativement à 90 minutes chez le groupe placebo.

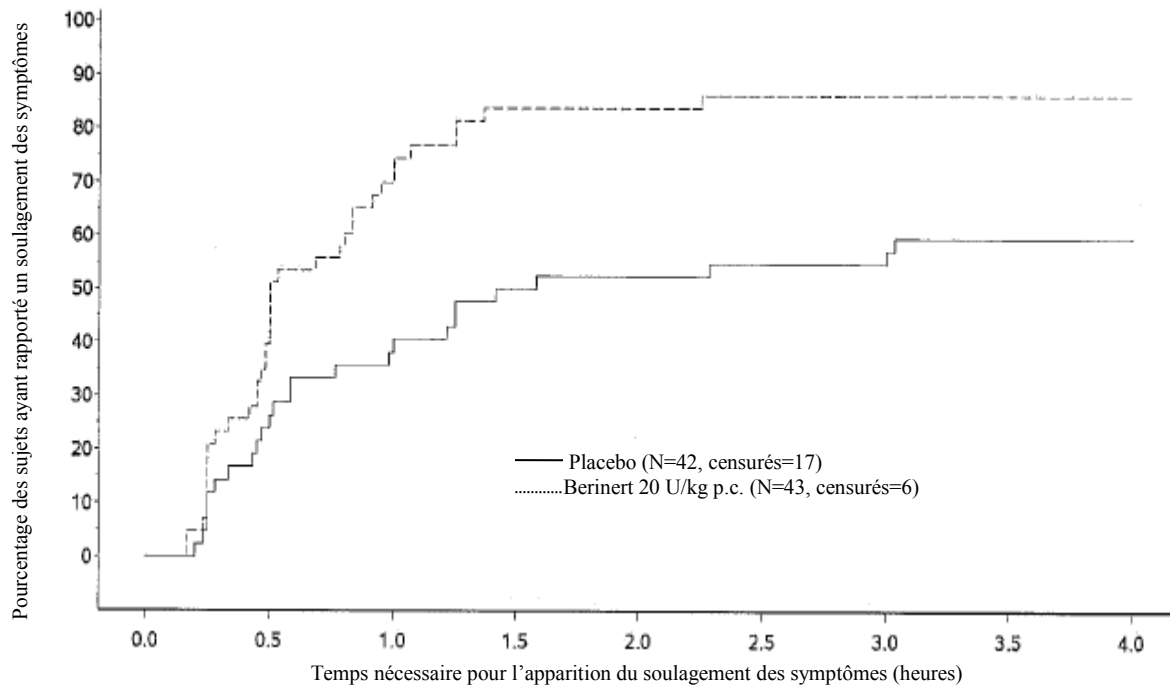
Tableau 10 : Délai médian de soulagement des symptômes traités avec Berinert[®] (20 UI/kg de poids corporel comparé au placebo) par type de crise et selon l'intensité de la crise initiale

Délai médian de soulagement des symptômes		
	Groupe de patients traités avec une dose de Berinert[®] de 20 UI/kg de poids corporel (n=43)	Groupe placebo (n=42)
Globalement	30 minutes [†]	90 minutes
Type de crise		
Faciale	55 minutes	24 heures
Abdominale	30 minutes	75 minutes
Intensité de la crise initiale		
Modérée	47 minutes	80 minutes
Grave	30 minutes	13,5 heures

[†] Réduction statistiquement significative (p=0,0025) comparée au placebo

La figure 9 est une courbe de Kaplan-Meier (KM) qui montre le pourcentage de patients ayant rapporté un soulagement des symptômes reliés à la crise d'AOH en fonction du temps.

Figure 9 : Courbe de Kaplan-Meier (KM) : Délai d'initiation du soulagement des symptômes jusqu'à 4 heures après le début de traitement à l'étude

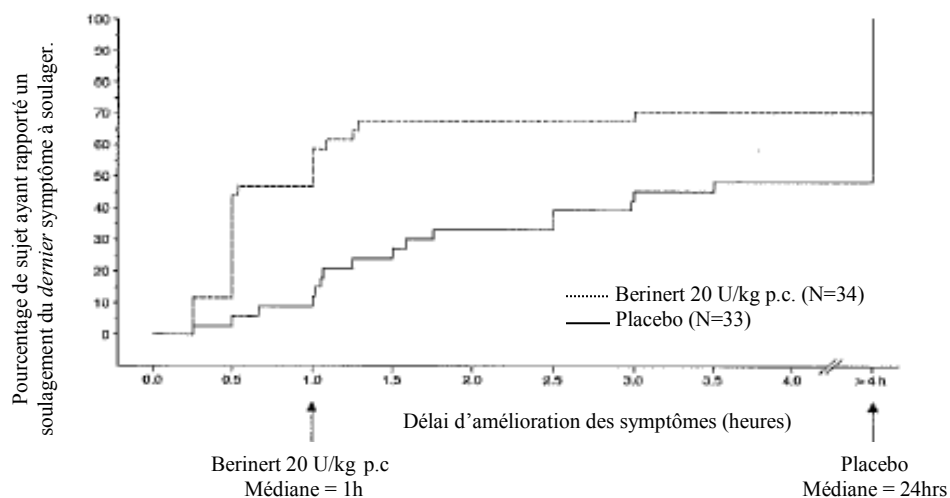


Le protocole a permis à la médication de secours* d'être administré 4 heures après l'administration randomisée à l'aveugle du médicament à l'étude. Ainsi, le temps individuel au-delà de 4 heures n'était pas présenté puisqu'une différenciation entre la médication de secours et le médicament à l'étude n'est plus possible.

*Inclus : médication de secours (inhibiteur C1 administré à l'aveugle ou placebo administré comme médication de secours), inhibiteur C1 ouvert (non-aveugle), narcotique analgésique, antiémétique, androgène à dose croissante ou plasma frais congelé. Les patients ayant reçu une de ces médications (sauf pour les analgésiques non narcotiques) entre le début traitement avec le médicament à l'étude randomisée à l'aveugle et l'apparition du soulagement des symptômes sont considérés comme des échecs de traitement, c'est-à-dire sans soulagement jusqu'à 4 heures.

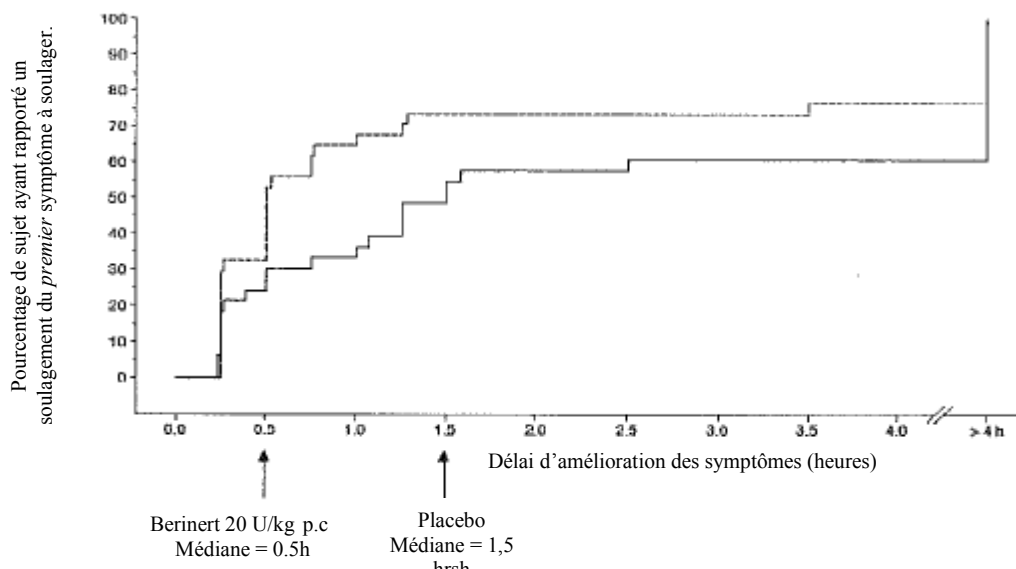
L'efficacité de Berinert® 20 UI/kg de poids corporel pouvait être confirmée par l'observation d'une réduction de l'intensité des symptômes d'AOH séparément plus tôt comparé au placebo. Dans le cas des crises abdominales, la figure 10a montre le délai d'initiation du soulagement du dernier symptôme déjà présent à l'état initial à s'améliorer. Les symptômes d'AOH abdominaux prédéfinis comprenaient la douleur, les nausées, les vomissements, les crampes et la diarrhée. La figure 10b montre le délai d'initiation du soulagement du *premier* symptôme déjà présent à l'état initial à s'améliorer.

Figure 10a : Délai d'initiation du soulagement du *dernier* symptôme à soulager (crise abdominale) avec une répartition de plus de 4 heures pour les sujets ayant reçu une médication de secours* avant le début du soulagement.



* Incluant la médication de secours à l'étude (inhibiteurs C1 ou placebo administré en aveugle comme médication de secours), inhibiteurs de C1 de manière ouverte (non-aveugle), analgésiques narcotiques et non-narcotiques, antiémétiques, androgènes à dose croissante ou plasma frais congelé.

Figure 10b : Délai d'initiation du soulagement du *premier* symptôme à soulager (crise abdominale) avec une répartition de plus de 4 heures pour les sujets ayant reçu une médication de secours* avant le début du soulagement



* Incluant la médication de secours à l'étude (inhibiteurs C1 ou placebo administré en aveugle comme médication de secours), inhibiteurs de C1 de manière ouverte (non-aveugle), analgésiques narcotiques et non-narcotiques, antiémétiques, androgènes à dose augmentée ou plasma frais congelé.

Le **tableau 11** compare les changements en ce qui concerne les symptômes d'AOH chez les patients ayant reçu une dose de 20 UI/kg de poids corporel de Berinert[®] et chez ceux ayant reçu le placebo.

Tableau 11 : Proportion de patients dont les symptômes d'AOH ont changé (groupe de patients traités à raison de 20 UI/kg de poids corporel de Berinert[®] comparativement au groupe placebo)

Proportion de patients ayant présenté	Groupe de patients traités avec une dose de Berinert[®] de 20 UI/kg de poids corporel (n=43)	Groupe placebo (n=42)
Un début de soulagement des symptômes dans les 60 minutes suivant l'administration du médicament étudié.	74,4% (32/43)	40,5% (17/42)
Une aggravation des symptômes cliniques d'AOH entre 2 et 4 heures après l'administration du médicament étudié comparativement aux symptômes initiaux	7,0%* (3/43)	35,7% (15/42)
Au moins un nouveau symptôme d'AOH absent initialement et 4 heures après l'administration du médicament étudié comparativement aux symptômes initiaux	4,7% (2/43)	19,0% (8/42)
Un début de soulagement des symptômes dans les 4 heures suivant l'administration du médicament étudié	37 (86%)	25 (59.5%)
Nombre d'épisodes de vomissements dans les 4 heures suivant l'administration du médicament étudié	6**	35
Nombre (pourcentage) de crises abdominales et faciales combiné chez les patients recevant une médication de secours, des analgésiques ou antiémétiques à tout moment précédant un début de soulagement des symptômes	6 (14,0%) (avec analgésiques non narcotiques : 13 (30,2%))	17 (40,5%) (avec analgésiques non narcotiques : 23 (54,8%))

* p=0,0011

** p=0,033

La proportion de patients ayant indiqué un accroissement de l'intensité des symptômes cliniques d'AOH entre 2 et 4 heures après le début du traitement avec Berinert[®] comparativement aux symptômes initiaux ainsi que le nombre d'épisodes de vomissements dans les 4 heures suivant le début du traitement ont diminué de façon significative.

L'étude a démontré que la dose de 20 UI/kg de poids corporel de Berinert[®] était considérablement plus efficace que la dose de 10 UI/kg de poids corporel de Berinert[®] ou le placebo. De plus, on n'a pas observé de différence cliniquement significative entre la dose de 10 UI/kg de poids corporel de Berinert[®] et le placebo.

Étude de prolongation⁷

Berinert[®] a été évalué dans le cadre d'une étude de prolongation. Cette étude prospective, ouverte, non contrôlée et multicentrique a été menée dans 15 centres ayant participé à l'étude pivot. Les sujets pouvaient être admis à l'étude de prolongation s'ils avaient reçu le médicament à l'étude au cours de l'étude pivot et avaient complété l'évaluation sur 24 heures (principal paramètre d'évaluation de l'efficacité). Les sujets ayant fait l'objet de la sélection et jugés admissibles, mais qui n'avaient pas été traités dans le cadre de l'étude CE1145_3001 et qui ont présenté un œdème laryngé pouvaient également être admis à l'étude de prolongation et traités par le médicament à l'étude.

L'étude de prolongation avait pour objet l'administration de 20 UI/kg de Berinert[®] à des patients ayant participé à l'étude pivot de phase III et qui subissaient des crises subséquentes d'AOH (c'est-à-dire abdominale, faciale, périphérique ou laryngée).

Chaque crise aiguë d'AOH a été évaluée et traitée au cours de l'étude. Chez chaque sujet, la période d'observation de la première crise a débuté lors de l'admission à l'étude (confirmation du consentement éclairé, le 1^{er} jour) et s'est terminée après l'évaluation de l'innocuité virale, réalisée environ 3 mois après l'administration du médicament à l'étude. Pour chacune des crises d'AOH subséquentes, la période d'observation a commencé le jour où son traitement a été amorcé (1^{er} jour) et s'est terminée au 7^e ou au 9^e jour (fin de la période d'observation des effets indésirables [EI]). Après la perfusion de CE1145 au 1^{er} jour, les sujets sont demeurés en observation au centre d'étude jusqu'à ce que les symptômes d'AOH commencent à être soulagés.

Les modifications des signes vitaux et l'apparition d'effets indésirables ont été surveillées chez les sujets. Le temps écoulé avant le soulagement des symptômes et le temps écoulé avant la disparition complète des symptômes d'AOH ont été évalués toutes les 15 minutes au cours des 2 premières heures suivant l'administration du médicament à l'étude, puis toutes les 30 minutes au cours des 2 heures suivantes et, enfin, après 5, 6, 7, 8, 12, 16, 20 et 24 heures. Chaque crise a fait l'objet d'un suivi jusqu'à la disparition complète de tous les symptômes d'AOH.

Au total, 57 patients (19 hommes et 38 femmes âgés de 10 à 53 ans) ayant souffert de 1085 crises d'AOH ont été traités dans le cadre de cette étude.

La majeure partie des crises d'AOH touchaient la région abdominale (747 crises chez 51 sujets) suivie des crises périphériques (235 crises chez 30 sujets). Au total, 51 crises faciales sont survenues chez 21 sujets, et 48 crises laryngées sont survenues chez 16 sujets.

Certains participants à l'étude ont présenté des crises d'AOH touchant plus d'une région.

Tableau 12: Temps écoulé avant le début du soulagement des symptômes et temps écoulé avant la disparition complète des symptômes des crises laryngées

Statistiques	Laryngée (n = 48)
Temps écoulé avant le début du soulagement des symptômes	
Nombre médian d'heures (minutes) [min. – max.]	0,25 (15 minutes) [0,10 – 1,25]
IC à 95 % de la médiane	[0,23; 0,42]
Temps écoulé avant la disparition complète des symptômes d'AOH	
Nombre médian d'heures [min.-max.]	8,38 [0,63 – 61,83 ^a]
IC à 95 % de la médiane	[6,22; 21,50]

IC = intervalle de confiance; AOH = angioœdème héréditaire; n = nombre de crises.

^aLe temps maximal écoulé avant la disparition complète des symptômes – 61,8 heures – était une valeur attribuée. Le sujet 29301 a présenté 2 crises laryngées pour lesquelles le temps écoulé avant la disparition complète des symptômes d'AOH était manquant. Ces données ont été attribuées en fonction du temps maximal écoulé avant la disparition complète des symptômes d'AOH observé lors d'une crise abdominale chez ce même sujet.

Une analyse des crises laryngées d'AOH a permis de montrer que le temps médian écoulé avant le début du soulagement des symptômes et le temps médian écoulé avant la disparition complète des symptômes s'établissaient à 0,25 heure (15 minutes) et à 8,4 heures (8 heures 24 minutes), respectivement (**tableau 12**).

L'étude de prolongation prospective ouverte a démontré que Berinert[®] administré à raison de 20 UI/kg de poids corporel semble être efficace pour diminuer les crises laryngées d'AOH en permettant une disparition complète des symptômes en moins de 24 heures après le début de la crise chez la majorité des sujets.

Les effets du traitement par Berinert[®] observés lors de l'étude de prolongation concordent avec les données de l'étude comparative avec placebo portant sur les crises faciales et abdominales.

Étude d'innocuité, de biodisponibilité et de pharmacocinétique

Cette étude unicentrique de phase I, menée à double insu avec répartition aléatoire et permutation croisée avait pour but d'évaluer l'innocuité, la biodisponibilité relative et la pharmacocinétique de deux préparations d'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) pour administration intraveineuse.

On a recruté au total 16 sujets admissibles des deux sexes, en bonne santé, pour mener cette étude. À l'issue d'une répartition aléatoire, les sujets ont reçu les deux préparations suivantes de Berinert[®] :

- A : une dose unique administrée par bolus intraveineux de Berinert[®] 1500 (formulation à volume réduit de Berinert[®] 500) – 1500 unités internationales (UI)
- B : une dose unique administrée par perfusion intraveineuse de Berinert[®] 500 (présentation de Berinert[®] actuellement offerte sur le marché) – 1500 UI

Berinert[®] 500 et Berinert[®] 1500 ont été administrés en deux séquences de traitement différentes suivant un plan de permutation croisée :

- Séquence de traitement AB : dose unique de Berinert[®] 1500 (1500 UI) suivie d'une dose unique de Berinert[®] 500 (1500 UI)
- Séquence de traitement BA : dose unique de Berinert[®] 500 (1500 UI) suivie d'une dose unique de Berinert[®] 1500 (1500 UI)

Des évaluations ont été faites au cours de l'étude dans le but d'examiner l'innocuité et les paramètres pharmacocinétiques. On a évalué l'innocuité par observation continue des effets indésirables. À chacune des périodes, on a prélevé chez tous les sujets 1 échantillon avant l'administration de la dose et 14 échantillons après celle-ci. Toutes les évaluations pharmacocinétiques étaient fondées sur les concentrations plasmatiques de C1-INH et les mesures de l'activité fonctionnelle.

Résultats

Caractéristiques démographiques des sujets

La majorité des 16 sujets admis à l'étude étaient des hommes (11/16; 68,8 %) et tous étaient de race blanche (16/16; 100,0 %); leur âge médian était de 35,0 ans et leur indice de masse corporelle médian était de 23,90 kg/m².

Innocuité

Veillez consulter la section EFFETS INDÉSIRABLES dans la PARTIE I de la présente Monographie de produit.

Paramètre principal : Le paramètre d'évaluation principal de cette étude était l'incidence des effets indésirables survenus au cours des 24 heures ayant suivi l'administration de Berinert[®] 1500. Aucun effet indésirable n'a été signalé au cours de cette période.

Paramètre secondaire : Le paramètre secondaire d'évaluation de l'innocuité de cette étude était l'incidence des effets indésirables survenus au cours des 10 jours (240 heures) ayant suivi l'administration de Berinert[®] 1500. Six effets indésirables ont été signalés au cours de cette période chez 5 sujets sur 15 (33,3 %); la rhinopharyngite a été l'effet le plus souvent signalé (4 des 6 effets indésirables). Tous les effets indésirables survenus étaient d'intensité légère ou modérée. Aucun lien de causalité n'a été établi entre l'un ou l'autre de ces effets et

l'administration du produit médicamenteux à l'étude. À la fin de l'étude, tous les effets indésirables s'étaient résorbés et tous les sujets s'étaient rétablis.

Pharmacocinétique

Veillez consulter la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE dans la PARTIE I de la présente Monographie de produit.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Effet de Berinert[®] sur l'activité du complément du plasma humain et de rat

L'inhibition du complément humain ou de rat par Berinert[®] a été évaluée lors d'une étude *in vitro*. Le plasma humain et celui du rat ont été utilisés comme source de complément et l'activité de ce dernier a été mesurée grâce à la lyse d'érythrocytes de mouton recouverts d'ambocepteurs (anticorps hémolytiques). Des dilutions en série de Berinert[®] (0,074 à 1,9 UI/mL) ont été réalisées en duplicata afin de vérifier son activité inhibitrice du complément. La valeur CI 50 (concentration inhibant 50 % de l'activité du complément) a été calculée à partir de courbes de régression linéaires. La valeur CI 50 de Berinert[®] était de 0,93 UI/mL pour le complément humain et de 1,14 UI/mL pour le complément du rat. Il a été conclu que l'inhibition du complément avec Berinert[®] était comparable chez l'humain et le rat.

Influence de Berinert[®] sur la formation de l'œdème et des fuites capillaires et les lésions associées à la reperfusion^b

- a) Inhibition, par l'inactivateur C1 humain, de l'œdème de la patte induit par la carraghénine et de la potentialisation de cet œdème par le ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)⁴.

L'œdème a été induit par injection sous-plantaire de 0,1 mL de solution de carraghénine à 1 % (activateur du facteur XII) dans la patte arrière de rats Sprague-Dawley. Trente minutes avant l'injection de la carraghénine, les animaux ont reçu soit une dose de 160 UI de Berinert[®] par voie intraveineuse (groupe 1), une dose de 3 mg par kg de ramipril par voie orale (groupe 2) ou une combinaison des deux (groupe 3). Un autre groupe (groupe 4) a été traité avec 3 mg/kg de ramipril par voie orale 30 minutes avant de recevoir l'injection combinée de la carraghénine et de la dose de 160 UI de concentré du C1-INH. Les animaux témoins n'ont reçu que l'injection de la carraghénine (groupe 5). Le volume des pattes a été mesuré avant l'induction de l'œdème et 0,5; 1; 3 et 6 heures après l'administration de la carraghénine.

^b Cette information est basée sur des références littéraires

L'injection de la dose de 160 UI de Berinert[®] 30 minutes avant l'induction de l'œdème a réduit de façon importante l'inflammation des pattes des rats comparativement au groupe témoin ayant reçu l'injection de carraghénine. Le traitement préalable des rats avec le ramipril a créé une forte potentialisation de l'œdème. Chez les rats auxquels on a administré le ramipril par voie orale de façon concomitante ou subséquente (30 minutes plus tard) à l'injection par voie intraveineuse de Berinert[®], le volume des pattes était visiblement plus petit comparativement aux animaux témoins.

En conclusion, la formation d'un œdème induit par la carraghénine sur la patte du rat et sa potentialisation par l'inhibition de l'ECA était presque complètement bloquée par Berinert[®].

b) Efficacité de l'inhibiteur de la C1 estérase sur les fuites capillaires et le choc septique chez le rat⁵.

On a étudié le concentré d'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) à l'aide d'un modèle préclinique de syndrome de fuite capillaire chez le rat.

À la suite de l'injection de 0,3 mL/200 g de poids corporel de sérum-albumine de rat marquée à l'isothiocyanate de fluorescéine (FITC-RSA), on a administré, de façon topique ou par voie intraveineuse, de l'interleukine 2 (IL-2) (2 ou 5×10^6 UI/kg de poids corporel). On a par la suite observé et quantifié l'extravasation macromoléculaire subséquente au niveau de la microcirculation. L'effet du C1-INH sur l'induction de la perméabilité vasculaire des macromolécules a été comparé à celui observé chez les animaux témoins non traités.

Le concentré de C1-INH a été administré une seule fois, sous forme d'un bolus intraveineux de 100, 250 ou 500 UI/kg de poids corporel, 30 minutes avant l'injection de la FITC-RSA. L'administration de Berinert[®] a engendré une réduction importante de la formation de l'œdème après l'application de l'IL-2 avec une valeur p significative de $p < 0,05$.

TOXICOLOGIE

Étude sur la tolérabilité locale

On a examiné la tolérabilité locale de Berinert[®] 500 et 1500 injecté par voie intraveineuse lors d'études chez les lapins. Au cours de la première étude, les animaux ont reçu une dose intraveineuse de 1 500 UI de Berinert[®] 500 (5 mL, durée d'injection d'une minute) dans une veine marginale latérale de l'oreille. On a injecté, dans les mêmes conditions, une dose de 5 mL de solution saline isotonique à un animal témoin.

Immédiatement après l'injection, ainsi que le jour suivant, on a vérifié la réaction locale. À la fin de l'étude, la zone autour du point d'injection a été examinée. L'étude sur la tolérabilité locale de l'injection intraveineuse n'a pas révélé de changement pathologique au moment de l'injection ni au cours des 24 heures suivantes. Aucun signe pathologique, telles une inflammation de la paroi veineuse ou une thrombogenèse, n'a été observé lors de l'autopsie. Par conséquent, on peut considérer que le concentré d'inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH) est bien toléré localement chez le lapin.

Lors de la deuxième étude, la tolérabilité locale de doses de 25 et de 75 UI de Berinert[®] 500 par kg de poids corporel a également été étudiée chez le lapin albinos de Nouvelle-Zélande en comparant des injections sous-cutanées uniques de 0,44 ou 1,32 mL/kg de poids corporel à une injection de solution saline 0,9 %.

Chez un seul animal, l'administration sous-cutanée de 25 UI de Berinert[®] a causé une légère irritation clinique (érythème) de courte durée dans les 72 premières heures. Après l'administration de 75 UI de Berinert[®], aucune observation clinique liée au médicament n'a été relevée. Aucune autre observation macroscopique ou histologique liée au médicament n'a été observée pour ces deux doses. En fonction de ces résultats, il a été conclu qu'une administration unique sous-cutanée de Berinert[®] à une dose de 25 ou 75 UI/kg de poids corporel est tolérée chez le lapin albinos de Nouvelle-Zélande. La légère irritation de courte durée observée chez un animal peut être considérée comme une observation isolée étant donné qu'elle a été relevée chez un seul animal appartenant au groupe auquel on avait administré une faible dose, et qu'elle n'a pas été observée chez le groupe d'animaux auquel on avait administré une dose élevée du produit.

Dans le cadre d'une troisième étude, on a évalué la tolérance locale après une injection intraveineuse, intra-artérielle, sous-cutanée ou intramusculaire.

Une solution physiologique saline a été utilisée comme agent témoin. Des lapins ont reçu Berinert[®] 1500 à un volume de dose de 3 mL/injection (1617 UI/animal) par administration intraveineuse ou intra-artérielle dans une oreille. D'autres animaux l'ont reçu à un volume de dose de 0,5 mL/injection (269,5 UI/animal) par administration intramusculaire dans le muscle dorsal. On a également évalué l'administration sous-cutanée au moyen d'une dose de 3 mL/injection (1617 UI/animal) injectée dans le flanc médian. L'agent témoin (solution saline isotonique à 0,9 % de NaCl) a été administré dans le site controlatéral respectif chez chacun des animaux.

On n'a pas relevé de mortalité non planifiée ni de signes cliniques généraux. Le traitement à l'étude n'a eu aucun effet sur le poids corporel, peu importe la voie d'administration utilisée. Aucun érythème ni œdème n'ont été observés aux sites d'injection intraveineuse, intra-artérielle et intramusculaire de la substance à l'étude. Un érythème et un œdème ont toutefois été observés aux sites d'injection sous-cutanée de la substance à l'étude, et ceux-ci étaient un peu plus fréquents et/ou un peu plus graves que l'érythème et l'œdème survenus aux points d'injection de l'agent témoin. Quant aux hématomes et aux indurations observés aux points d'injection, on a jugé qu'ils étaient liés aux méthodes d'injection.

Voie intraveineuse : On a relevé chez un mâle des signes minimes de dégradation périveineuse du collagène et d'infiltrat de cellules mononucléées au site de traitement. L'autre mâle présentait un léger infiltrat d'hétérophiles périveineux au site de traitement. On a jugé que ces manifestations étaient probablement liées à l'administration de la substance à l'étude, malgré leur fréquence et leur gravité peu élevées, et bien que, chez les femelles, on n'ait pas relevé de différence entre les sites témoins et les sites de traitement.

En conclusion, l'injection de Berinert[®] 1500 a été bien tolérée, peu importe la voie d'administration utilisée (intraveineuse, sous-cutanée, intra-artérielle et intramusculaire) comparativement aux injections correspondantes de la substance témoin. Chez le lapin, Berinert[®] 1500 a été bien toléré du point de vue clinique, local et histologique.

Toxicité par administration unique

Trois groupes de souris NMRI ont été respectivement traités avec une dose intraveineuse unique de 1 500, 3 000 et 6 000 UI de concentré de C1-INH/kg. Un quatrième groupe d'animaux a reçu une injection de solution saline isotonique et a servi de groupe témoin. Les souris ont été en observation pendant 14 jours; au cours de cette période, on a établi quotidiennement le poids corporel des animaux et documenté quotidiennement leur état clinique. À la fin de la période d'observation, les souris ont été sacrifiées et des examens pathologiques ont été effectués.

Le même traitement et le même calendrier d'observation ont été utilisés pour quatre groupes de rats Wistar. Les animaux ont reçu une injection intraveineuse unique contenant, soit une solution saline isotonique, soit une dose de 1 000, 2 000 ou 3 000 UI de concentré de C1-INH/kg.

Le développement du poids corporel des souris et des rats traités avec le concentré de C1-INH était semblable à celui des animaux témoins. Tous les animaux ont gagné du poids de façon normale. Aucun décès imprévu n'a eu lieu. Les recherches cliniques n'ont révélé aucun signe pathologique au moment de l'injection ni au cours de la période de suivi de 14 jours.

Aucune observation anormale n'a été relevée lors de l'autopsie après 14 jours chez les souris et les rats traités avec Berinert[®] comparativement aux animaux témoins.

Toxicité par administration réitérée

Au total, 120 rats Wistar des deux sexes, exempts d'organismes pathogènes spécifiques (SPF), ont reçu des doses de Berinert[®] de 20, 60 et 200 UI/kg de poids corporel/jour pendant un maximum de 14 jours. Berinert[®] a été administré quotidiennement sous forme de bolus intraveineux. Un groupe témoin a été traité selon la même méthode, mais avec une solution saline physiologique.

Les signes cliniques, la consommation d'aliments, le poids corporel et les résultats d'examens ophtalmoscopiques ont été consignés périodiquement pendant les périodes d'acclimatation et de traitement. À la fin de la période de dosage, des échantillons sanguins ont été prélevés aux fins d'analyses hématologiques et biochimiques. Des analyses d'urine ont également été effectuées. Tous les animaux ont été sacrifiés et des autopsies et examens post mortem ont été effectués. Des examens histologiques sur les organes et les tissus de tous les animaux témoins et ayant reçu une forte dose de Berinert[®] ont été effectués, puis toutes les lésions macroscopiques présentes sur les animaux ont été examinées.

Par le biais d'une évaluation toxicocinétique, on a vérifié la concentration de C1-INH dans le plasma 24 heures après le 6^e, le 10^e et le 14^e traitement.

Le lien temporel entre la formation d'anticorps dirigés contre le C1-INH humain et les taux de C1-INH a été déterminé chez le rat.

L'administration intraveineuse de Berinert[®] n'a donné lieu à aucune mortalité, aucun signe clinique pertinent du point de vue toxicologique durant toute la période d'étude, aucun changement pertinent au chapitre de la consommation d'aliments et du poids corporel, aucun changement pertinent du point de vue toxicologique au cours des examens ophtalmoscopiques, aucun effet sur les paramètres hématologique, de la biochimie clinique et au chapitre des analyses d'urine, aucun effet pertinent du point de vue toxicologique sur le poids des organes et aucune observation macroscopique ou microscopique pertinente du point de vue toxicologique.

Des signes de phlébite/périphlébite/thrombophlébite ou d'hémorragie périvasculaire ont été relevés aux points d'injection sur la majorité des rats. Ces lésions ont aussi été observées chez les rats témoins et ont été attribuées à l'irritation mécanique découlant de l'injection intraveineuse quotidienne plutôt qu'aux effets toxiques directs du produit testé.

La mesure des taux plasmatiques de C1-INH a démontré que ceux-ci étaient clairement reliés à la dose de Berinert[®] administrée. Au sein du groupe placebo, on a pu détecter certaines valeurs de base du C1-INH, ce qui a été attribué aux taux intrinsèques (des rats) de C1-INH puisque la méthode d'analyse faisait appel à la mesure de l'activité, i.e. l'inhibition de l'estérase C1 du complément par le C1-INH. Des taux plasmatiques de C1-INH légèrement élevés par rapport au taux initial étaient détectables chez les animaux ayant reçu une dose de Berinert[®] de 20 UI/kg/jour. Une relation dépendante de la dose a été clairement démontrée chez les groupes ayant reçu une dose Berinert[®] de 60 UI/kg/jour ou de 200 UI/kg/jour.

La mesure de la production d'anticorps dirigés contre le C1-INH n'a donné aucun résultat précis. Le C1-INH humain serait donc, en principe, antigénique pour les rats, mais l'administration par voie intraveineuse pourrait ne pas entraîner de réaction immunitaire.

En conclusion, l'administration de Berinert[®] par voie intraveineuse chez le rat a été bien tolérée jusqu'à la dose maximale de 200 UI/kg de poids corporel.

Étude de néo-antigénicité

Étant donné que les étapes de pasteurisation et de nanofiltration lors du processus de production pourraient théoriquement entraîner la formation de néo-épitopes au niveau de la molécule de C1-INH, on a procédé à des études de néo-antigénicité.

Deux groupes de lapins ont été immunisés par voie intraveineuse, soit avec le concentré de C1-INH pasteurisé, soit avec celui non pasteurisé. Trois lapins sont morts pendant la période d'immunisation des suites d'un choc anaphylactique. Cette réaction était due au caractère xénogénique du concentré de C1-INH et non à une toxicité potentielle de ce dernier.

Au 25^e jour, un échantillon sanguin a été prélevé sur les animaux restants. L'étude des sérums au moyen de la méthode d'Ouchterlony dirigée contre l'antigène correspondant a permis de détecter la présence d'un précipité d'anticorps. Au 31^e jour, les animaux ont été saignés et des sérums distincts ont été obtenus. Le sérum obtenu des lapins immunisés avec le concentré de C1-INH pasteurisé a été absorbé avec le C1-INH non pasteurisé.

Par la suite, des échantillons préabsorbés ont été testés au moyen de la méthode d'Ouchterlony dirigée contre le C1-INH non pasteurisé ou le C1-INH pasteurisé. Après l'absorption du sérum, il n'était plus possible de démontrer la présence de précipités d'anticorps au moyen de la méthode d'Ouchterlony. Ces résultats indiquent que le fait de chauffer le concentré de C1-INH à 60°C pendant 10 heures n'entraîne pas la formation de néo-antigènes.

Pour appuyer les résultats des expériences *in vitro*, la formation possible de néo-antigènes a été étudiée dans un modèle *in vivo* plus sensible. Le sérum préabsorbé des lapins immunisés tel que décrit ci-dessus a été utilisé lors d'un test d'anaphylaxie cutanée passive chez des cobayes.

Le sérum absorbé a été administré aux cobayes par voie intraveineuse. Deux cobayes ayant reçu un sérum de lapin normal ont servi de témoins. Une solution de concentré de C1-INH pasteurisé a été injectée par voie intradermique dans le flanc droit des animaux, puis une quantité comparable de solution de concentré de C1-INH natif a été injectée dans le flanc gauche des animaux. On les a ensuite traités avec une solution de bleu d'Evans, puis sacrifiés quelques minutes plus tard. Le diamètre des zones de peau teintées en bleu autour des points d'injection a été mesuré et servit de paramètre pour l'analyse de la réaction anaphylactique cutanée. Ces mesures furent ensuite comparées aux valeurs de contrôle respectives. Les réactions observées après l'administration du sérum de lapin absorbé chez les cobayes n'étaient pas différentes de celles observées chez les deux animaux témoins, lesquels avaient reçu un sérum de lapin normal dans les mêmes conditions.

En conclusion, la méthode d'Ouchterlony *in vitro* et le test d'anaphylaxie cutanée passive *in vivo* sur des cobayes n'ont pas permis de démontrer la présence de nouveaux déterminants antigéniques dans Berinert[®] à la suite de sa pasteurisation.

Étude de néo-antigénicité après introduction de l'étape de nanofiltration : Deux groupes composés de trois lapins femelles chacun immunisé par voie sous-cutanée au moyen soit de Berinert[®] ou soit du concentré Berinert[®] (nanofiltré). Aux Jours 0, 14 et 28, les substances tests ont été administrées par voie sous-cutanée dans le dos des animaux. Le volume des doses pour tous les traitements était de 1 mL/site d'injection (1 site d'injection/jour d'administration).

L'administration sous-cutanée de Berinert[®] ou de Berinert[®] (nanofiltré) a causé une zone limitée d'érythème autour du point d'injection chez certains animaux; l'érythème était rentré dans l'ordre au moment de la sensibilisation suivante. Aucun autre effet indésirable n'a été observé chez les lapins et le poids corporel n'a pas été affecté.

Au jour 56, des échantillons sanguins de lapin ont été prélevés, à partir d'une veine canulée et/ou par ponction cardiaque et les sérums ainsi recueillis ont été rassemblés chez les deux groupes immunisés. Les échantillons sériques des deux groupes immunisés (groupe 1 Berinert[®] = antigène témoin; groupe 2 Berinert[®] nanofiltré = antigène immunisant) ont d'abord été purifiés sur colonne de protéine A. Dans une opération subséquente en deux étapes d'absorption à partir de l'antigène témoin Berinert[®] pour absorber les anticorps anti-antigène Berinert[®] présents dans le sérum hyperimmunisé des lapins immunisés au moyen de l'antigène Berinert[®] nanofiltré immunisant (groupe 2), le sérum hyperimmunisé absorbé qui en a résulté a été soumis à une

analyse finale par transfert Western avec Berinert[®] et Berinert[®] (nanofiltré) au moyen de témoins positifs et négatifs appropriés et détection à l'aide d'anticorps et de substrats soumis à un marquage enzymatique.

Aucune détection de Berinert[®] (nanofiltré) par les anticorps anti-Berinert[®] (nanofiltré) bloqués au moyen de Berinert[®] n'a été notée. Cette observation indique que l'étape de nanofiltration introduite dans le processus de fabrication de Berinert[®] n'a donné lieu à aucun changement conformationnel susceptible d'entraîner la formation de sites de néo-antigénèse par une modification de la structure protéique tridimensionnelle.

Génotoxicité

Aucune étude sur le potentiel génotoxique de Berinert[®] n'a été effectuée étant donné que Berinert[®] est constitué de protéines plasmatiques humaines et qu'il n'y a donc aucune raison de soupçonner la présence d'un potentiel mutagène.

Cancérogénicité

En ce qui concerne les tests de cancérogénicité de Berinert[®], aucun effet oncogène/cancérogène de ce facteur plasmatique humain endogène n'est prévu chez l'humain. Par conséquent, aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Étant donné que Berinert[®] est fabriqué à partir de plasma humain, aucun effet indésirable, chez l'humain, n'est attendu au niveau de la fertilité, du développement postnatal et de la reproduction, ainsi qu'au niveau de la tératogénicité. De plus, des données sur l'utilisation de Berinert[®] chez des femmes enceintes sont disponibles. Celles-ci ne font état d'aucun risque d'embryotoxicité. Par conséquent, aucune étude sur la reproduction et sur les effets toxiques sur le développement n'a été effectuée.

Autres études de toxicité

On a évalué le risque prothrombotique potentiellement associé à l'administration de C1-INH en effectuant des tests de thrombogénicité chez le lapin d'après Giles et coll. (1980)⁸.

Évaluation des effets prothrombotiques de Berinert[®] 500

Cette étude a été réalisée dans le but d'examiner le potentiel thrombogénique de Berinert[®] 500 en menant un test in vivo de thrombogénicité chez le lapin (Giles et coll.; 1980)⁸ fondé sur une étude initiale de Wessler et coll. (1955)⁹, qui produit une stase veineuse temporaire par ligature d'une veine appropriée, et en utilisant l'incidence de la thrombose et le poids à l'état sec du thrombus comme paramètres d'évaluation et de comparaison. Berinert[®] 500 a été administré par voie intraveineuse à des doses de 200, 400 et 800 UI/kg (soit de 10 à 40 fois la dose clinique recommandée) à quatre lapines albinos de Nouvelle-Zélande.

En aucun temps durant cette étude n'y a-t-il eu formation de thrombus (score de 0). À titre de comparaison, les données historiques démontrent que la perfusion intraveineuse de solution saline isotonique, utilisée comme témoin négatif, est généralement associée à un score de 0 pour les thrombus, tandis que l'administration intraveineuse de 25 à 250 UI/kg de FEIBA, utilisé comme témoin positif, entraîne une augmentation proportionnelle à la dose du score de thrombus, des thrombi entièrement occlusifs (score de 3) étant décelables à la dose à l'étude la plus élevée, ce qui représente la réponse maximale pour ce modèle animal.

Par conséquent, on peut conclure qu'en présence des conditions dans lesquelles cette étude a été effectuée, il n'existe pas de risque prothrombotique associé à l'administration par voie intraveineuse de Berinert[®] 500 jusqu'à concurrence d'une dose de 800 UI/kg.

Évaluation des effets prothrombotiques de Berinert[®] 1500 (inhibiteur de la C1 estérase, humaine) après l'administration par voie intraveineuse

L'étude avait pour but d'examiner le potentiel thrombogénique de Berinert[®] 1500 en menant un test in vivo de thrombogénicité chez le lapin (Giles et coll.; 1980)⁸ fondé sur une étude initiale de Wessler et coll. (1955)⁹, qui produit une stase veineuse temporaire par ligature d'une veine appropriée, et en utilisant l'incidence de la thrombose et le poids à l'état sec du thrombus comme paramètres d'évaluation et de comparaison. Berinert[®] 1500 a été administré par voie intraveineuse aux doses de 200 et 800 UI/kg (soit de 10 et 40 fois la dose clinique recommandée) à quatre lapins albinos de Nouvelle-Zélande.

En aucun temps durant cette étude n'y a-t-il eu formation de thrombus. À titre de comparaison, les données historiques démontrent que la perfusion intraveineuse de solution saline isotonique, utilisée comme témoin négatif, est généralement associée à un score de 0 pour les thrombus, tandis que l'administration intraveineuse de 50 UI/kg de FEIBA, utilisé comme témoin positif, fait augmenter le score de thrombus à 2.

On peut conclure qu'il n'existe pas de risque prothrombotique associé à l'administration par voie intraveineuse de Berinert[®] 1500 jusqu'à concurrence d'une dose de 800 UI/kg.

RÉFÉRENCES

1. German Medical Profession's Drugs Committee. Severe thrombus formation of Berinert® HS. *Deutsches Ärzteblatt*. 2000;97:B-864.
2. Davis AE, The pathophysiology of hereditary angioedema. *Clin Immunol*. 2005;114:3-9.
3. Nuijens JH, Eerenberg-Belmer AJM, Huijbregts CCM, et al. Proteolytic inactivation of plasma CI inhibitor in sepsis. *J Clin Invest*. 1989;84:443-450.
4. Caspritz G. The blocking by human C1-Inactivator of both carrageenin paw edema and its potentiation by the angiotensin converting enzyme-inhibitor ramipril. *IRCS medical science* 1986;14:568-69.
5. Dickneite G and Seiffge D. Efficacy of C1-inhibitor on capillary leakage and septic shock in the rat. In: *The Immune Consequences of Trauma, Shock and Sepsis - Mechanisms and Therapeutic Approaches*. Faist E, Baue AE, Schildberg FW (eds). *Pabst Science Publishers, Lengerich*:1996; p. 44-50.
6. Craig T.G. et al., Efficacy Of Human C1 Esterase Inhibitor Concentrate Compared With Placebo In Acute Hereditary Angioedema Attacks (I.M.P.A.C.T.1), *J Allergy Clin Immunol*, 2009; 124:4:pp.801-808.
7. Craig T.G. et al., C1 Esterase Inhibitor Concentrate In 1085 Hereditary Angioedema Attacks – Final Results Of The I.M.P.A.C.T.2 Study, *Allergy*, 2011; 66:1604–1611
8. Giles A.R. et al., The Thrombogenicity Of Prothrombin Complex Concentrates: I. The Relationship Between In Vitro Characteristics And In Vivo Thrombogenicity In Rabbits, *Thrombosis Research*, 1980; 17: 353-366.
9. Wessler S., Studies in intravascular coagulation. III. The pathogenesis of serum-induced venous thrombosis, *J Clin Invest*, 1955; 34(4):647-51.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Berinert[®] 500/ Berinert[®] 1500, communément dénommé Berinert[®] (Inhibiteur de la C1 estérase, humaine)
Berinert[®] 500 est une poudre lyophilisée de 500 UI/ flacon à reconstituer avec 10 mL de diluant. Berinert[®] 1500 est une poudre lyophilisée de 1500 UI/ flacon à reconstituer avec 3 mL de diluant.

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Berinert[®] et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Berinert[®]. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Berinert[®] est utilisé pour le traitement des crises aiguës abdominales, faciales et laryngées d'intensité modérée ou grave d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients pédiatriques et adultes.

Quels sont les symptômes d'une crise d'angioœdème héréditaire (AOH)?

L'angioœdème héréditaire (AOH) est un trouble héréditaire qui se manifeste lorsqu'une protéine sanguine produite par le corps humain, appelée inhibiteur de la C1 estérase (C1-INH), est présente en quantité insuffisante ou fonctionne anormalement.

Le manque de C1-INH fonctionnel provoque des œdèmes (enflure) spontanés à divers endroits de l'organisme. Les facteurs qui sont à l'origine de ces épisodes de gonflement sont peu connus. Toutefois, il a été démontré que la chirurgie / les interventions dentaires étaient susceptibles de déclencher de telles enflures.

Outre la douleur et l'inconfort général qu'occasionnent ces épisodes d'enflure, les conséquences peuvent s'avérer fatales si elles surviennent au niveau de la gorge.

Les crises d'AOH touchent le plus souvent 3 régions de l'organisme :

- la peau (crises cutanées);
- le tube digestif (estomac et intestins; crises gastro-intestinales);
- les voies respiratoires supérieures (crises laryngées).

Les symptômes précoces (appelés *phase prodromique*) peuvent comprendre une modification soudaine de l'humeur, une éruption cutanée, de l'irritabilité, de l'agressivité, de l'anxiété, une fatigue extrême ou une sensation de picotement de la peau à l'endroit où l'enflure apparaîtra. Parfois, les symptômes précoces d'AOH apparaissent de quelques minutes à 1 à 2 jours avant le début de la crise. Les crises d'AOH peuvent durer de quelques heures à plusieurs jours, et leur degré de gravité peut varier, allant d'une enflure inconfortable de la peau (crise cutanée) à une enflure laryngée (œdème) potentiellement mortelle.

Crises cutanées – Ces crises peuvent toucher le visage, les mains, les bras, les jambes, les organes génitaux et les fesses. Leurs symptômes sont causés par un œdème localisé des tissus situés sous la peau (tissus sous-cutanés) des régions touchées.

Crises gastro-intestinales – Ces crises se manifestent par de la douleur (coliques), des nausées, des vomissements ou de la diarrhée. Ces signes et symptômes sont causés par l'enflure des parois du tube digestif.

Crises laryngées – L'enflure du larynx (œdème laryngé) peut se manifester seule ou s'accompagner d'une enflure des lèvres, de la langue, de la luette (appendice en forme de goutte qui pend au-dessus de l'arrière de la langue) et du voile du palais (ou palais mou – tissu mou situé au fond de la paroi supérieure de la cavité buccale). Le retrait d'une dent, une chirurgie buccale ou une intervention dentaire peut provoquer une crise laryngée. L'enflure laryngée peut apparaître en quelques minutes ou en quelques heures.

Bon nombre des crises d'AOH touchent une seule région de l'organisme à la fois, mais il arrive que des crises touchant plus d'une région surviennent, par exemple une crise cutanée qui se propage jusqu'au larynx.

Quels autres symptômes peuvent ressembler à une crise d'AOH?

D'autres affections peuvent entraîner des symptômes semblables à ceux d'une crise d'AOH :

- Appendicite
- Brûlements d'estomac
- Troubles gastriques généraux
- Nausées durant la grossesse
- Autres symptômes possibles

Les effets de Berinert[®] :

Berinert[®] est un concentré de C1-INH dont l'administration durant un épisode d'enflure, ou avant une chirurgie, a démontré qu'il pouvait réduire ou prévenir l'enflure en augmentant la quantité de C1-INH fonctionnels dans l'organisme.

Que dois-je savoir à propos de l'auto-administration?

- Dès les premiers signes d'une crise aiguë, vous devez immédiatement vous administrer la dose prescrite de Berinert®.
- Si vous êtes incapable de vous auto-administrer Berinert®, veuillez-vous rendre au service des urgences ou à un autre endroit désigné par votre médecin afin de recevoir l'aide nécessaire pour l'administration du médicament.

Mode d'emploi :

- N'essayez pas de vous auto-administrer le médicament à moins d'avoir été formé par un professionnel de la santé.
- Consultez les instructions par étapes sur l'administration de Berinert® fournies dans le présent dépliant de renseignements pour le consommateur (section Instructions pour l'administration). Vous devez toujours suivre les instructions qui vous sont données par votre médecin. Les étapes énumérées ci-dessous sont des directives générales sur l'utilisation de Berinert®. Si vous avez un doute sur les étapes à suivre, veuillez communiquer avec votre médecin.
- Si l'enflure n'est pas maîtrisée à la suite de l'utilisation de Berinert®, suivez les instructions de votre médecin.
- Votre médecin vous prescrira la dose que vous devez vous administrer.
- En voyage, apportez une quantité de Berinert® suffisante pour votre traitement.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Berinert® ne doit pas être utilisé si vous avez déjà présenté des réactions allergiques graves ou des réactions corporelles à des produits à base de C1-INH destinés au traitement de l'AOH ou à tout autre composant de Berinert®.

L'ingrédient médicamenteux est :

Berinert® est un concentré d'inhibiteur de la C1 estérase qui se retrouve naturellement dans le sang humain.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Glycine, chlorure de sodium et citrate de sodium.
Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consultez la partie I de la Monographie de produit.

Les formes posologiques sont :

L'emballage de Berinert® 500 contient un flacon à usage unique contenant 500 UI de concentré lyophilisé d'inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine (C1-INH), un flacon de 10 mL d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant), un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial® et une boîte intérieure. La boîte intérieure contient une seringue et un dispositif de perfusion.

L'emballage de Berinert® 1500 contient un flacon à usage unique contenant 1500 UI de concentré lyophilisé d'inhibiteur de la C1 estérase d'origine humaine (C1-INH), un flacon de 3 mL d'Eau stérile pour préparation injectable (diluant), un dispositif de transfert à filtre Mix2Vial® et une boîte intérieure. La boîte intérieure contient une seringue et un dispositif de perfusion.

Les composants utilisés pour le conditionnement de Berinert® ne contiennent pas de latex.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Sérieuses mises en garde et précautions

Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux tels que des virus et l'agent qui cause la maladie de Creutzfeldt-Jakob atypique (vMCJ).

Des événements thromboemboliques ont été signalés avec l'utilisation de Berinert® à la dose recommandée suite au traitement de crises d'AOH.

Le développement de thrombose a été rapporté en association avec Berinert® lorsqu'utilisé (non conformément à l'indication approuvée) et à fortes doses (supérieures à 90 UI/kg de poids corporel) chez des nouveau-nés et des enfants en bas âge souffrant d'anomalies cardiaques congénitales, pendant ou après une chirurgie cardiaque faisant appel à la circulation extracorporelle.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Berinert® si :

- vous souffrez d'un trouble cardiaque particulier;
- vous avez déjà présenté des réactions allergiques graves ou toute autre réaction à des produits destinés à traiter votre AOH ou si vous avez déjà présenté des réactions allergiques à ce médicament, à ses ingrédients ou aux composants de son contenant;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

À ce jour, aucune interaction avec ce médicament n'a été relevée.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose de Berinert® pour le traitement des crises aiguës abdominales, faciales ou laryngées d'intensité modérée ou grave d'angioedème héréditaire (AOH) est de 20 UI/kg de poids corporel administré par voie intraveineuse.

Instructions pour l'administration :

Il est recommandé d'administrer Berinert® 500 par une injection intraveineuse lente à un débit de 4 mL/minute.

Il est recommandé d'administrer Berinert® 1500 par une injection intraveineuse lente.

Berinert® ne doit pas être mélangé à tout autre produit médical et doit être administré à l'aide d'une tubulure de perfusion distincte.

Suivre les étapes décrites ci-dessous et utiliser des techniques aseptiques pour administrer Berinert®.

A. PRÉPARATION:

Préparer les flacons/ Mix2Vial® et le nécessaire de perfusion:

S'assurer que les flacons de produit et de diluant sont à température ambiante.

Préparer les seringues (utiliser la seringue fournie avec le produit), le nécessaire de perfusion et le matériel de perfusion.

B. RECONSTITUTION: suivre les étapes ci-dessous pour reconstituer Berinert®:

- 1. Nettoyer les bouchons :** Retirer les capuchons des deux flacons (Berinert® et diluant). Nettoyer la surface des bouchons de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laisser sécher.

Flacon de diluant Flacon de Berinert®



Fig. 1

- 2. Ouvrir l'emballage de Mix2Vial®** en retirant le capuchon.

Afin de préserver la stérilité, garder Mix2Vial® dans son emballage transparent.



Fig. 2

- 3. Préparer le flacon de diluant:** Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Prendre l'emballage de Mix2Vial® et fixer fermement l'extrémité bleue de Mix2Vial® au centre du bouchon du flacon de diluant (Fig. 3).



Fig. 3

- 4. Retirer l'emballage du Mix2Vial® :** Tout en tenant le flacon de diluant, retirer soigneusement l'emballage transparent dans lequel se trouve Mix2Vial®. S'assurer de ne retirer que l'emballage et non le dispositif Mix2Vial® (Fig. 4).



Fig. 4

- 5. Transférer le diluant dans le flacon de Berinert® :** Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. Inverser le flacon de diluant, auquel est attaché le dispositif Mix2Vial®, et fixer fermement l'extrémité transparente de celui-ci au bouchon du flacon de Berinert®. Le diluant sera automatiquement transféré dans le flacon de produit (Fig. 5).



Fig. 5

- 6. Dissoudre Berinert® :** Tout en gardant les flacons de Berinert® et du diluant reliés au dispositif Mix2Vial®, faire tourner doucement le flacon de Berinert® afin de s'assurer que le produit est complètement dissous (Fig.6) (remarque : Berinert® 1500 pourrait prendre plus de temps à se dissoudre que Berinert® 500). Ne pas agiter le flacon.



Fig. 6

7. **Dévisser le flacon de diluant (bleu) vide :** À l'aide d'une main, tenir l'extrémité transparente du dispositif Mix2Vial[®] et de l'autre main tenir l'extrémité bleue du Mix2Vial[®] et dévisser le dispositif en deux parties (Fig. 7).



Fig. 7

8. **Remplir la seringue:**
Aspirer de l'air dans une seringue. Utiliser la seringue fournie avec le produit. En gardant le flacon de Berinert[®] à la verticale, visser la seringue au dispositif Mix2Vial[®]. Appuyer sur le piston de la seringue afin d'injecter de l'air dans le flacon de produit (Fig. 8A). Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, inverser le flacon de Berinert[®] et aspirer la solution dans la seringue en tirant lentement sur le piston (Fig. 8B).

Fig. 8A



Fig. 8B



9. **Préparer le nécessaire de perfusion équipé d'un microtube :**
Une fois que la solution a été transférée dans la seringue, tenir fermement le cylindre de la seringue (en gardant le piston de la seringue orienté vers le bas) et dévisser le dispositif Mix2Vial[®] de la seringue (Fig. 9). Connecter la seringue au nécessaire de perfusion ou à toute autre trousse d'administration appropriée.



Fig. 9

C. Auto-administration :

Votre médecin vous enseignera comment administrer Berinert[®] de façon sécuritaire. Il est important que Berinert[®] soit injecté directement dans une veine visible. Ne pas injecter dans les tissus avoisinants ni dans une artère. Une fois que vous aurez appris comment vous auto-administrer, suivez les instructions ci-dessous.

Étape 1 : Rassembler le matériel

- Rassemblez la seringue Berinert[®], le dispositif Mix2Vial[®] et le matériel recommandé par votre médecin, ainsi que votre journal/registre de traitement.

Étape 2 : Nettoyer la surface

- Nettoyez soigneusement la table ou une autre surface plane au moyen d'un tampon d'alcool.

Étape 3 : Préparer le point de perfusion

- Posez un garrot sur votre bras, au-dessus du point d'injection.
- Préparez le point d'injection en frottant bien la peau avec un tampon d'alcool.

Étape 4 : Faire la perfusion

En suivant les instructions de votre médecin :

- Retirez l'air de la tubulure.
- Insérez l'aiguille à ailettes du dispositif de perfusion dans la veine.
- Retirez le garrot.
- Si nécessaire, utilisez de la gaze stérile et du ruban adhésif ou un pansement transparent pour faire tenir l'aiguille en place.
- Injectez lentement la solution de Berinert[®] 500, à une vitesse d'environ 4 mL par minute. Injecter lentement la solution de Berinert[®] 1500.

Étape 5 : Nettoyer

- Après la perfusion de Berinert[®], retirez le dispositif de perfusion et appliquez un pansement sur le point d'injection.
- Jetez la solution inutilisée, les flacons vides ainsi que les aiguilles et les seringues souillées dans un contenant approprié.

Étape 6 : Prendre note du traitement

- Inscrivez le numéro de lot qui figure sur l'étiquette du flacon de Berinert[®] ainsi que tous les autres renseignements pertinents demandés par votre médecin dans votre journal/registre de traitement.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Ne pas réfrigérer après reconstitution. Pour assurer la stérilité du produit, reconstituer et administrer Berinert® par techniques aseptiques. Berinert® ne contient aucun préservatif, le produit reconstitué doit donc être administré immédiatement. Ne pas congeler la solution Berinert®.

La solution reconstituée de Berinert 500 devrait être incolore et claire. La solution reconstituée de Berinert 1500 devrait être incolore, claire à légèrement opalescente. Faire une inspection visuelle de Berinert® pour déterminer la présence de particules et décoloration avant administration. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou contient des particules.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver Berinert® au réfrigérateur ou à la température ambiante (de +2 °C à +30 °C). Ne pas utiliser après la date de péremption.

Garder Berinert® dans son emballage d'origine jusqu'à son utilisation. Ne pas congeler. Protéger de la lumière.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Veillez consulter le tableau intitulé Effets secondaires : Fréquence et Procédures à suivre.

EFFETS SECONDAIRES* GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très fréquent à fréquent	Maux de tête	✓		-
	Douleurs abdominales†	✓		
	Nausées†	✓		
	Spasmes musculaires	✓		
	Douleur	✓		
	Diarrhée†	✓		
	Vomissements†	✓		
	Lombalgies	✓		
	AOH		✓	
	Œdème périphérique		✓	
	Distension abdominale		✓	

EFFETS SECONDAIRES* GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
	Infection des voies respiratoires supérieures Dysgueusie		✓ ✓	
Très rare	Réactions allergiques et anaphylactiques			✓
Peu fréquent à rare	Anxiété	✓		-
	Élévation de la pression artérielle	✓		
	Élévation de la température corporelle	✓		
	Toux	✓		
	Dysphagie	✓		
	Otalgie	✓		
	Éructation	✓		
	Réaction au site d'injection	✓		
	Pyrexie	✓		
	Haut-le-cœur	✓		
	Rhinorrhée	✓		
	Irritation de la gorge	✓		
	Mal de dents	✓		
	Rhinopharyngite	✓		
	Douleur à la partie supérieure de l'abdomen		✓	
	Colique biliaire		✓	
	Bronchite		✓	
	Cystite		✓	
	Œdème du visage		✓	
	Hématurie		✓	
	Hémorragie hémorroïdale		✓	
	Virus de l'influenza		✓	
	Gonflement des jointures		✓	
	Gonflement des lèvres		✓	
	Douleur pharyngo-laryngée		✓	
	Tendinite			
	Douleur rénale		✓	

* Signalés dans le cadre d'une étude clinique importante, associés ou non à Berinert®.

† Symptômes considérés comme étant associés à une affection sous-jacente. Toute augmentation en intensité ou nouvelle occurrence de ces symptômes après l'administration du médicament étudié étaient considérées comme un effet indésirable.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Remarque : L'effet indésirable le plus grave signalé à la suite de l'emploi de Berinert[®] au cours d'une étude clinique importante est une augmentation de la gravité de la douleur associée à l'AOH. L'effet indésirable le plus grave signalé à la suite d'un emploi après commercialisation est une réaction allergique-anaphylactique.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Berinert[®], veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes affranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

***Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada, Inc. tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante :**

adversereporting@cslbehring.com

Ou de communiquer avec CSL Behring Canada, Inc. par téléavertisseur :

Numéro de téléavertisseur : 1-613-783-1892

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, CSL Behring, Inc. :

<http://www.cslbehring.ca>

ou en téléphonant au : 1-613-783-1892.

Le présent dépliant a été rédigé par CSL Behring Canada, Inc.

Date d'approbation : Le 14 février, 2020