

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

HAEGARDA®

Inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)

Poudre et diluant pour solution pour injection

Pour administration sous-cutanée

2000 UI/flacon à reconstituer avec 4 mL de diluant

3000 UI/flacon à reconstituer avec 5,6 mL de diluant

Pharmacopée

B06AC01

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

Date d'approbation initiale :
2017, SEP, 01

Date de révision :
2022, AVR, 13

Numéro de contrôle de la présentation : 258112

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1.1 Enfants	2021-03
-------------	---------

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
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	4
4.3 Reconstitution.....	4
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	9
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	14

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	15
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants	15
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	15
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	15
9.3	Interactions médicament-comportement	15
9.4	Interactions médicament-médicament	15
9.5	Interactions médicament-aliment	15
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	15
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	15
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
10.1	Mode d'action	16
10.2	Pharmacodynamie	16
10.3	Pharmacocinétique	16
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	17
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		19
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	19
14	ESSAIS CLINIQUES	20
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	20
14.2	Résultats de l'étude	20
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	22
14.4	Immunogénicité	22
15	MICROBIOLOGIE	22
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	22
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		24

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

HAEGARDA (Inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)) est indiqué pour :

- La prévention de routine des crises d'angioœdème héréditaire (AOH) chez les patients adolescents et adultes.

1.1 Enfants

Enfants (> 8 ans) : Des études cliniques ont été menées chez les enfants de > 8 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Populations particulières).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (65-72 ans) : Des études cliniques ont été menées chez les patients ≤ 72 ans (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, sous-section Populations particulières).

2 CONTRE-INDICATIONS

- HAEGARDA (Inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)) est contre-indiqué chez les personnes qui ont présenté des réactions d'hypersensibilité potentiellement mortelles, y compris l'anaphylaxie, à des préparations d'inhibiteurs de la C1 estérase (C1-INH) ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du récipient.
- Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie de produit.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Sans objet.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée pour HAEGARDA est de 60 UI/kg de poids corporel deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours), administrée après la reconstitution par injection sous-cutanée à un débit toléré par le patient. HAEGARDA est administré par voie sous-cutanée dans la région abdominale ou aux autres sites d'injection sous-cutanée.

La dose maximale tolérée administrée chez les patients lors des études cliniques était de 10 000 UI, ce qui correspond à un volume de 20 mL, injecté deux fois par semaine par voie sous-cutanée.

4.3 Reconstitution

Sous-cutanée

HAEGARDA 2000 UI doit être reconstitué avec les 4 mL d'Eau stérile pour préparation injectable fournis (diluant).

HAEGARDA 3000 UI doit être reconstitué avec les 5,6 mL d'Eau stérile pour préparation injectable fournis (diluant).

Tableau 1 – Reconstitution

Format	Taille du flacon	Volume de diluant à ajouter au flacon	Concentration par mL
2000 IU	20 mL	4 mL	500 IU/mL
3000 IU	30 mL	5,6 mL	500 IU/mL

Voir la section 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT pour la durée et les conditions d'entreposage recommandés.

4.4 Administration

HAEGARDA est destiné à une auto-administration par injection sous-cutanée seulement. Le patient ou l'aidant doit être formé sur la manière d'administrer HAEGARDA au besoin.

Consignes générales :

- La solution reconstituée d'HAEGARDA doit être incolore et claire à légèrement opalescente.
- La reconstitution est généralement complétée en 5 minutes mais peut prendre jusqu'à 10 minutes.
- Après filtration et prélèvement (voir ci-dessous), le produit reconstitué doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant l'administration. Ne pas utiliser de solutions qui contiennent des particules en suspension ou sous forme de dépôts.
- La reconstitution et le prélèvement doivent être effectués en utilisant des techniques aseptiques.
- En absence d'études de compatibilité, il ne faut pas mélanger HAEGARDA avec d'autres produits médicamenteux ou diluants.
- Tous les produits médicamenteux non utilisés ainsi que les déchets devraient être éliminés conformément aux exigences locales.
- Le site de perfusion suggéré pour l'injection d'HAEGARDA est la région abdominale. Toutefois, d'autres régions pour injection sous-cutanée peuvent être utilisées. Lors des essais cliniques, HAEGARDA a été injecté à un site unique. Les sites d'injection subséquents ont été utilisés en rotation.
- Il faut administrer la préparation reconstituée par injection par voie sous-cutanée à un débit toléré par le patient.
- Si le produit reconstitué n'est pas administré immédiatement, l'entreposage ne doit pas dépasser 8 heures à la température ambiante. Le produit reconstitué doit être entreposé uniquement dans le flacon.

Suivre les étapes ci-dessous et utiliser une technique aseptique pour reconstituer et administrer HAEGARDA.

Utiliser le dispositif de transfert Mix2Vial® doté d'un filtre, la seringue et, soit l'ensemble de perfusion par voie sous-cutanée soit l'aiguille hypodermique fournis avec HAEGARDA (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION, COMPOSITION ET EMBALLAGE).

Étape 1 : Assemblage des fournitures

- Flacons d'HAEGARDA et de diluant

(S'assurer qu'HAEGARDA et le diluant sont à la température ambiante)

- Dispositif Mix2Vial®
- Ensemble de perfusion par voie sous-cutanée ou aiguille hypodermique
- Seringue stérile
- Tampons d'alcool ou de désinfectant

Étape 2 : Nettoyage de la surface

Nettoyez soigneusement la table ou une autre surface plane au moyen de tampons d'alcool ou de désinfectant.

Étape 3 : Lavage des mains

Bien se laver et se sécher les mains.

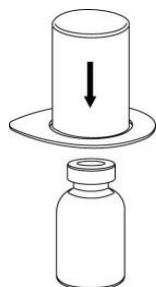
Reconstitution :

Étape 4 : Nettoyage des bouchons


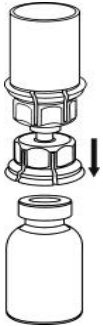


Retirez les capuchons des deux flacons (HAEGARDA et diluant). Nettoyez la surface des bouchons de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher.

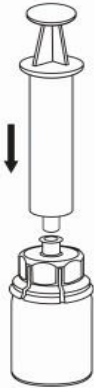
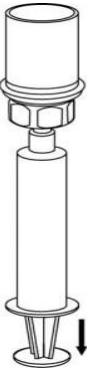



Étape 5 : Ouvrez l'emballage du dispositif Mix2Vial® en retirant le couvercle. Ne retirez pas le dispositif Mix2Vial® de l'emballage transparent!



Étape 6 : Placez le flacon contenant le diluant sur une surface plane et propre et tenez-le fermement. Prenez le dispositif Mix2Vial® dans l'emballage transparent et poussez la pointe de l'extrémité de l'adaptateur bleu vers le bas et à travers le bouchon du flacon contenant le diluant.

	<p>Étape 7 : Retirez délicatement l'emballage transparent du dispositif Mix2Vial® en tenant le rebord et en tirant verticalement vers le haut. Assurez-vous de ne retirer que l'emballage et non le dispositif Mix2Vial®.</p>
	<p>Étape 8 : Posez le flacon d'HAEGARDA sur une surface plane et stable. Inversez le flacon contenant le diluant connecté au dispositif Mix2Vial® et poussez la pointe de l'extrémité de l'adaptateur transparent vers le bas et à travers le bouchon du flacon contenant HAEGARDA. Le diluant coulera automatiquement dans le flacon contenant HAEGARDA.</p>
	<p>Étape 9 : Avec le flacon de diluant et d'HAEGARDA toujours connectés au dispositif de transfert Mix2Vial®, faites tourner doucement le flacon d'HAEGARDA pour vous assurer que la poudre est complètement dissoute (généralement complété en 5 minutes mais peut prendre jusqu'à 10 minutes). Ne pas agiter le flacon.</p>
	<p>Étape 10 : Saisissez le côté du flacon contenant HAEGARDA du dispositif Mix2Vial® avec une main et saisissez le côté du flacon contenant le diluant avec l'autre main puis dévissez doucement le dispositif dans le sens contraire des aiguilles d'une montre de manière à obtenir deux parties. Jetez le flacon contenant le diluant encore connecté à l'adaptateur Mix2Vial® bleu.</p>

	<p>Étape 11 : Aspirez de l'air dans une seringue stérile vide. Avec le flacon d'HAEGARDA en position verticale, connectez la seringue au raccord Luer Lock du dispositif Mix2Vial® en vissant dans le sens des aiguilles d'une montre. Injectez de l'air dans le flacon d'HAEGARDA.</p>
	<p>Étape 12 : Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, retournez le système à l'envers et aspirez la solution dans la seringue en tirant doucement sur le piston.</p>
	<p>Étape 13 : Maintenant que la solution a été transférée dans la seringue, tenez fermement le corps de la seringue (en gardant le piston de la seringue enfoncé) et déconnectez l'adaptateur Mix2Vial® transparent de la seringue en dévissant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. La solution reconstituée doit être incolore, claire et ne contenir aucune particule visible. Ne pas utiliser si vous décelez des particules ou un changement de couleur.</p>

Administration :

Étape 14 : Préparez le point d'injection

- Sélectionnez une région de l'abdomen (ventre; Figure 1), ou une autre région pour injection sous-cutanée, où procéder à l'injection telle que discutée avec un professionnel de la santé.
- Utilisez un autre endroit que lors de l'injection précédente.

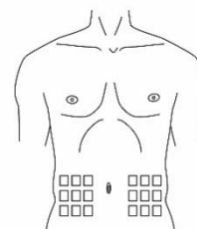


Figure 1

- Les nouveaux points d'injection doivent se situer à au moins 5 centimètres (2 pouces) de l'endroit où l'injection a été effectuée précédemment.
- Ne procédez jamais à une injection à des endroits associés à des démangeaisons, de l'enflure, de la douleur ou une rougeur.
- Évitez de procéder à des injections dans des cicatrices ou des vergetures.
- Nettoyez la peau au point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher (Figure 2).



Figure 2

Étape 15 : Injection dans la région abdominale ou une autre région pour injection sous-cutanée

Tel qu'indiqué par un professionnel de la santé:

- Connectez une aiguille hypodermique ou un ensemble de perfusion par voie sous-cutanée. Amorcez l'aiguille ou la tubulure, au besoin, selon les directives d'un professionnel de la santé.

Injection à l'aide de l'aiguille hypodermique:

- Insérez l'aiguille dans le pli cutané (Figure 3).

Injection à l'aide de l'ensemble de perfusion par voie sous-cutanée:

- Insérez l'aiguille dans le pli cutané (Figure 4).

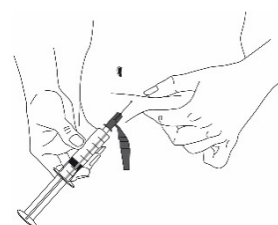


Figure 3

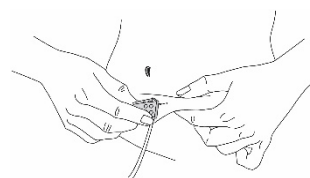


Figure 4

Étape 16 : Rangement

- Après avoir injecté toute la quantité d'HAEGARDA, retirez l'aiguille.
- Tous les produits médicamenteux non utilisés ainsi que les déchets devraient être éliminés conformément aux exigences locales.

Étape 17 : Consignez le traitement

Consignez le numéro de lot inscrit sur l'étiquette du flacon d'HAEGARDA dans le journal ou le registre de traitement du patient avec la date et l'heure de la perfusion chaque fois qu'HAEGARDA est utilisé.

4.5 Dose oubliée

Prenez immédiatement la prochaine dose puis continuez à intervalles réguliers. En cas d'oubli, ne doublez pas la dose.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Des doses qui correspondent à jusqu'à 117 UI/kg par voie s.-c. ont été administrées deux fois par semaine dans le cadre d'une étude clinique portant sur une dose fixe et elles ont été bien tolérées.

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

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
Sous-cutanée (s.-c.)	Poudre lyophilisée pour reconstitution et injection 2000 UI ¹ /flacon, 3000 UI/flacon	Chlorure de sodium, citrate de sodium, glycine

HAEGARDA est offert sous forme de poudre lyophilisée dans les deux formats suivants :

- 2000 UI : contenant 2000 UI de C1-INH par flacon pour injection accompagnés de 4 mL d'Eau stérile pour préparation injectable pour la reconstitution. Après reconstitution, la concentration est de 500 UI/mL.
- 3000 UI : contenant 3000 UI de C1-INH par flacon pour injection accompagnés de 5,6 mL d'Eau stérile pour préparation injectable pour la reconstitution. Après reconstitution, la concentration est de 500 UI/mL.

La puissance de C1-INH est exprimée en unités internationales (UI), liées aux normes actuelles de l'OMS pour les produits C1-INH.

Chaque flacon d'HAEGARDA reconstitué contient 500 UI/mL de C1-INH, 65 mg de protéines totales, 10 mg de glycine, 8,5 mg de chlorure de sodium et 2,5 mg de citrate de sodium.

Excipients avec des effets connus :

- Jusqu'à 486 mg de sodium (environ 21 mmol) par 100 mL de solution.

¹ 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.

L'emballage du produit comprend :

- 1 flacon de poudre HAEGARDA
- 1 flacon de diluant (eau stérile pour préparation injectable)
- 1 dispositif de transfert Mix2Vial® pour reconstitution
- 1 boîte intérieure

La boîte intérieure contient :

- 1 seringue (10 mL) pour prélever le liquide
- 1 ensemble de perfusion par voie sous-cutanée
- 1 aiguille hypodermique

Les composants utilisés pour le conditionnement d'HAEGARDA ne contiennent pas de latex.

HAEGARDA est un concentré d'inhibiteur de la C1-INH dérivé du plasma humain, purifié, pasteurisé, nanofiltré et lyophilisé à reconstituer en vue d'une administration par voie sous-cutanée (s.-c.). HAEGARDA est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain.

Le processus de fabrication d'HAEGARDA inclut plusieurs étapes pour réduire le risque de transmission virale. Le processus d'inactivation des virus et de réduction de leurs capacités se décline en trois étapes :

- Pasteurisation en solution aqueuse à 60°C pendant 10 heures
- Chromatographie d'interactions hydrophobes
- Filtration de virus (également appelée nanofiltration) à travers deux filtres, de 20 et de 15 nm, en série

Voir la section INFORMATION PHARMACEUTIQUES, sous-section Inactivation virale pour obtenir plus de détails.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

HAEGARDA ne devrait pas être utilisé pour traiter une crise d'AOH aiguë. En cas de crise aiguë d'AOH, il faut instaurer un traitement personnalisé.

Les mesures standard visant à prévenir les infections découlant de l'utilisation de produits médicamenteux préparés à partir de plasma ou de sang humain comprennent la sélection des donneurs, le dépistage de marqueurs spécifiques à l'infection dans les dons individuels et les pools de plasma, ainsi que l'inclusion d'étapes de fabrication destinées à l'inactivation et à l'élimination efficaces des virus. Malgré cela, lorsque des produits médicamenteux préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité de transmission d'agents infectieux ne peut être entièrement exclue. 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). Cela s'applique également à des virus inconnus ou émergents et d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont considérées comme étant efficaces contre les virus à enveloppe tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB), le virus de l'hépatite C (VHC) et contre les virus sans enveloppe que sont le VHA et le parvovirus B19.

Une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être généralement envisagée chez les patients recevant de façon régulière ou réitérée des produits dérivés du plasma humain.

Il est fortement recommandé de consigner le nom et le numéro de lot de chaque administration d'HAEGARDA afin de maintenir un lien entre le patient et le lot du produit.

Toute infection qu'un médecin soupçonne d'avoir été possiblement transmise par ce produit doit être signalée par le médecin ou un autre professionnel de la santé à CSL Behring au numéro 1-866-773-7721. Le médecin doit discuter des risques et des avantages de ce produit avec le patient.

Cardiovasculaire

Des cas de thrombose sont survenus à la suite de tentatives de traitement par des doses élevées de C1-INH par voie intraveineuse (i.v.) dans le cadre d'un traitement prophylactique ou pour un syndrome de fuite capillaire avant, pendant ou après une chirurgie cardiaque sous circulation extra-corporelle (indication et posologie non homologuées). Aux doses recommandées pour administration par voie s.-c., la présence d'une relation de cause à effet entre les ETE et l'utilisation de concentré de C1-INH n'a pu être établie.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

HAEGARDA n'a aucun effet ou n'a qu'un effet minime sur l'aptitude à conduire un véhicule et à utiliser des machines.

Sensibilité/résistance

Si des réactions allergiques graves surviennent, il faut cesser immédiatement l'administration d'HAEGARDA (c. à d. interrompre la perfusion) et instaurer immédiatement des traitements médicaux appropriés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'existe qu'une quantité limitée de données laissant entendre que le risque n'est pas accru chez les femmes enceintes qui utilisent des produits inhibiteurs de la C1-INH à usage général. L'inhibiteur de la C1 est une composante physiologique du plasma humain. HAEGARDA n'a fait l'objet d'aucune étude de toxicité reproductive ou développementale chez les animaux. On ne s'attend à aucun effet indésirable sur la fertilité ou le développement avant et après la naissance chez l'humain.

Dans le cadre d'une étude de cas rétrospective, 22 femmes enceintes atteintes d'AOH de type I et âgées de 20 à 38 ans ont reçu des doses de 500 ou 1000 UI de C1-INH par voie intraveineuse (IV) pour traiter des crises aiguës avant, pendant et/ou après leur grossesse (35 grossesses au total). Aucun effet indésirable n'a été associé au traitement par C1-INH avant, pendant ou après la grossesse².

Dans le cadre d'une étude de registre observationnelle (portant sur 318 sujets au total) des données portant sur 11 grossesses survenues chez 10 sujettes (âgées de 16 à 40 ans)

² Martinez Sagner I, Rusicke E, Aygören Pürsün E, Heller C, Klingebiel T, Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. Am J Obstet Gynecol. 2010 Aug;203(2):131.e1-7.

recevant jusqu'à 3000 UI de C1-INH (administration IV) pour traiter ou prévenir des crises d'AOH ont été recueillies. Aucun effet indésirable n'a été associé au traitement par C1-INH³.

Dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte (Étude 3002), 4 femmes enceintes atteintes d'AOH de type I et âgées de 19 à 32 ans ont reçu des C1-INH (administration sous-cutanée (SC)). Les patientes ont reçu 40 à 60 UI/kg de C1-INH par voie SC pendant 4 à 8 semaines (9 à 15 doses) au cours de leur premier trimestre. Les quatre femmes ont accouché de bébés en bonne santé.

7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur l'excrétion d'HAEGARDA dans le lait maternel, sur ses effets sur le nourrisson allaité ni sur ses effets sur la production de lait. On ne sait pas si l'inhibiteur de la C1 est présent dans le lait maternel. Les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé du nourrisson doivent être soupesés par rapport au besoin clinique de la mère de recevoir HAEGARDA, de même que par rapport à tout effet indésirable potentiel d'HAEGARDA ou de l'affection sous-jacente de la mère sur l'enfant allaité. HAEGARDA ne doit être donné aux mères qui allaitent que si le besoin est clairement indiqué.

Dans le cadre d'une étude de cas rétrospective², 21 cas d'allaitement de nouveau-nés d'une durée médiane de 4,8 mois (de 1 à 34 mois) ont été documentés à la suite de 35 naissances. Les mères ont été traitées post-partum par des C1-INH à des doses de jusqu'à 1000 UI par voie IV pour des crises d'AOH aiguës. Aucun effet indésirable n'a été associé au traitement par C1-INH chez les mères après la grossesse. Aucune donnée concernant ses effets sur le nourrisson allaité n'a été rapportée.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : L'efficacité et l'innocuité d'HAEGARDA ont été évaluées auprès d'un sous-groupe de onze patients pédiatriques âgés de 8 à moins de 17 ans dans le cadre d'un essai croisé avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo portant sur la prophylaxie de routine (Étude 3001) et de l'Étude 3002. Les résultats de l'analyse de sous-groupes par tranches d'âges sont conformes à l'ensemble des résultats de l'étude (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

7.1.4 Personnes âgées

L'efficacité et l'innocuité d'HAEGARDA ont été évaluées auprès d'un sous-groupe de dix patients gériatriques âgés de 65 à 72 ans dans le cadre de l'Étude 3001 et de l'Étude 3002. Les résultats de l'analyse de sous-groupes par tranches d'âges sont conformes à l'ensemble des résultats de l'étude (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables survenant chez plus de 4 % des sujets traités par HAEGARDA étaient les suivants : réaction au point d'injection, hypersensibilité, rhinopharyngite et étourdissements.

³ Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, Willemin WA, Edelman J, Williams-Herman D, Rojavin M, Rosenberg T. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2017 May 1;38(3):216-221.

8.2 Effets indésirables observés 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.

Des 90 sujets répartis aléatoirement dans le cadre de l'Étude 3001 (voir la section ESSAIS CLINIQUES), 86 sujets ont reçu au moins une dose d'HAEGARDA et 86 sujets ont reçu au moins une dose de placebo (Tableau 3). Au total, 5081 injections d'HAEGARDA et de placebo ont été effectuées sur une période de 3 à 19 semaines (médiane de 16,6 semaines pour HAEGARDA; médiane de 16,3 semaines pour le placebo).

Les patients admissibles ont aussi pu participer à l'Étude 3002 pendant jusqu'à 140 semaines (n = 126 randomisés, 110 ayant terminé l'étude à 53 semaines, et environ 45 sujets ayant terminé la période de prolongation de 88 semaines).

Tableau 3 – Effets indésirables chez > 4 % des sujets traités par HAEGARDA

Classification par discipline médicale de MedDRA	Effet indésirable	HAEGARDA			Placebo (N = 86)
		60 UI/kg (N = 43)	40 UI/kg (N = 43)	Ensemble des patients* (N = 86)	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au point d'injection†	15 (34,9)	12 (27,9)	27 (31,4)	21 (24,4)
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité‡	3 (7,0)	2 (4,7)	5 (5,8)	1 (1,2)
Infections et infestations	Rhinopharyngite	8 (18,6)	1 (2,3)	9 (10,5)	6 (7,0)
Affections du système nerveux	Étourdissements	0 (0,0)	4 (9,3)	4 (4,7)	1 (1,2)

N : nombre de sujets recevant le médicament; n : nombre de sujets présentant ≥ 1 événement.

* Comprend les sujets qui ont été traités par HAEGARDA à 40 ou à 60 UI/kg.

† Comprend les termes préférentiels de MedDRA : ecchymose au point d'injection, froideur au point d'injection, écoulement au point d'injection, rougeur au point d'injection, hématome au point d'injection, saignement au point d'injection, induration au point d'injection, œdème au point d'injection, douleur au point d'injection, prurit au point d'injection, éruption cutanée au point d'injection, réaction au point d'injection, cicatrice au point d'injection, enflure au point d'injection, urticaire au point d'injection, chaleur au point d'injection.

‡ Comprend les termes préférentiels de MedDRA : hypersensibilité, prurit, éruption cutanée et urticaire.

Parmi les réactions au point d'injection survenant après le traitement par HAEGARDA, 95,0 % étaient d'intensité légère et 82,5 % se sont résolues moins d'une journée après leur apparition.

Dans l'ensemble, les données d'innocuité de l'Étude 3002, qui incluait 64 patients ayant participé à l'Étude 3001 et 62 patients n'y ayant pas participé, étaient cohérentes avec les données d'innocuité de l'Étude 3001.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Sans objet.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Sans objet.

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 observés après la mise en marché

Sans objet.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

HAEGARDA n'a fait l'objet d'aucune étude portant sur les interactions médicamenteuses.

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

C1-INH est un constituant normal du plasma humain et appartient à la famille des inhibiteurs de la sérine protéase (serpines), 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, C1-INH a un potentiel d'inhibition considérable sur plusieurs systèmes en cascade importants du corps humain, dont le système du complément, le système de la fibrinolyse et le système de la 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 C1-INH.

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

Les patients atteints d'AOH présentent des taux de C1-INH endogène ou fonctionnel bas ou nuls. Malgré le fait que les événements qui provoquent les crises d'angioedème 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 C1-INH via l'inactivation de la kallikréine plasmatique et le facteur XIIa modulerait cette perméabilité vasculaire par la prévention de la formation de bradykinine⁴. L'administration d'HAEGARDA aux patients présentant une déficience en C1-INH remplace les protéines manquantes ou déficientes chez les patients atteints d'AOH⁵.

10.2 Pharmacodynamie

Chez les patients non traités, les taux insuffisants de C1-INH fonctionnel mènent à une augmentation de l'activation de C1, qui entraîne une diminution des taux du composant 4 du complément (C4). L'administration d'HAEGARDA entraîne une augmentation des taux plasmatiques de C1-INH de manière proportionnelle à la dose et en conséquence l'augmentation des concentrations plasmatiques de C4. Après l'administration par voie sous-cutanée d'HAEGARDA à 60 UI/kg, les concentrations de C4 se situaient à l'intérieur des limites de la normale (de 16 à 38 mg/dl).

10.3 Pharmacocinétique^{6,7,8}

Les caractéristiques pharmacocinétiques de C1-INH ont surtout été décrites à l'aide de méthodes pharmacocinétiques sur des populations à partir de données regroupées issues de

⁴ Davis AE, The pathophysiology of hereditary angioedema. Clin Immunol. 2005 Jan;114(1):3-9.

⁵ Nuijens JH, Eerenberg Belmer AJM, Huijbregts CCM, et al. Proteolytic inactivation of plasma C1 inhibitor in sepsis. J Clin Invest. 1989 Aug;84(2):443-50

⁶ Study 1001: A randomized, double-blind, single-center, cross-over study to evaluate the safety, bioavailability and pharmacokinetics of two formulations of C1-esterase inhibitor administered intravenously

⁷ Study 2001: An Open-label, Cross-over, Dose-ranging Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of the Subcutaneous Administration of a Human Plasma-derived C1-esterase Inhibitor in Subjects with Hereditary Angioedema

⁸ Study 3001: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study to evaluate the clinical efficacy and safety of subcutaneous administration of human plasma-derived C1-esterase inhibitor in the prophylactic treatment of hereditary angioedema.

trois essais cliniques^{6,7,8}, menés auprès de sujets en bonne santé et de sujets atteints d'AOH.

La caractérisation et l'évaluation de l'activité fonctionnelle des C1-INH chez les sujets atteints d'AOH de l'Étude 3002 ont été effectuées à l'aide du modèle pharmacocinétique de population mis au point précédemment pour l'analyse combinée portant sur les sujets de 3 essais cliniques. Après l'inclusion des données finales de l'Étude 3002, les paramètres pharmacocinétiques de population sont demeurés inchangés et l'activité fonctionnelle des C1-INH était semblable dans toutes les études à la suite de l'administration de la dose de 60 UI/kg d'HAEGARDA.

Absorption

Après l'administration de C1-INH par voie sous-cutanée deux fois par semaine, le produit est absorbé lentement, avec un temps écoulé avant l'atteinte des concentrations maximales (t_{max}) médiane (IC à 95 %) d'environ 59 heures (23 à 134 heures). D'après la demi-vie plasmatique apparente médiane (IC à 95 %) de 69 heures [2,9 jours] (24 à 250 heures [1 à 10,4 jours]), on s'attend à ce que pour C1-INH, l'état d'équilibre soit atteint dans les 3 semaines. On s'attend à obtenir un état d'équilibre fonctionnel minimal moyen (IC à 95 %) pour C1-INH de 48 % (25,1 à 102 %) après une administration d'HAEGARDA par voie sous-cutanée à 60 UI/kg. Après une administration par voie sous-cutanée, la biodisponibilité relative (F) moyenne (IC à 95 %) de C1-INH était d'environ 43 % (35,2 à 50,2 %).

Distribution

Dans la population, la clairance et le volume de distribution apparent moyen (IC à 95 %) de C1-INH ont été estimés à environ 83 mL/h (72,7 à 94,2 mL/h) et 4,33 l (3,5 l à 5,15 l), respectivement. Il a été observé que la clairance de C1-INH était directement proportionnelle au poids corporel total. À l'état d'équilibre, il a été observé que la pharmacocinétique de C1-INH par voie s.-c. était indépendante de la dose pour les doses se situant entre 20 et 80 UI/kg chez les patients atteints d'AOH.

Populations et états pathologiques particuliers

La pharmacocinétique de C1-INH n'a fait l'objet d'aucune étude dans des populations spécifiques de patients stratifiées selon le sexe, la race, l'âge ou la présence d'une insuffisance rénale ou hépatique. Il a été observé que l'analyse sur des populations, avec évaluation de l'âge (de 12 à 72 ans), n'influence pas la pharmacocinétique de C1-INH.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

La durée de conservation d'HAEGARDA est de 36 mois. S'il est entreposé au réfrigérateur ou à la température ambiante (entre +2°C et +30°C), HAEGARDA est stable jusqu'à la date d'expiration indiquée sur l'étiquette de l'emballage et du flacon.

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

Après reconstitution, la stabilité physicochimique s'est avérée être de 48 heures à la température ambiante (maximum de +30°C). D'un point de vue microbiologique, comme HAEGARDA ne contient aucun agent de conservation, il faut utiliser immédiatement le produit une fois reconstitué. S'il n'est pas administré immédiatement, l'entreposage ne doit pas dépasser 8 heures à la température ambiante. Le produit reconstitué doit être entreposé uniquement dans le **flacon**.

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 : s.o.

Formule moléculaire et masse moléculaire : 105 kDa

Formule de structure : C1-INH 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), dont les chaînes de glucides contiennent au moins 26 % à 35 % de son poids.

Propriétés physicochimiques : Solution incolore, claire, légèrement opalescente.

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

HAEGARDA (inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)) est un concentré de C1-INH dérivé du plasma humain, purifié, pasteurisé, nanofiltré et lyophilisé blanc à reconstituer en vue d'une administration par voie s.-c. Chaque flacon d'HAEGARDA reconstitué contient 500 UI/mL de C1-INH, 65 mg de protéines totales, 10 mg de glycine, 8,5 mg de chlorure de sodium et 2,5 mg de citrate de sodium.

Inactivation virale

Tout le plasma employé pour la fabrication de C1-INH est obtenu de donneurs américains et est soumis à des tests sérologiques de détection de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et d'anticorps dirigés contre les VIH-1 et 2 ainsi que le VHC. De plus, le plasma est soumis à un test des acides nucléiques (TAN) du VHB, du VHC, du VIH-1 et du VHA, et il ne présente pas de réaction (résultat négatif). Le plasma est également soumis à un TAN du parvovirus humain B19. Seul le plasma ayant satisfait au test de dépistage des virus est utilisé à des fins de production, et la limite de parvovirus B19 dans le pool de fractionnement n'est pas supérieure à 104 UI d'ADN de parvovirus B19 par mL.

Le processus de fabrication d'HAEGARDA inclut plusieurs étapes pour réduire le risque de transmission virale. Le processus d'inactivation des virus et de réduction de leurs capacités se décline en trois étapes :

- Pasteurisation en solution aqueuse à 60°C pendant 10 heures
- Chromatographie d'interactions hydrophobes
- Filtration de virus (également appelée nanofiltration) à travers deux filtres, de 20 et de 15 nm, en série.

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Étude 3001 : Étude croisée multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo

Une étude croisée multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (Étude 3001) a permis de montrer l'efficacité et l'innocuité d'HAEGARDA dans la prophylaxie de routine en vue de prévenir les crises d'AOH. Cette étude a été menée auprès de 90 sujets adultes et adolescents atteints d'AOH symptomatique de types I ou II. L'âge médian (écart) des sujets était de 40 (12 à 72) ans; 60 sujets étaient de sexe féminin et 30 sujets de sexe masculin. Les sujets ont été répartis aléatoirement pour recevoir HAEGARDA à 60 ou à 40 UI/kg au cours d'une période de traitement de 16 semaines et le placebo au cours de l'autre période de traitement de 16 semaines. Les patients se sont administrés HAEGARDA ou le placebo par voie sous-cutanée deux fois par semaine. L'efficacité a été évaluée pendant les 14 dernières semaines de chaque période de traitement.

Étude 3002 : Étude de prolongation ouverte

Les patients admissibles ont aussi pu participer à une étude de prolongation ouverte (Étude 3002) pendant jusqu'à 140 semaines. Environ la moitié des sujets ayant participé à l'étude de prolongation avaient participé à l'étude croisée multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo (64/126; 50,8 %), ce qui a contribué à la similarité des populations des études.

14.2 Résultats de l'étude

Étude 3001 : Étude croisée multicentrique avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo

L'administration d'HAEGARDA à 60 ou à 40 UI/kg par voie sous-cutanée deux fois par semaine a permis de réduire le nombre de crises d'AOH normalisé par unité de temps (la fréquence des crises) par rapport au placebo (Tableau 4). La dose de 60 UI/kg entraînait une réduction de la fréquence moyenne des crises à 0,52/mois par rapport à 4,03/mois avec le placebo ($p < 0,001$). La dose de 40 UI/kg entraînait une réduction de la fréquence moyenne des crises à 1,19/mois par rapport à 3,61/mois avec le placebo ($p < 0,001$).

Tableau 4 – Nombre de crises d’AOH normalisé par unité de temps (nombre/mois) (population en ITT)

	HAEGARDA à 60 UI/kg Séquences de traitement (n = 45)		HAEGARDA à 40 UI/kg Séquences de traitement (n = 45)	
	HAEGARDA	Placebo	HAEGARDA	Placebo
n	43	42	43	44
Moyenne (écart-type)	0,53 (0,771)	4,02 (2,308)	1,22 (2,310)	3,61 (2,088)
Min. à Max.	0,0 à 3,1	0,6 à 11,3	0,0 à 12,5	0,0 à 8,9
Médiane	0,29	3,75	0,29	3,81
Moyenne des MC (erreur type)*	0,52 (0,261)	4,03 (0,263)	1,19 (0,327)	3,61 (0,327)
IC à 95 % pour la moyenne des MC*	(0,00 à 1,04)	(3,51 à 4,55)	(0,54 à 1,85)	(2,96 à 4,26)
Différence entre les traitements (entre les sujets)	HAEGARDA à 60 UI/kg Placebo		HAEGARDA à 40 UI/kg Placebo	
Moyenne des MC* (IC à 95 %)	-3,51 (-4,21 à -2,81)		-2,42 (-3,38 à -1,46)	
valeur p*	< 0,001		< 0,001	

IC : intervalle de confiance; AOH : angioedème héréditaire; ITT : intention de traiter; N : nombre de sujets;

n : nombre de sujets dont les données étaient évaluables; MC : moindres carrés

* D'après un modèle mixte.

La médiane (25^e à 75^e percentile) du pourcentage de réduction du nombre de crises d’AOH normalisé par unité de temps par rapport au placebo était de 95,1 % (79,0 à 100,0) avec HAEGARDA à 60 UI/kg et de 88,6 % (69,6 à 100,0) avec HAEGARDA à 40 UI/kg chez les sujets dont les données étaient évaluables pour les deux périodes de traitement.

Le pourcentage de sujets réagissant favorablement à HAEGARDA (IC à 95 %) avec une diminution ≥ 50 % du nombre de crises d’AOH normalisé par unité de temps par rapport au placebo était de 82,9 % (73,4 % à 89,5 %). Le pourcentage de sujets ayant réagi favorablement au traitement était de 90 % avec la dose de 60 UI/kg et de 76,2 % avec la dose de 40 UI/kg.

Les pourcentages de sujets (IC à 95 %) présentant des diminutions ≥ 70 % et ≥ 90 % du nombre de crises d’AOH normalisés par unité de temps avec HAEGARDA par rapport au placebo étaient de 74,4 % (64,0 % à 82,6 %) et de 50,0 % (39,4 % à 60,6 %), respectivement. Les pourcentages de sujets avec des réductions ≥ 70 % et ≥ 90 % étaient de 82,5 % et 57,5 %, respectivement, avec la dose de 60 UI/kg et de 66,7 % et 42,9 %, respectivement, avec la dose de 40 UI/kg. Le pourcentage de sujets qui ont présenté ≥ 1 crise d’AOH par période de 4

semaines avec le placebo et < 1 crise d'AOH par période de 4 semaines avec HAEGARDA était de 71,1 % avec la dose de 60 UI/kg et de 53,3 % avec la dose de 40 UI/kg.

Le pourcentage de patients qui n'ont présenté aucune crise était de 40,0 % avec la dose de 60 UI/kg et de 37,8 % avec la dose de 40 UI/kg et la fréquence médiane des crises d'AOH était de 0,29/mois avec les deux doses. La fréquence maximale des crises d'AOH était de 3,1/mois avec la dose de 60 UI/kg et de 12,5/mois avec la dose de 40 UI/kg.

HAEGARDA a permis de réduire le nombre d'utilisations de médicaments de secours normalisé par unité de temps (la fréquence de l'utilisation de médicaments de secours) par rapport au placebo. La dose de 60 UI/kg a permis de réduire la fréquence moyenne de l'utilisation de médicaments de secours à 0,32/mois par rapport à 3,89/mois avec le placebo. La dose de 40 UI/kg a permis de réduire la fréquence moyenne de l'utilisation de médicaments de secours à 1,13/mois par rapport à 5,55/mois avec le placebo.

Étude 3002 : Étude de prolongation ouverte

Une étude ouverte à répartition aléatoire et à groupes parallèles (Étude 3002) a permis de démontrer l'efficacité et l'innocuité à long terme d'HAEGARDA dans le cadre de la prophylaxie de routine en vue de prévenir les crises d'AOH. Cette étude a été menée auprès de 126 sujets adultes et pédiatriques atteints d'AOH symptomatique de type I ou II. L'âge médian (plage) des sujets était de 41,0 ans (8 à 72 ans). Les patients dont la fréquence mensuelle des crises était de 4,3 crises en 3 mois avant le début de l'étude ont participé à celle-ci et ont été traités pendant 1,5 an en moyenne; 44 patients (34,9 %) ont été exposés pendant plus de 2 ans. L'activité fonctionnelle moyenne du C1-INH à l'état d'équilibre a augmenté à 52,0 % avec la dose de 40 UI/kg et à 66,6 % avec la dose de 60 UI/kg. Le taux d'effets indésirables a été faible et semblable dans les deux groupes (11,3 et 8,5 effets indésirables par année-patient pour les doses de 40 UI/kg et 60 UI/kg, respectivement). Le taux annualisé médian de crises a été de 1,3 et 1,0 et le nombre médian d'utilisations de médicaments de secours, de 0,2 et 0,0 utilisation par an pour les doses de 40 UI/kg et de 60 UI/kg, respectivement. Parmi les sujets ayant reçu la dose de 60 UI/kg pendant la période de prolongation :

- 15 (62,5 %) n'ont présenté aucune crise au cours des mois 1 à 12 ;
- 14 (58,3 %) n'ont présenté aucune crise au cours des mois 1 à 18 ;
- 12 (50,0 %) n'ont présenté aucune crise au cours des mois 1 à 22.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

14.4 Sans objet.Immunogénicité

Sans objet.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Les études non cliniques des types suivants ne révèlent la présence d'aucun danger particulier chez l'humain : études pharmacologiques conventionnelles sur l'innocuité, toxicité de doses uniques ou répétées et tolérabilité locale.

Lors d'une étude de tolérabilité locale réalisée chez des lapins, aucun effet indésirable n'a été signalé suite à une seule administration par voie sous-cutanée de C1-INH à des doses allant jusqu'à approximativement 670 UI/kg. Par conséquent, une concentration sans effet nocif observé (CSENO) de 670 UI/kg a été obtenue pour une seule administration par voie sous-cutanée.

Les tests de thrombogénicité *in vivo* chez le lapin révèlent qu'aucun risque prothrombotique n'est associé à l'administration par voie i.v. de C1-INH jusqu'à la dose de 800 UI/kg.

Cancérogénicité

Aucune étude complète chez les animaux n'a été effectuée en vue d'évaluer les effets de C1-INH sur la cancérogenèse.

Génotoxicité

Aucune étude complète chez les animaux n'a été effectuée en vue d'évaluer les effets de C1-INH sur la mutagenèse.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude complète chez les animaux n'a été effectuée en vue d'évaluer les effets de C1-INH sur la fertilité.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

HAEGARDA®

Inhibiteur de la C1 estérase sous-cutané (humain)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **HAEGARDA** 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 **HAEGARDA**.

Pour quoi HAEGARDA est-il utilisé?

HAEGARDA est un médicament injectable utilisé pour prévenir les crises d'enflure ou de douleurs chez les adultes et les adolescents atteints d'angioœdème héréditaire (AOH). Il ne faut pas utiliser HAEGARDA pour traiter une crise aiguë d'AOH. En cas de crise aiguë, consultez un médecin.

Comment HAEGARDA agit-il?

L'AOH est causé par une production d'inhibiteurs de la C1 estérase (C1-INH) déficiente, par une absence de production de C1-INH ou par la production de C1-INH défectueux. Les C1-INH sont des protéines jouant un rôle important dans la régulation de multiples réactions chimiques dans le corps. Les C1-INH contribuent au bon fonctionnement des systèmes immunitaires et de la coagulation sanguine. Les C1-INH jouent aussi un rôle prépondérant dans le contrôle de l'inflammation dans le corps. Lorsque le taux de C1-INH est bas ou lorsque ces protéines ne fonctionnent pas correctement, les vaisseaux sanguins et les capillaires du corps deviennent perméables, causant des fuites, ce qui mène à une accumulation de fluide dans les tissus environnants. Les fuites et l'accumulation de fluide entraînent à l'enflure et aux douleurs associés aux crises d'AOH. HAEGARDA contient des C1-INH humains, lesquels remplacent les C1-INH manquants ou les C1-INH déficients produits par le corps.

Quels sont les ingrédients dans HAEGARDA?

Ingrédients médicinaux :

- Inhibiteur de la C1 estérase (humain)

Ingrédients non médicinaux :

- Chlorure de sodium
- Citrate de sodium
- Glycine

HAEGARDA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

HAEGARDA est offert sous forme de poudre blanche lyophilisée dans les deux formats suivants :

- 2000 UI; contenant 2000 UI de C1-INH par flacon pour injection accompagnés de 4 mL de diluant (eau stérile pour préparation injectable) pour la reconstitution. Après reconstitution, la concentration est de 500 UI/mL.
- 3000 UI; contenant 3000 UI de C1-INH par flacon pour injection accompagnés de 5,6 mL de diluant (eau stérile pour préparation injectable) pour la reconstitution. Après reconstitution, la concentration est de 500 UI/mL.

L'emballage du produit comprend :

- 1 flacon de poudre HAEGARDA
- 1 flacon de diluant (Eau stérile pour préparation injectable)
- 1 dispositif de transfert Mix2Vial® pour reconstitution
- 1 boîte intérieure

La boîte intérieure contient :

- 1 seringue (10 mL) pour prélever le liquide
- 1 ensemble de perfusion par voie sous-cutanée
- 1 aiguille hypodermique

Les composants utilisés pour le conditionnement d'HAEGARDA ne contiennent pas de latex.

Ne prenez pas HAEGARDA si :

- Vous avez présenté des réactions d'hypersensibilité immédiate au produit menaçant le pronostic vital, y compris l'anaphylaxie.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre HAEGARDA, 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 êtes enceinte ou prévoyez le devenir. On ne connaît pas l'effet que pourrait avoir HAEGARDA sur votre enfant à naître.
- Si vous allaitez ou prévoyez allaiter. On ne sait pas si HAEGARDA passe dans le lait maternel ni s'il pourrait affecter votre bébé.
- Si vous présentez des antécédents de problèmes de coagulation. La formation de caillots sanguins chez des patients ayant reçu HAEGARDA a été signalée. Des doses très élevées de C1-INH pourraient accroître le risque de formation de caillots sanguins. Dites-le à votre professionnel de la santé si vous présentez un des antécédents suivants : maladie cardiaque ou des vaisseaux sanguins, accident vasculaire cérébral (AVC), caillots sanguins, sang épais, cathéter ou dispositif d'accès à demeure dans une veine ou position immobile pendant un certain temps. Ces facteurs pourraient accroître vos risques de formation de caillots sanguins après avoir utilisé HAEGARDA. De plus, informez votre professionnel de la santé des médicaments que vous utilisez, car certains médicaments, comme les contraceptifs oraux ou certains androgènes, pourraient accroître vos risques de formation de caillots sanguins.

Autres mises en garde à connaître :

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).

Des vaccinations appropriées (l'hépatite A et B) devraient être généralement considérées pour les sujets en réception régulière/répétée des produits fabriqués à partir de plasma humain.

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

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec HAEGARDA :

HAEGARDA n'a fait l'objet d'aucune étude en bonne et due forme portant sur les interactions médicamenteuses. À ce jour, aucune interaction pertinente n'est connue.

Comment prendre HAEGARDA :

Traitement à domicile/auto-administration

Vous devez préparer la dose d'HAEGARDA prescrite en vue de son auto-administration comme vous l'a montré le professionnel de la santé.

- **Ne tentez pas d'auto-administration sans que votre professionnel de la santé vous ait d'abord enseigné comment y procéder.**
- Voir les directives étape par étape suivantes décrivant la reconstitution et l'administration d'HAEGARDA. Les étapes énumérées ci-dessous sont des directives générales sur l'utilisation d'HAEGARDA. Si vous avez un doute sur les étapes à suivre, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Le professionnel de la santé vous prescrira la dose que vous devez vous administrer, qui est fondée sur votre poids corporel.
- Discutez avec votre professionnel de la santé avant un déplacement, afin de vous assurer que vous possédez une quantité suffisante d'HAEGARDA.
- Utilisez une nouvelle aiguille pour chaque injection d'HAEGARDA.

Reconstitution et administration

HAEGARDA est destiné à une auto-administration par injection sous-cutanée seulement. Le patient ou l'aidant doit être formé sur la manière d'administrer HAEGARDA au besoin.

Consignes générales

- La solution reconstituée d'HAEGARDA doit être incolore et claire à légèrement opalescente.
- La reconstitution est généralement complétée en 5 minutes mais peut prendre jusqu'à 10 minutes.
- Après filtration et prélèvement (voir ci-dessous), le produit reconstitué doit être inspecté visuellement pour vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant l'administration. Ne pas utiliser de solutions qui contiennent des particules en suspension ou sous forme de dépôts.
- La reconstitution et le prélèvement doivent être effectués en utilisant des techniques aseptiques.

- En absence d'études de compatibilité, il ne faut pas mélanger HAEGARDA avec d'autres produits médicamenteux ou diluants.
- Tous les produits médicamenteux non utilisés ainsi que les déchets devraient être éliminés conformément aux exigences locales.
- Le site de perfusion suggéré pour l'injection d'HAEGARDA est la région abdominale. Toutefois, d'autres régions pour injection sous-cutanée peuvent être utilisées. Lors des essais cliniques, HAEGARDA a été injecté à un site unique. Les sites d'injection subséquents ont été utilisés en rotation.
- Il faut administrer la préparation reconstituée par injection par voie sous-cutanée à un débit toléré par le patient.
- Si le produit reconstitué n'est pas administré immédiatement, l'entreposage ne doit pas dépasser 8 heures à la température ambiante. Le produit reconstitué doit être entreposé uniquement dans le flacon.

Suivre les étapes ci-dessous et utiliser une technique aseptique pour reconstituer et administrer HAEGARDA :

Utiliser le dispositif de transfert Mix2Vial® doté d'un filtre, la seringue et, soit l'ensemble de perfusion par voie sous-cutanée soit l'aiguille hypodermique fournis avec HAEGARDA (voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

HAEGARDA 2000 UI doit être reconstitué avec les 4 mL d'Eau stérile pour préparation injectable fournis (diluant).

HAEGARDA 3000 UI doit être reconstitué avec les 5,6 mL d'Eau stérile pour préparation injectable fournis (diluant).

Étape 1 : Assemblage des fournitures

- Flacons d'HAEGARDA et de diluant
(S'assurer qu'HAEGARDA et le diluant sont à la température ambiante)
- Dispositif Mix2Vial®
- Ensemble de perfusion par voie sous-cutanée ou aiguille hypodermique
- Seringue stérile
- Tampons d'alcool ou de désinfectant
- Contenant pour les objets tranchants ou pointus, présentant un danger de nature biologique
- Journal/registre de traitement
- Gants (si recommandés par votre professionnel de la santé)

Étape 2 : Nettoyage de la surface

- Nettoyez soigneusement la table ou une autre surface plane au moyen de tampons d'alcool ou de désinfectant.

Étape 3 : Lavage des mains

- Bien se laver et se sécher les mains.

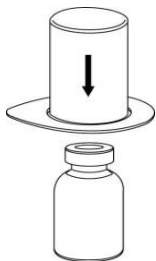
Reconstitution :

Étape 4 : Nettoyage des bouchons

Retirez les capuchons des deux flacons (HAEGARDA et diluant). Nettoyez la surface des bouchons de caoutchouc à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher.



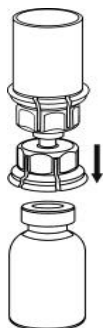
Étape 5 : Ouvrez l'emballage du dispositif Mix2Vial® en retirant le couvercle. Ne retirez pas le dispositif Mix2Vial® de l'emballage transparent!





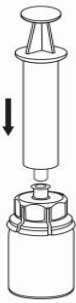
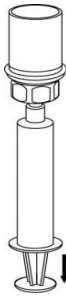

Étape 6 : Placez le flacon contenant le diluant sur une surface plane et propre et tenez-le fermement. Prenez le dispositif Mix2Vial® dans l'emballage transparent et poussez la pointe de l'extrémité de l'adaptateur bleu vers le bas et à travers le bouchon du flacon contenant le diluant.



Étape 7 : Retirez délicatement l'emballage transparent du dispositif Mix2Vial® en tenant le rebord et en tirant verticalement vers le haut. Assurez-vous de ne retirer que l'emballage et non le dispositif Mix2Vial®.



Étape 8 : Posez le flacon d'HAEGARDA sur une surface plane et stable. Inversez le flacon contenant le diluant connecté au dispositif Mix2Vial® et poussez la pointe de l'extrémité de l'adaptateur transparent vers le bas et à travers le bouchon du flacon contenant HAEGARDA. Le diluant coulera automatiquement dans le flacon contenant HAEGARDA.

	<p>Étape 9 : Avec le flacon de diluant et d'HAEGARDA toujours connectés au dispositif de transfert Mix2Vial[®], faites tourner doucement le flacon d'HAEGARDA pour vous assurer que la poudre est complètement dissoute (généralement complété en 5 minutes mais peut prendre jusqu'à 10 minutes). Ne pas agiter le flacon.</p>
	<p>Étape 10 : Saisissez le côté du flacon contenant HAEGARDA du dispositif Mix2Vial[®] avec une main et saisissez le côté du flacon contenant le diluant avec l'autre main puis dévissez doucement le dispositif dans le sens contraire des aiguilles d'une montre de manière à obtenir deux parties. Jetez le flacon contenant le diluant encore connecté à l'adaptateur Mix2Vial[®] bleu.</p>
	<p>Étape 11 : Aspirez de l'air dans une seringue stérile vide. Avec le flacon d'HAEGARDA en position verticale, connectez la seringue au raccord Luer Lock du dispositif Mix2Vial[®] en vissant dans le sens des aiguilles d'une montre. Injectez de l'air dans le flacon d'HAEGARDA.</p>
	<p>Étape 12 : Tout en maintenant le piston de la seringue enfoncé, retournez le système à l'envers et aspirez la solution dans la seringue en tirant doucement sur le piston.</p>
	<p>Étape 13 : Maintenant que la solution a été transférée dans la seringue, tenez fermement le corps de la seringue (en gardant le piston de la seringue enfoncé) et déconnectez l'adaptateur Mix2Vial[®] transparent de la seringue en dévissant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre. La solution reconstituée doit être incolore, claire et ne contenir aucune particule visible. Ne pas utiliser si vous décelez des particules ou un changement de couleur.</p>

Administration :

Étape 14 : Préparez le point d'injection

- Sélectionnez une région de l'abdomen (ventre; Figure 1), ou une autre région pour injection sous-cutanée, où procéder à l'injection telle que discutée avec un professionnel de la santé.
- Utilisez un autre endroit que lors de l'injection précédente.
- Les nouveaux points d'injection doivent se situer à au moins 5 centimètres (2 pouces) de l'endroit où l'injection a été effectuée précédemment.
- Ne procédez jamais à une injection à des endroits associés à des démangeaisons, de l'enflure, de la douleur ou une rougeur.
- Évitez de procéder à des injections dans des cicatrices ou des vergetures.
- Nettoyez la peau au point d'injection avec un tampon imbibé d'alcool et laissez sécher (Figure 2).

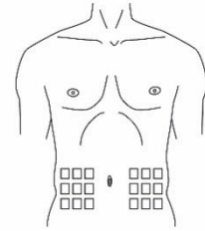


Figure 1



Figure 2

Étape 15 : Injection dans la région abdominale ou une autre région pour injection sous-cutanée

Tel qu'indiqué par un professionnel de la santé:

- Connectez une aiguille hypodermique ou un ensemble de perfusion par voie sous-cutanée. Amorcez l'aiguille ou la tubulure, au besoin, selon les directives d'un professionnel de la santé.

Injection à l'aide de l'aiguille hypodermique:

- Insérez l'aiguille dans le pli cutané (Figure 3).

Injection à l'aide de l'ensemble de perfusion par voie sous cutanée:

- Insérez l'aiguille dans le pli cutané (Figure 4).

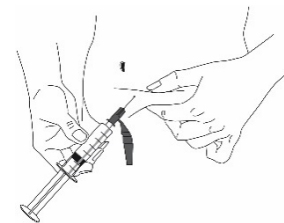


Figure 3

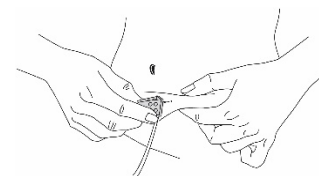


Figure 4

Étape 16 : Rangement

- Après avoir injecté toute la quantité d'HAEGARDA, retirez l'aiguille.
- Tous les produits médicamenteux non utilisés ainsi que les déchets devraient être éliminés conformément aux exigences locales.

Étape 17 : Consignez le traitement

Consignez le numéro de lot inscrit sur l'étiquette du flacon d'HAEGARDA dans le journal ou le registre de traitement du patient avec la date et l'heure de la perfusion chaque fois qu'HAEGARDA est utilisé.

Dose habituelle :

La posologie recommandée habituellement est de 60 UI/kg de poids corporel deux fois par semaine (tous les 3 ou 4 jours) administrée après la reconstitution par injection sous-cutanée à un débit toléré par le patient. HAEGARDA est administré par voie sous-cutanée dans la région abdominale ou aux autres sites d'injection sous-cutanée.

La dose maximale tolérée administrée chez les patients lors des études cliniques était de 10 000 UI, ce qui correspond à un volume de 20 mL, injecté deux fois par semaine par voie sous-cutanée.

Surdosage :

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de HAEGARDA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Prenez immédiatement votre prochaine dose puis continuez à intervalles réguliers selon les recommandations de votre professionnel de la santé. En cas d'oubli, ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à HAEGARDA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez HAEGARDA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé. HAEGARDA pourrait causer des réactions allergiques. Communiquez sans délai avec votre professionnel de la santé si vous présentez un des symptômes suivants après l'utilisation d'HAEGARDA :

- Respiration sifflante
- Difficulté à respirer
- Serrement dans la poitrine
- Bleuissement (au niveau des lèvres et des gencives)
- Rythme cardiaque rapide
- Enflure du visage

- Éruption cutanée ou urticaire

Parmi les signes de caillots sanguins, on compte les suivants :

- Douleur ou enflure dans un bras ou une jambe avec chaleur en regard de la région affectée
- Décoloration d'un bras ou d'une jambe
- Essoufflement de manière inexplicable
- Douleur ou malaise dans la poitrine qui s'intensifie avec l'inspiration profonde
- Pouls rapide de manière inexplicable
- Engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps

Les effets secondaires les plus courants d'HAEGARDA sont les suivants : réactions au point d'injection (douleur, rougeur, enflure), hypersensibilité (démangeaisons et éruption cutanée), rhinopharyngite (nez qui coule ou obstrué, éternuements, larmoiments) et étourdissements.

Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas mentionné ici ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, dites-le 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 :

Garder l'HAEGARDA non reconstitué dans son emballage original pour le protéger de la lumière jusqu'à son utilisation. La durée de conservation d'HAEGARDA est de 36 mois. S'il est entreposé au réfrigérateur ou à la température ambiante (entre +2°C et +30°C), HAEGARDA est stable jusqu'à la date d'expiration indiquée sur son étiquette. Ne pas congeler.

Entreposage après reconstitution : Administrer dans les 8 heures qui suivent la reconstitution. Ne pas congeler la solution reconstituée. Le produit reconstitué doit être entreposé uniquement dans le flacon.

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

Pour en savoir davantage au sujet de HAEGARDA :

- 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), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-773-7721.

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

Dernière révision le 13 avril 2022