MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Code ATC : B06AC01

CSL Behring Canada, Inc.

55 Metcalfe Street, Suite 350

Ottawa, Ontario

K1P 6L5

www.cslbehring.ca/fr-fr/

Date d'approbation initiale :
2010, MAI, 23

Date de révision :
2025, JUIN, 11

Numéro de contrôle de la présentation : 293757

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.	

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE 2

TABLEAU DES MATIÈRES 2

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ 4

1 INDICATIONS 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 CONTRE-INDICATIONS 4

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 4

4.1 Considérations posologiques 4

4.2 Dose recommandée et modification posologique 5

4.3 Reconstitution 5

4.4 Administration 8

4.5 Dose oubliée 8

5 SURDOSAGE 8

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 8

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 10

7.1.1 Femmes enceintes 10

7.1.2 Allaitement 10

7.1.3 Enfants 10

7.1.4 Personnes âgées 11

8 EFFETS INDÉSIRABLES 11

8.1 Aperçu des effets indésirables 11

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 11

8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....15
8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques 16
8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants 16
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....16
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché 16
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 17
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....17
9.3 Interactions médicament-comportement.....17
9.4 Interactions médicament-médicament.....17
9.5 Interactions médicament-aliment.....17
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....18
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire.....18
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 18
10.1 Mode d'action.....18
10.2 Pharmacodynamie 18
10.3 Pharmacocinétique 19
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT 21
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 21
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES 22
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES 22
14 ESSAIS CLINIQUES 24
14.1 Essais cliniques par indication 24
14.2 Études de biodisponibilité comparatives.....31
14.3 Immunogénicité 32
15 MICROBIOLOGIE 33
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 33
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT 38

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

BERINERT® 500 / BERINERT® 1500 (volume réduit), communément dénommé BERINERT (Inhibiteur de la C1 estérase, humaine) est indiqué pour:

- Le traitement des crises abdominales, faciales ou laryngées aiguës d'angiœdème héréditaire (AOH) d'intensité modérée ou grave chez les patients pédiatriques et adultes.

L'efficacité et l'innocuité de BERINERT en thérapie prophylactique n'ont pas encore été déterminées.

1.1 Enfants

Enfants (3-16 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de BERINERT dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique. Veuillez consulter 7.1.3 Enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65 ans et plus): L'innocuité et l'efficacité de BERINERT dans la population gériatrique n'ont pas été évaluées dans des études cliniques contrôlées. Cependant, le profil d'innocuité observé dans la population gériatrique était similaire à celui observé chez les populations plus jeunes étudiées. Veuillez consulter 7.1.4 Personnes âgées.

2 CONTRE-INDICATIONS

- BERINERT 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 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

- 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).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- BERINERT ne doit pas être mélangé à tout autre produit médical et doit être administré au moyen d'une tubulure de perfusion séparée.
- 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.

4.2 Dose 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.

4.3 Reconstitution

Tableau 1 – Reconstitution

Format	Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Volume disponible approximatif	Concentration par mL
500	17 mL	10 mL	10 mL	50 UI/mL
1500	10 mL	3 mL	3 mL	500 UI/mL

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.

Utiliser le dispositif de transfert à filtre Mix2Vial® fourni avec BERINERT (veuillez consulter 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE) 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.

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**	
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.	Diluant BERINERT
2	**Ouvrir l'emballage de Mix2Vial®** en retirant le capuchon. Afin de préserver la stérilité, garder Mix2Vial® dans son emballage extérieur transparent.	
3	**Préparer le flacon de diluant**: • Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. • Saisir le Mix2Vial® en gardant dans son emballage. • 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 extérieur 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 tournoyer 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	**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.	
8	**Remplir la seringue:** • Aspirer de l'air dans une seringue vide et stérile. 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).	Fig. A Fig. B
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. • Connecter la seringue au nécessaire de perfusion ou à toute autre trousse d'administration appropriée.	

4.4 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.

C	ADMINISTRATION
	Administrer BERINERT en utilisant des techniques aseptiques : • 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.

4.5 Dose oubliée

Sans objet.

5 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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition		Ingrédients non médicinaux
Injection intraveineuse	Poudre lyophilisée	500 UI/flacon	Chlorure de sodium, 70 à 100 mg Citrate de sodium, 25 à 35 mg Glycine, 85 à 115 mg

		1500 UI/flacon	Chlorure de sodium, 21 à 30 mg Citrate de sodium, 4,5 à 10,5 mg Glycine, 25,5 à 34,5 mg

BERINERT 500/BERINERT 1500 (volume réduit), communément dénommé BERINERT, 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.

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.

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.

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.

Les composants utilisés pour le conditionnement de BERINERT 500 et BERINERT 1500 ne contiennent pas de latex.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».

Ce produit est préparé à partir de grands bassins de plasma humain. Ainsi, il est possible qu'il contienne des agents causatifs de maladies virales ou d'autres maladies indéterminées.

Généralités

BERINERT 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 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES, sous-rubrique Inactivation virale).

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 BERINERT. Le processus de fabrication de la substance médicamenteuse contenue dans BERINERT est identique pour BERINERT 500 et BERINERT 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 1-866-773-7721. 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'étiquette.

Il faut surveiller étroitement les patients qui présentent des facteurs de risque connus à l'égard des événements thrombotiques.

Sensibilité/résistance

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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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.

7.1.2 Allaitement

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.

7.1.3 Enfants

Enfants: L'innocuité et l'efficacité du 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.

7.1.4 Personnes âgées

Personne âgées: 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.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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.

8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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). Tableau 3, Tableau 4, et Tableau 5 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 3 – 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%)

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)
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 4– 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 5– 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)	Pourcentage (%)
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

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 6 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 6– 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 %)
Angiœdème 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'angiœdème 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 angiœdème 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 6).

Tableau 7 – 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.

8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants

Le profil d'innocuité observé dans la population pédiatrique a été similaire à celui observé chez les adultes.

8.3 Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques

Le Tableau 8 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 8 – 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)

Système de classes d'organes	Effets indésirables (EI) associés
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

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Sans objet.

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché

Parce que ces effets indésirables sont signalés après la mise en marché 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 mise en marché.

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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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 composant 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 bradykinine.

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/L.

10.2 Pharmacodynamie

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.

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

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

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.

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 rat.

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 $5x10^6$ 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 $p < 0,05$.

10.3 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 9).

Tableau 9 – 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}			
n	mg/mL	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
$ASC_{0\text{-dernière}}$			
n	h*mg/mL	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]			
n	h	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 determinées, 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

$ASC_{0\text{-dernière}}$ = 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

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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.

Entreposage après reconstitution: BERINERT ne contient aucun préservatif, le produit reconstitué doit donc être administré immédiatement.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Inhibiteur de la C1 estérase, humaine

Nom chimique : Sans objet

Formule moléculaire et masse moléculaire : 105 kDa

Formule de structure : Glycoprotéine monocaténaire contenant 478 résidus d'acides aminés organisés en trois feuillets bêta et huit ou neuf hélices alpha.

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

Norme pharmaceutique : La puissance de C1-INH est exprimée en unités internationales (UI), liées aux normes actuelles de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les produits C1-INH.

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. 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.

Inactivation virale

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 ≥ 19,9 log_{10} (voir le Tableau 10 ci-dessous).

Tableau 10 – 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	≥6,6	≥4,5	≥5,1	≥16,2
VDVB	≥9,2	≥4,6	≥5,3	≥19,2
VPR	6,3	≥6,5	≥7,1	≥19,9
VNO	≥7,0	ND	≥8,0	≥15,0
Virus nus				
VHA	≥6,4	2,8	≥5,3	≥14,5
PVC	1,4	3,9	7,1	12,4
VB19	3,9	ND	ND	SO

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 pseudorage, 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.
SO, sans objet

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Étude pivot

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 11 – 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 12, 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.

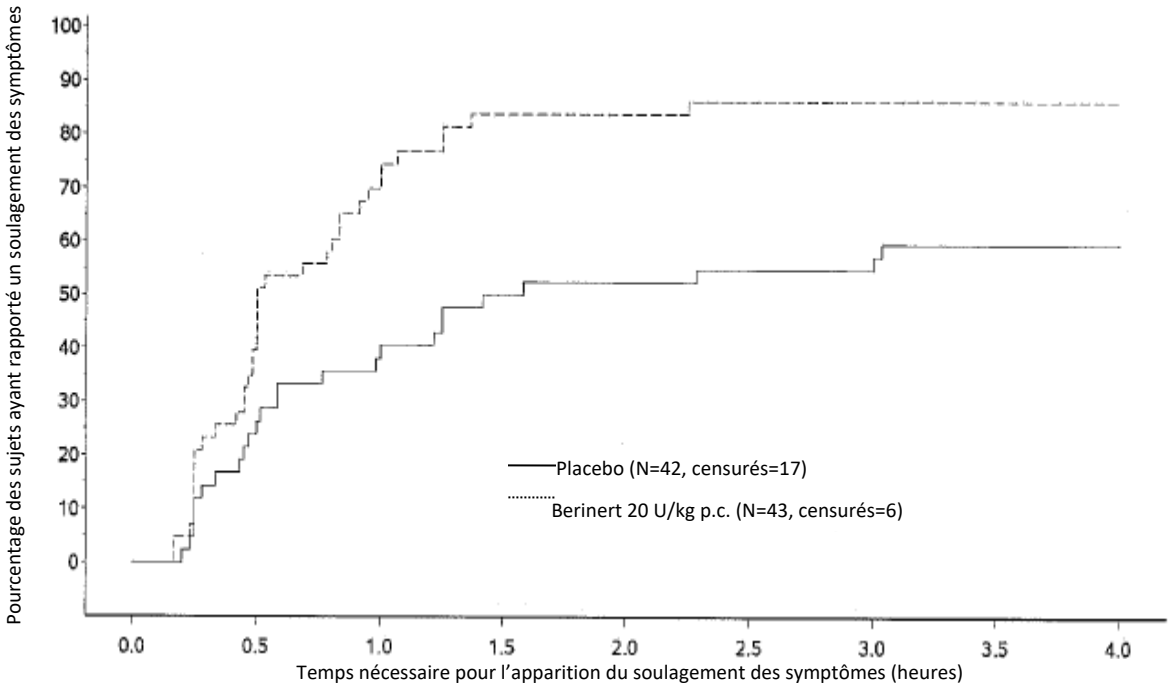
Tableau 12 – Délai médian de soulagement des symptômes traités avec BERINERT (20 UI/kg de poids corporel comparé au placebo) par type de crise et selon l'intensité de la crise initiale

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 1 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 1 – Courbe de Kaplan-Meir (KM) : Délai d'initiation du soulagement des symptômes jusqu'à 4 heures après le début de traitement à l'étude

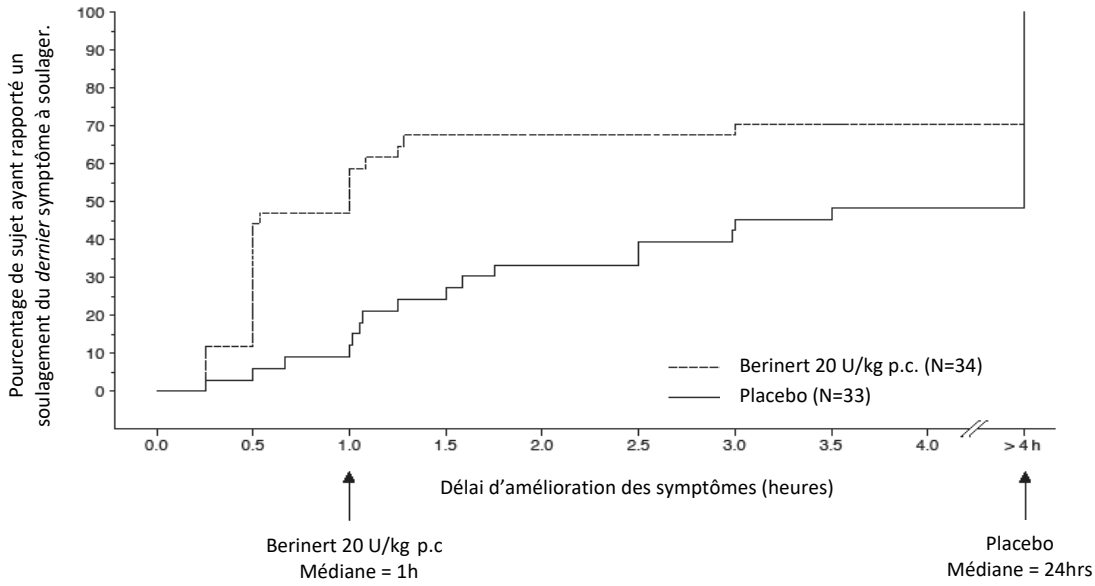


Le protocole a permis à la médication de secours* d'être administré 4 heures après l'administration randomisée à l'aveugle du médicament à l'étude. Ainsi, le temps individuel au-delà de 4 heures n'était pas présenté puisqu'une différenciation entre la médication de secours et le médicament à l'étude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

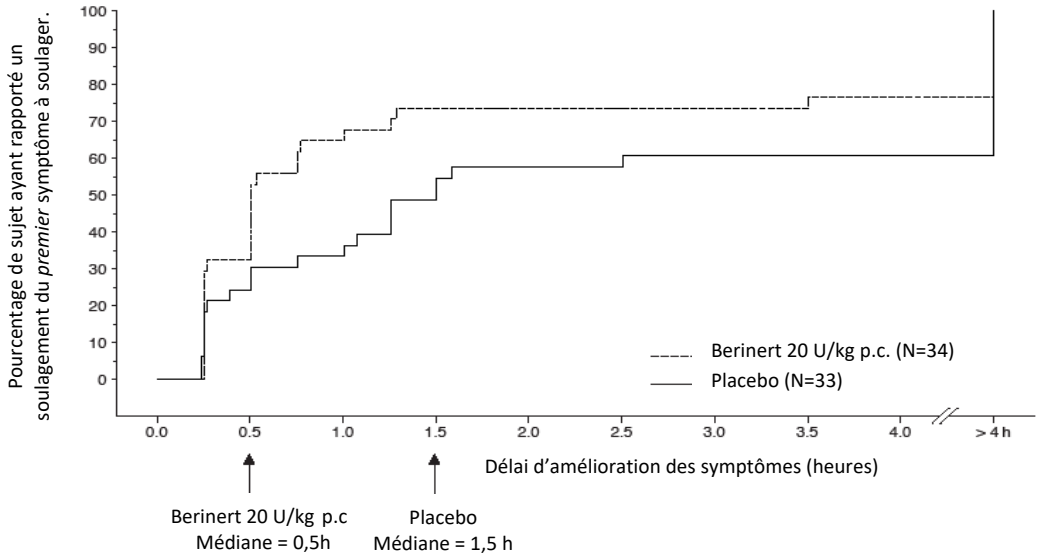
L'efficacité de BERINERT 20 UI/kg de poids corporel pouvait être confirmée par l'observation d'une réduction de l'intensité des symptômes d'AOH séparément plus tôt comparé au placebo. Dans le cas des crises abdominales, la Figure 2 montre le délai d'initiation du soulagement du dernier symptôme déjà 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 3 montre le délai d'initiation du soulagement du *premier* symptôme déjà présent à l'état initial à s'améliorer.

Figure 2 – 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 3 – 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 13 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 13 – 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 prolongation

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 1er 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 (1er jour) et s'est terminée au 7e ou au 9e jour (fin de la période d'observation des effets indésirables [EI]). Après la perfusion de CE1145 au 1er 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 14 – 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 = angiocœdème héréditaire; n = nombre de crises.
[a] Le 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 14).

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.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

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/m^2.

Innocuité

Veuillez consulter 8 EFFETS INDÉSIRABLES.

- **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 médicinal à l'étude. À la fin de l'étude, tous les effets indésirables s'étaient résorbés et tous les sujets s'étaient rétablis.

Pharmacocinétique
Veuillez consulter 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

14.3 Immunogénicité

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 teintes 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-antigenèse par une modification de la structure protéique tridimensionnelle.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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.

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.

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 fondé sur une étude initiale 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 fondé sur une étude initiale, 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 lapines 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.

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.

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.

Toxicologie 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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

BERINERT® 500 / BERINERT® 1500

Inhibiteur de la C1 estérase, humaine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **BERINERT®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **BERINERT**.

Mises en garde et précautions importantes

- 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).

À quoi sert BERINERT :

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

Comment fonctionne 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.

Les ingrédients de BERINERT sont :

Ingrédients médicinaux :

- Concentré d'inhibiteur de la C1 estérase qui se retrouve naturellement dans le sang humain

Ingrédients non médicinaux :

- Chlorure de sodium
- Citrate de sodium
- Glycine

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consultez PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.

BERINERT se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

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.

N'utilisez pas BERINERT dans les cas suivants :

- 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.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre BERINERT, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- Si vous souffrez d'un trouble cardiaque particulier;
- Si 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;
- Sivous êtes enceinte ou vous allaitez.

Autres mises en garde :

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.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec BERINERT:

À ce jour/jusqu'à présent, aucune interaction pertinente n'est connue.

Comment utiliser BERINERT:

- 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.

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.

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, 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.	Diluant BERINERT
2	**Ouvrir l'emballage de Mix2Vial®** en retirant le capuchon. Afin de préserver la stérilité, garder Mix2Vial® dans son emballage extérieur transparent.	
3	**Préparer le flacon de diluant**: • Placer le flacon de diluant sur une surface plane et le tenir fermement. • Saisir le Mix2Vial® en gardant dans son emballage. • 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 extérieur 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 tournoyer 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	**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.	
8	**Remplir la seringue:** • Aspirer de l'air dans une seringue vide et stérile. 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).	Fig. A Fig. B
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. • Connecter la seringue au nécessaire de perfusion ou à toute autre trousse d'administration appropriée.	
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.	
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.	
2	**Nettoyer la surface :** • Nettoyez soigneusement la table ou une autre surface plane au moyen d'un tampon d'alcool.	

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.
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.
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.
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.

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.

Dose habituelle :

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

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.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de BERINERT, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Sans objet.

Effets secondaires possibles de l'utilisation BERINERT :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez BERINERT. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS COURANT - COURANT			
AOH		√	
Diarrhée†	√		
Distension abdominale		√	
Douleur	√		
Douleurs abdominales†	√		
Dysgueusie		√	
Infection des voies respiratoires supérieures		√	
Lombalgies	√		
Maux de tête	√		
Nausées†	√		
Œdème périphérique		√	
Spasmes musculaires	√		
Vomissements†	√		
PEU COURANT - RARE			
Anxiété	√		
Bronchite		√	
Colique biliaire		√	
Cystite		√	
Douleur à la partie supérieure de l'abdomen		√	
Douleur pharyngo-laryngée		√	
Douleur rénale		√	
Dysphagie	√		
Élévation de la pression artérielle	√		
Élévation de la température corporelle	√		
Éructation	√		
Gonflement des jointures		√	
Gonflement des lèvres		√	
Haut-le-cœur	√		
Hématurie		√	
Hémorragie hémorroïdale		√	
Irritation de la gorge	√		
Mal de dents	√		
Œdème du visage		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Otalgie	√		
Pyrexie	√		
Réaction au site d'injection	√		
Rhinopharyngite	√		
Rhinorrhée	√		
Toux	√		
Virus de l'influenza		√	
TRÈS RARE			
Réactions allergiques et anaphylactiques			√

* 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.

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.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne 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

Entreposage :

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.

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

Pour en savoir davantage au sujet de BERINERT:

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant <www.cslbehring.ca/fr-fr>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-773-7721.

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

Dernière révision: 2025, JUIN, 11