

MONOGRAPHIE
AVEC LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

HyQvia^{MD}

Immunoglobulines (humaines) normales à 10 %, 2,5 g/25 mL, 5 g/50 mL, 10 g/100 mL, 20 g/200 mL
et 30 g/300 mL

et

hyaluronidase humaine recombinante, 200 unités/1,25 mL, 400 unités/2,5 mL, 800 unités/5 mL,
1 600 unités/10 mL et 2 400 unités/15 mL

Solution pour perfusion par voie sous-cutanée

Traitement de substitution des déficits immunitaires

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date d'approbation initiale :
14 janvier 2022

Date de révision :
20 juillet 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263590

HyQvia^{MD} est une marque déposée de Baxalta Incorporated.
Takeda^{MC} et le logo Takeda^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.

TABLE DES MATIÈRES

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

TABLE 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 SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.3 Administration	6
4.4 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	13
7.1.1 Femmes enceintes	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	14
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	17
8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives.....	17
8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation.....	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18

9.1	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.2	Interactions médicament-comportement.....	18
9.3	Interactions médicament-médicament.....	18
9.4	Interactions médicament-aliment.....	18
9.5	Interactions médicament-plante médicinale.....	18
9.6	Interactions médicament-analyses de laboratoire.....	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
10.1	Mode d'action.....	18
10.2	Pharmacodynamie.....	19
10.3	Pharmacocinétique.....	19
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	21
12	PARTICULARITÉ DE MANIPULATION DU PRODUIT.....	21
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	22
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	25
14.1	Plan et caractéristiques démographiques.....	25
14.2	Résultats de l'étude.....	27
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	29
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

HyQvia est indiqué comme traitement substitutif chez les adultes atteints d'immunodéficience humorale primaire ou secondaire.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de HyQvia n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 7.1.3 Enfants).

1.2 Personnes âgées

HyQvia a été évalué chez 7 sujets de plus de 65 ans dans le cadre de l'essai clinique. Les données dont on dispose sont trop limitées pour permettre d'en tirer des conclusions sur l'innocuité (voir les sections 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 7.1.4 Personnes âgées).

2 CONTRE-INDICATIONS

HyQvia est contre-indiqué dans les cas suivants :

- antécédents de réactions anaphylactiques ou de réactions générales sévères aux immunoglobulines G (IgG), ou déficience en IgA chez les patients porteurs d'anticorps anti-IgA;
- hypersensibilité connue à l'hyaluronidase, y compris l'hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) de HyQvia;
- hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- Des accidents thrombotiques et thromboemboliques associés au traitement par des immunoglobulines ont été signalés, notamment l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde. Ainsi, il faut faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des immunoglobulines. Une thrombose peut survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.
- Une thrombose peut survenir lors d'un traitement par des immunoglobulines, y compris par HyQvia. Les facteurs de risque d'accidents thromboemboliques comprennent : obésité, âge avancé, hypertension, diabète sucré, antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, troubles thrombophiliques héréditaires ou acquis, immobilisation

prolongée, hypovolémie grave, états hypercoagulables, utilisation d'estrogènes, cathéters veineux centraux à demeure et facteurs de risque cardiovasculaire. Pour plus d'information, veuillez consulter la section 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire.

- Le médecin traitant doit discuter avec le patient des bienfaits et des risques associés à ce produit. Chez les patients présentant un risque de thrombose, HyQvia doit être administré à la plus faible dose possible et au débit de perfusion le plus faible possible. On doit veiller à ce que les patients soient adéquatement hydratés avant l'administration. Il faut surveiller la manifestation de signes et symptômes de thrombose et mesurer la viscosité du sang chez les patients à risque d'hyperviscosité.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- **Pour administration sous-cutanée seulement.** Ne pas administrer par voie intraveineuse (i.v.) ou intramusculaire.
- HyQvia doit être administré par un professionnel de la santé, ou par le patient lui-même ou un proche aidant après une formation appropriée.
- Si le patient s'administre lui-même le médicament, on doit lui donner les directives et la formation pour qu'il procède à la perfusion, notamment pour qu'il puisse reconnaître les réactions indésirables sévères possibles et prendre les mesures nécessaires, le cas échéant.
- Le traitement doit être instauré et initialement surveillé sous la supervision d'un médecin ayant de l'expérience dans le traitement des déficits immunitaires. Les patients, particulièrement ceux qui n'ont jamais été traités auparavant et qui entreprennent le traitement, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une observation attentive tout au long de la perfusion afin que tous les effets indésirables soient décelés.
- Les deux composantes de HyQvia doivent être perfusées une à la suite de l'autre, en commençant par la rHuPH20. Il faut administrer tout le contenu du flacon de rHuPH20, que la totalité du flacon d'immunoglobulines à 10 % (Ig à 10 %) soit administrée ou non.
- Personnaliser la dose d'Ig à 10 % en fonction des paramètres pharmacocinétiques et de la réponse clinique du patient. HyQvia permet d'administrer une dose thérapeutique complète par un ou deux points de perfusion à des intervalles de trois ou quatre semaines, après une phase d'augmentation progressive de l'intervalle.
- Il faut ajuster la fréquence d'administration et le nombre de points de perfusion en tenant compte du volume, de la durée totale de la perfusion et de la tolérabilité de sorte que le patient reçoive l'équivalent de sa dose d'IgG hebdomadaire.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Patients n'ayant jamais reçu de traitement par immunoglobulines :

Pour les patients n'ayant jamais reçu de traitement par IgG, administrer HyQvia à raison de 300 à 800 mg/kg, en commençant par une dose équivalente toutes les semaines, puis en augmentant progressivement l'intervalle jusqu'à 3 ou 4 semaines. Ajuster la dose et l'intervalle de traitement au besoin en fonction de la concentration sérique minimale d'IgG et du taux d'infection.

Patients ayant déjà reçu des immunoglobulines par voie intraveineuse :

Pour les patients qui passent directement d'une administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse ou qui ont antérieurement reçu un traitement par immunoglobulines par voie intraveineuse dont il est possible de connaître la dose, HyQvia doit être administré à la même dose et à la même fréquence que celles de leur traitement antérieur par immunoglobulines intraveineuses. Lorsque le patient passe d'un traitement intraveineux au traitement sous-cutané, il faut entreprendre l'administration de HyQvia 1 à 2 semaines après la dernière dose intraveineuse. Si le patient recevait son traitement antérieur toutes les 3 semaines, il est possible d'augmenter l'intervalle à 4 semaines en conservant l'équivalent hebdomadaire des doses.

Patients ayant déjà reçu des immunoglobulines par voie sous-cutanée :

Pour les patients qui reçoivent actuellement des immunoglobulines par voie sous-cutanée, la dose initiale de HyQvia est la même que celle du traitement sous-cutané, mais doit être ajustée pour un intervalle de 3 ou 4 semaines en fonction des équivalents hebdomadaires. La première perfusion de HyQvia doit être administrée une semaine après la dernière dose du traitement par immunoglobulines antérieur.

Pour les patients présentant un risque d'exposition à la rougeole :

Si un patient a été exposé à la rougeole, veuillez consulter les recommandations du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)¹ concernant la prophylaxie post-exposition contre la rougeole.

4.3 Administration

- Une fuite au point de perfusion peut survenir pendant ou après l'administration par voie sous-cutanée des immunoglobulines, y compris de HyQvia. Envisager l'usage d'aiguilles plus longues (de 14 ou 12 mm plutôt que de 9 mm) et/ou plus d'un point de perfusion.
- Avant l'administration, inspecter visuellement les deux composantes de HyQvia pour vérifier qu'elles n'ont pas changé de couleur et qu'elles sont exemptes de particules.
- Laisser le produit réfrigéré revenir à la température ambiante avant de l'administrer. Éviter d'utiliser des dispositifs chauffants, y compris des fours à micro-ondes.

¹ Tunis, MC *et coll.* Updated NACI recommendation for measles post-exposure prophylaxis. *CCDR*. 6 septembre 2018. Volume 44-49.

- Ne pas secouer.
- Ne pas mélanger les deux composantes de HyQvia.
- Voir les instructions détaillées dans les RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.

La rHuPH20 peut être perfusée manuellement ou avec une pompe. Une aiguille de calibre 24 peut être requise pour permettre un débit de perfusion de 300 mL/h/point de perfusion. Cependant, des aiguilles d'un diamètre plus petit peuvent être utilisées si un débit lent est acceptable. Pour le flacon de 1,25 mL de rHuPH20, utiliser une aiguille de calibre 18-12 pour aspirer le contenu du flacon; pour les flacons de tous les autres volumes, une aiguille ou un dispositif sans aiguille peut être utilisé pour en aspirer le contenu.

La dose complète de solution de rHuPH20 est perfusée à un débit de 1 à 2 mL/minute par point de perfusion ou selon la tolérance du patient.

Dans les 10 minutes environ suivant la fin de la perfusion de la rHuPH20 et en utilisant le même système d'aiguille, administrer la dose d'Ig à 10 %. La composante Ig à 10 % doit être administrée au moyen d'une pompe à perfusion.

Les débits de perfusion initiaux suivants d'Ig à 10 % sont recommandés par point de perfusion (voir le tableau 1).

Tableau 1 – Débit de perfusion des immunoglobulines à 10 %

Intervalle/minutes	Sujets < 40 kg		Sujets ≥ 40 kg	
	Deux premières perfusions (mL/heure/point de perfusion)	2 ou 3 perfusions suivantes (mL/heure/point de perfusion)	Deux premières perfusions (mL/heure/point de perfusion)	2 ou 3 perfusions suivantes (mL/heure/point de perfusion)
10 minutes	5	10	10	10
10 minutes	10	20	30	30
10 minutes	20	40	60	120
10 minutes	40	80	120	240
Reste de la perfusion	80	160	240	300

Patients ayant un poids corporel de 40 kg ou plus :

L'Ig à 10 % doit être perfusée à un débit initial de 10 mL/heure/point de perfusion, et ce, jusqu'à 600 mL par point de perfusion. Si le patient le tolère bien, le débit peut être augmenté à des intervalles d'au moins 10 minutes jusqu'à un maximum de 240 mL/heure/point de perfusion pour la ou les deux perfusions initiales. Pour les perfusions subséquentes, le débit peut être ajusté jusqu'à un maximum de 300 mL/heure/point de perfusion.

Patients ayant un poids corporel inférieur à 40 kg :

L'immunoglobuline à 10 % doit être perfusée à un débit initial de 5 mL/heure/point de perfusion, et ce, jusqu'à 300 mL par point de perfusion. Si le patient le tolère bien, le débit d'administration peut être augmenté à des intervalles d'au moins 10 minutes jusqu'à un maximum de 80 mL/heure/point de perfusion pour la ou les deux perfusions initiales. Pour les perfusions subséquentes, le débit peut être ajusté jusqu'à un maximum de 160 mL/heure/point de perfusion.

Si le patient tolère les perfusions initiales à la dose complète par site et au débit maximum, une augmentation du débit des perfusions subséquentes peut être envisagée à la discrétion du médecin et du patient.

Choix des points de perfusion

Les zones de perfusion suggérées pour HyQvia sont le haut de l'abdomen et les cuisses. Éviter les zones osseuses, les cicatrices, les zones présentant une inflammation ou une infection.

Si deux points sont utilisés, les deux points doivent être controlatéraux. Administrer la moitié du volume total des deux composantes de HyQvia de chaque côté.

4.4 Dose oubliée

En cas de dose oubliée, administrer la dose oubliée dès que possible et reprendre le traitement en suivant l'horaire prévu, selon le cas.

5 SURDOSAGE

Les conséquences d'une surdose de HyQvia ne sont pas connues, bien qu'une surdose d'Ig à 10 % administrée par voie intraveineuse puisse entraîner une hypervolémie et une hyperviscosité.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des médicaments biologiques, y compris des agents biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de noter le nom commercial et la dénomination commune (ingrédient actif), ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, comme le numéro d'identification du médicament (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Teneur		Ingrédients non médicinaux	Voie d'administration	Teneur		Ingrédients non médicinaux
	Ig à 10 %				rHuPH20 160 Unités/mL		
	Volume (mL)	Protéine (g)			Volume (mL)	Unités	
Sous-cutanée	25	2,5	Glycine, eau pour injection	Sous-cutanée	1,25	200	Albumine humaine, chlorure de calcium,
	50	5,0			2,5	400	
	100	10,0			5	800	

	200	20,0			10	1 600	chlorure de sodium, EDTA de disodium, phosphate de sodium, eau pour injection
	300	30,0			15	2 400	

HyQvia est une unité formée de deux flacons, soit un flacon d'immunoglobulines (humaines) normales à 10 % (ou Ig à 10 %) et un flacon d'hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20).

Chaque flacon d'Ig à 10 % est fourni avec la quantité requise de rHuPH20, comme l'indique le Tableau 2 (p. ex., 200 U de rHuPH20 pour 2,5 g d'Ig à 10 %). Les composantes de ce produit sont exemptes de latex.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré 3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.

Ce produit est préparé à partir de grandes quantités de plasma humain. Par conséquent, il peut contenir les agents étiologiques de maladies virales ou d'autres maladies indéterminées.

Généralités

L'immunoglobuline (humaine) normale et l'albumine séreuse humaine (stabilisatrice de la rHuPH20) sont produites à partir de plasma humain. Les mesures classiques de prévention des infections liées à l'utilisation de produits médicaux dérivés de sang ou de plasma humain incluent le choix des donneurs, les tests de dépistage des dons individuels et des pools de plasma à la recherche de marqueurs d'infections précis, ainsi que l'inclusion d'étapes de fabrication aptes à inactiver et à éliminer des virus. Malgré toutes ces procédures, lorsqu'on administre des produits médicaux dérivés de sang ou de plasma humain, on ne peut pas éliminer entièrement le risque de transmission d'agents infectieux. Il en est de même pour les virus encore inconnus ou nouveaux et pour d'autres agents pathogènes.

Les mesures prises sont jugées efficaces pour les virus enveloppés tels que le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B (VHB) et le virus de l'hépatite C (VHC), ainsi que pour le virus de l'hépatite A (VHA) et le parvovirus B19, qui sont non enveloppés (voir la section 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES).

Des signes et/ou symptômes d'infections virales peuvent se manifester chez les personnes recevant une perfusion de produits sanguins ou plasmatiques. Les médecins et autres professionnels de la santé sont tenus de signaler toute infection ayant pu être transmise par ce produit à Santé Canada (voir la section RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS, Déclaration des effets secondaires).

Appareil cardiovasculaire

Événements thromboemboliques

Des événements thromboemboliques tels que l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'embolie pulmonaire et la thrombose veineuse profonde ont été associés au traitement par des immunoglobulines.

Étant donné qu'une thrombose est possible en l'absence de facteurs de risque connus, il faut faire preuve de prudence au moment de prescrire et d'administrer des immunoglobulines. HyQvia doit être administré à la plus faible dose possible et au débit de perfusion le plus faible possible. Les patients doivent être adéquatement hydratés avant l'administration d'immunoglobulines.

Une mesure initiale de la viscosité du sang doit être envisagée chez les patients à risque de syndrome d'hyperviscosité, y compris ceux qui présentent des cryoglobulines, une hyperchylomicronémie à jeun ou des taux très élevés de triacylglycérols (triglycérides), ou des gammopathies monoclonales. Il faut surveiller la manifestation de signes et de symptômes de thrombose chez les patients présentant un risque d'hyperviscosité, et la viscosité du sang doit être évaluée.

Parmi les facteurs de risque d'événements thromboemboliques, citons l'âge avancé, l'utilisation d'estrogènes, les cathéters veineux centraux à demeure, les antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, l'hypercoagulabilité acquise ou héréditaire, l'immobilisation prolongée, l'hypovolémie grave, les affections qui augmentent la viscosité du sang et les facteurs de risque cardiovasculaire (notamment l'obésité, l'hypertension, le diabète sucré, les antécédents d'athérosclérose et/ou un débit cardiaque réduit).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe aucune donnée sur les effets de HyQvia sur la capacité à conduire ou à faire fonctionner un véhicule ou toute autre machinerie lourde. Certains effets indésirables associés à HyQvia, tels que les céphalées, les nausées et les vomissements, peuvent altérer la capacité de conduire un véhicule et de faire fonctionner des machines. Les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre que ceux-ci disparaissent avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Hématologie

Hémolyse

L'Ig à 10 %, comme HyQvia, contient des anticorps de groupe sanguin susceptibles d'agir comme hémolysines et d'induire la fixation *in vivo* des anticorps sur les globules rouges contenant de l'immunoglobuline. Cela risque d'entraîner un résultat positif au test direct à l'antiglobuline (TDA, ou test de Coombs). Une anémie hémolytique retardée peut survenir après un traitement par Ig à 10 % en raison d'une séquestration accrue dans les globules rouges; des cas d'hémolyse aiguë, compatible avec une hémolyse intravasculaire, ont été signalés.

Les facteurs de risques suivants peuvent être associés à l'apparition d'une hémolyse : doses élevées (p. ex., dose \geq 2 g/kg, en une seule administration ou répartie sur plusieurs jours) et groupe sanguin

autre que O. Un état inflammatoire sous-jacent chez un patient peut augmenter le risque d'hémolyse, quoique son rôle soit incertain.

Surveiller les patients à la recherche d'éventuels signes ou symptômes cliniques d'hémolyse. Si des signes et/ou des symptômes d'hémolyse se manifestent après une perfusion de HyQvia, effectuer les analyses de laboratoire adéquates à titre de confirmation.

Système nerveux

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Un syndrome de méningite aseptique (SMA) a été signalé en association avec un traitement par immunoglobulines (y compris l'Ig à 10 % administrée par voie intraveineuse ou sous-cutanée). Le SMA peut survenir plus fréquemment chez les femmes. Ce syndrome se manifeste généralement de quelques heures à deux jours après le traitement par des immunoglobulines.

Le SMA se caractérise par les signes et les symptômes suivants : céphalée intense, raideur de la nuque, somnolence, fièvre, photophobie, douleurs accompagnant les mouvements oculaires, nausées et vomissements. L'examen du liquide céphalo-rachidien (LCR) révèle souvent une pléocytose pouvant toucher plusieurs milliers de cellules (appartenant principalement à la lignée granulocytaire) par mm³, ainsi que des taux élevés de protéines, allant jusqu'à plusieurs centaines de milligrammes par décilitre, mais des résultats négatifs dans les cultures.

Effectuer un examen neurologique approfondi, y compris des analyses du LCR, chez les patients présentant de tels signes et symptômes, afin d'écartier les autres causes de méningite. L'interruption de l'administration intraveineuse des immunoglobulines a mené à la rémission du SMA sans séquelles en quelques jours.

Fonction rénale

Dysfonction/insuffisance rénale

Une dysfonction/insuffisance rénale aiguë, une nécrose tubulaire aiguë, une néphropathie tubulaire proximale, une néphrose osmotique et le décès peuvent survenir pendant l'emploi d'un traitement par des immunoglobulines, en particulier avec ceux contenant du saccharose. HyQvia ne contient pas de saccharose.

Il faut vérifier que le patient n'est pas hypovolémique avant d'amorcer la perfusion de HyQvia. Chez les patients présentant un risque de dysfonction rénale, en raison d'antécédents d'insuffisance rénale ou d'une prédisposition à l'insuffisance rénale aiguë (comme en cas de diabète sucré, d'un âge supérieur à 65 ans, d'hypovolémie, de septicémie, de paraprotéïnémie ou chez les patients recevant des médicaments néphrotoxiques, etc.), il faut surveiller la fonction rénale, envisager une dose inférieure et des administrations plus fréquentes.

Un contrôle périodique de la fonction rénale et du débit urinaire est particulièrement important chez les patients prédisposés à un risque accru d'insuffisance rénale aiguë. Évaluer la fonction rénale, y compris le dosage de l'azote uréique sanguin et de la créatininémie, avant la première perfusion de HyQvia et à intervalles appropriés par la suite. Si la fonction rénale se détériore, envisager d'arrêter le traitement par HyQvia.

Santé sexuelle : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Les effets de HyQvia sur la fertilité n'ont pas été établis.

La fertilité mâle et femelle a été évaluée lors d'études chez des animaux (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). L'exposition à une dose suprathérapeutique d'hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) et le dosage des anticorps anti-rHuPH20 n'ont révélé aucun effet sur la fertilité mâle et femelle.

- **Immunogénicité de l'hyaluronidase humaine recombinante (PH20)**

Une production d'anticorps non neutralisants dirigés contre la rHuPh20 a été signalée chez des patients recevant HyQvia dans le cadre d'essais cliniques. Il existe une possibilité que de tels anticorps aient une réaction croisée avec l'hyaluronidase PH20 endogène, connue pour être exprimée dans les testicules, l'épididyme et le sperme chez l'adulte. On ignore toutefois si ces anticorps peuvent avoir une importance clinique chez l'humain.

Appareil respiratoire

Atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion

Un œdème pulmonaire non cardiogénique (atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion) a été signalé chez des patients qui ont reçu un traitement par des produits renfermant des immunoglobulines. L'atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion se caractérise par une détresse respiratoire sévère, un œdème pulmonaire, une hypoxémie, une fonction ventriculaire gauche normale et de la fièvre. Les symptômes apparaissent généralement de 1 à 6 heures après l'administration du traitement.

Surveiller les patients pour détecter les réactions indésirables pulmonaires. Si on soupçonne une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion, effectuer les tests qui s'imposent pour dépister la présence d'anticorps anti-neutrophiles et anti-HLA aussi bien dans le produit que dans le sérum du patient. Les patients qui présentent une atteinte pulmonaire aiguë liée à la perfusion peuvent être pris en charge par oxygénothérapie avec assistance respiratoire adéquate.

Sensibilité et résistance

Des réactions d'hypersensibilité sévères peuvent survenir, même chez des patients qui ont toléré un traitement antérieur par des immunoglobulines. En cas de réaction d'hypersensibilité, arrêter immédiatement la perfusion de HyQvia et instaurer le traitement adéquat.

Les immunoglobulines (humaines) à 10 % de HyQvia contiennent des traces d'IgA (concentration moyenne de 37 µg/mL). Les patients porteurs d'anticorps dirigés contre les IgA présentent un risque accru de réactions d'hypersensibilité potentiellement sévères et de réactions anaphylactiques.

Une réaction d'hypersensibilité à l'hyaluronidase humaine recombinante rHuPH20 peut survenir. Elle se manifeste en 5 minutes par des papules œdémateuses avec pseudopodes accompagnées d'un prurit local qui persistent pendant 20 à 30 minutes.

Peau

Propagation d'une infection localisée

Éviter d'injecter HyQvia dans une zone présentant une infection ou une inflammation aiguë, ou près d'une telle zone, en raison du risque de propagation d'une infection localisée.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'utilisation de HyQvia chez les femmes enceintes. HyQvia ne doit être administré à une femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue. On ignore si HyQvia peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte, ou s'il peut nuire à la reproduction.

Des études de toxicologie sur le développement et sur la reproduction ont été menées avec la rHuPH20 chez des souris et des lapins (voir la section 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE). Aucun effet indésirable sur la gestation n'a été associé à des anticorps anti-rHuPH20. Dans le cadre de ces études, les anticorps anti-rHuPH20 des mères ont été transférés à la progéniture *in utero*. Les effets des anticorps dirigés contre la composante rHuPH20 de HyQvia sur l'embryon humain ou le développement du fœtus humain sont inconnus. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été réalisée avec la composante Ig à 10 % de HyQvia.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Il n'existe aucune donnée d'innocuité sur l'emploi de HyQvia chez les femmes qui allaitent.

Les médecins doivent évaluer les risques potentiels et seulement prescrire HyQvia en cas de nécessité absolue.

7.1.3 Enfants

HyQvia a été évalué chez 36 patients uniques âgés de 2 à 17 ans, dont 23 étaient âgés de moins de 12 ans. L'innocuité de l'utilisation prolongée de la composante rHuPH20 de HyQvia est limitée.

7.1.4 Personnes âgées

HyQvia a été évalué chez 7 sujets de plus de 65 ans dans le cadre de l'essai clinique. Les données dont on dispose sont trop limitées pour permettre d'en tirer des conclusions sur l'innocuité. Surveiller les patients présentant un risque accru d'insuffisance rénale ou d'accident thrombotique. Ne pas dépasser la dose recommandée, et perfuser au débit le plus faible possible.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés lors des essais cliniques étaient les réactions locales. Les autres effets indésirables très fréquents observés chez plus de 5 % des sujets étaient les nausées, les douleurs abdominales, la diarrhée, les vomissements, la douleur au point de perfusion, l'érythème au point de perfusion, l'enflure au point de perfusion, le prurit au point de perfusion, les états asthéniques, la pyrexie, l'œdème, la myalgie, l'arthralgie, la dorsalgie, les céphalées, les étourdissements, la migraine, le rash et l'hypertension. Aucun effet indésirable grave n'est survenu au cours des essais cliniques sur HyQvia.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Le profil d'innocuité de HyQvia a été évalué dans le cadre de quatre études cliniques (160602, 160603, 160902 et 161101) menées chez 124 patients uniques atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP) ayant reçu 3 202 perfusions (voir la section 14 ÉTUDES CLINIQUES). Les caractéristiques démographiques et les plans des études sont résumés au Tableau 7. Les effets indésirables survenus chez les patients de 18 ans ou plus sont énumérés au Tableau 3.

Tableau 3 – Effets indésirables signalés chez plus de 5 % des sujets (≥ 18 ans) recevant un traitement par HyQvia (études 160602, 160603, 160902 et 161101)

Effets indésirables	Nombre et taux (%) par sujet N = 86	Taux (%) par perfusion ^a N = 2 314
Appareil digestif		
Nausées	25 (29,1)	3,28
Douleur abdominale (y compris douleur abdominale haute, douleur abdominale basse et sensibilité abdominale)	21 (24,4)	1,51
Diarrhée	21 (24,4)	1,47
Vomissements	11 (12,8)	0,52
Organisme entier – Troubles généraux et touchant le point d'administration		
Réactions locales	70 (81,4)	26,75
- Douleur au point de perfusion (y compris douleur au point d'injection, inconfort au point de perfusion, sensibilité, douleur inguinale)	60 (69,8)	13,87
- Érythème au point de perfusion (y compris érythème au point d'injection)	31 (36,0)	4,88
- Enflure au point de perfusion (y compris enflure au point d'injection, œdème au point de perfusion, enflure locale, œdème local)	32 (37,2)	3,59
- Prurit au point de perfusion (y compris prurit au point d'injection, prurit vulvo-vaginal)	14 (16,3)	2,51

Effets indésirables	Nombre et taux (%) par sujet N = 86	Taux (%) par perfusion^a N = 2 314
- Œdème gravitationnel/ gonflement génital (y compris œdème génital, enflure scrotale, enflure vulvo-vaginale)	6 (7,0)	0,43
- Ecchymose au point de perfusion (y compris hématome au point de perfusion, hémorragie au point de perfusion, hématome au point d'injection)	5 (5,8)	0,30
- Masse au point de perfusion (y compris masse au point d'injection, nodule)	6 (7,0)	0,26
- Chaleur au point de perfusion	5 (5,8)	0,26
États asthéniques (y compris asthénie, fatigue, léthargie, malaise)	27 (31,4)	3,46
Pyrexie	20 (23,3)	1,30
Œdème (y compris œdème périphérique, enflure)	13 (15,1)	1,12
Frissons	5 (5,8)	0,95
Appareil locomoteur et tissu conjonctif		
Myalgie	14 (16,3)	2,33
Arthralgie	16 (18,6)	0,99
Dorsalgie	11 (12,8)	0,65
Douleurs aux extrémités	6 (7,0)	0,48
Système nerveux		
Maux de tête	37 (43,0)	3,54
Étourdissements	14 (16,3)	1,08
Migraine	10 (11,6)	0,99
Peau et tissu sous-cutané		
Rash (y compris rash érythémateux, rash maculopapulaire, rash papulaire)	9 (10,5)	0,39
Érythème	6 (7,0)	0,30
Système vasculaire		
Hypertension	11 (12,8)	0,65

^a Fréquence pour 100 perfusions : nombre total d'effets indésirables divisé par le nombre total de perfusions, multiplié par 100.

Avant l'instauration du traitement par HyQvia dans l'étude pivot 160603, 87 patients avaient reçu 365 perfusions d'immunoglobulines (humaines) à 10 %, ce qui représente 22,2 années-patients de traitement. Parmi les 87 patients traités, 56 (64,4 %) avaient présenté au moins un effet indésirable. Au total, 158 effets indésirables ont été associés aux 365 perfusions intraveineuses reçues, pour un taux par perfusion de 0,43.

Au total, 1 359 perfusions de HyQvia ont été administrées au cours de l'essai; 230 d'entre elles ont été administrées durant la phase d'augmentation progressive de l'intervalle posologique, tandis que les 1 129 autres l'ont été durant la période d'observation. Au cours de cette dernière, 81 patients ont reçu 1 129 perfusions de HyQvia; 67 (82,7 %) de ces patients ont présenté au moins un effet indésirable. Lors des 1 129 perfusions de HyQvia, 456 effets indésirables sont survenus, soit un taux de 0,40 par perfusion. Sept de ces effets indésirables ont été sévères, ce qui veut dire qu'ils ont entraîné une altération marquée du fonctionnement, pouvant mener à une incapacité temporaire de reprendre une vie normale, nécessitant une intervention prolongée et/ou causant des séquelles.

Six sujets, soit 2 enfants et 4 adultes, ont été retirés de l'essai 160603 pendant la période portant sur l'efficacité du traitement par HyQvia en raison d'effets indésirables légers ou modérés. Un enfant a

été retiré en raison d'une douleur localisée et un autre en raison d'une fièvre, de vomissements et de céphalées. Chez les 4 adultes, 2 ont été retirés en raison d'une douleur et d'une enflure localisées, un en raison d'une enflure modérée s'étant répandue transitoirement du point de perfusion abdominal jusqu'aux organes génitaux et un autre en raison d'une lésion dorsale.

Dans le cadre de l'essai clinique, aucune association temporelle entre les effets indésirables et la présence d'anticorps capables de se lier à l'hyaluronidase humaine recombinante de HyQvia n'a pu être montrée.

Aucune hausse de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables n'a été observée chez les sujets qui ont produit des anticorps dirigés contre l'hyaluronidase humaine recombinante de HyQvia. Chez tous les sujets, les titres d'anticorps ont diminué malgré le traitement continu.

L'effet de l'exposition aux anticorps capables de se lier à l'hyaluronidase humaine recombinante de HyQvia sur des périodes plus longues que celle de cet essai clinique n'a pas été évalué.

Les effets indésirables localisés sont présentés selon leur fréquence au Tableau 4. Une légère enflure entourant le point de perfusion est apparue dans la plupart des perfusions en raison du volume élevé de médicament perfusé, mais elle n'était généralement pas considérée comme un effet indésirable à moins qu'elle provoque un inconfort. Parmi les 234 effets indésirables localisés, 3 étaient sévères (douleur au point de perfusion, enflure au point de perfusion et œdème au point de perfusion s'étant propagé du point de perfusion abdominal aux organes génitaux); ils ont tous été transitoires et sont disparus sans laisser de séquelle. Plus de 98 % des effets localisés étaient d'intensité légère (70,5 %) ou modérée (28,2 %).

Tableau 4 – Effets indésirables localisés les plus fréquents signalés dans plus de 1 % des perfusions pendant le traitement par HyQvia lors de l'étude 160603

Réaction au site de perfusion ^a	Nombre de réactions (Taux ^b) N = 1 129	Effets indésirables causés par la rHuPH20 seulement
Inconfort/douleur	122 (0,108)	37 (0,033)
Érythème	32 (0,031)	0
Enflure/œdème	35 (0,028)	3 (0,003)
Prurit	22 (0,019)	6 (0,005)

N = nombre de perfusions

^a Effets indésirables ayant un lien causal et/ou effets indésirables temporellement associés au traitement survenus dans les 72 heures suivant le traitement

^b Taux = nombre total de cas divisé par le nombre total de perfusions

Soixante-six des 68 sujets qui se sont rendus jusqu'à la fin de l'étude 160603 se sont inscrits à un essai de prolongation (160902) prospectif multicentrique mené en mode ouvert visant à évaluer l'innocuité et la tolérabilité à long terme de HyQvia. Soixante-trois de ces 66 sujets recevaient HyQvia et 3 recevaient l'IgIV. De ces 63 sujets qui recevaient HyQvia, 48 se sont rendus jusqu'à la fin de l'essai de prolongation. L'exposition cumulative à HyQvia dans les deux essais était de 188 années-sujets et de 2 959 perfusions, et une exposition maximale de 188 semaines ou jusqu'à environ 3,5 années. Aucune variation observable en clinique n'a été décelée dans la peau ou le tissu sous-cutané au cours de l'essai sur l'efficacité ou de l'essai de prolongation.

Pendant les essais d'efficacité et de prolongation combinés couvrant plus de 3 années, le taux

d'effets indésirables localisés était de 2,6 par année-patient. Pendant la première période de 12 mois (mois 1 à 12), le taux était de 3,68 effets indésirables localisés par année-patient. Pendant la période subséquente de 12 mois (mois 13 à 24), le taux a été réduit à 2,12 effets indésirables localisés par année-patient. Finalement, pendant la troisième période de 12 mois (mois 25 à 36), le taux a été réduit davantage à 0,37 effet indésirable localisé par année-patient.

Immunogénicité de l'hyaluronidase humaine recombinante

Anticorps se liant à la rHuPH20 : un total de 15 des 120 sujets dans les trois essais cliniques qui ont été traités par HyQvia ont présenté un titre élevé ($\geq 1:160$) d'anticorps capables de se lier à l'hyaluronidase humaine recombinante. Ces anticorps n'étaient pas capables de neutraliser l'hyaluronidase humaine recombinante. Rien n'indique que l'apparition d'anticorps se liant à l'hyaluronidase humaine recombinante influence la survenue d'effets indésirables.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Troubles généraux et anomalies au point d'administration : sensation de brûlure, hyperhidrose, altération de la couleur au point de perfusion, induration au point de perfusion, sensation de chaleur, paresthésie au point de perfusion

Affections gastro-intestinales : distension abdominale

Investigations : résultat positif au test direct à l'antiglobuline (test de Coombs)

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur musculosquelettique du thorax

Affections du système nerveux : paresthésie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, urticaire

Affections du rein et des voies urinaires : hémossidérinurie

Affections vasculaires : élévation de la tension artérielle

8.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Aucune variation d'importance clinique en ce qui concerne les résultats de laboratoire n'a été observée au cours des essais cliniques.

8.5 Effets indésirables observés dans le cadre de la pharmacovigilance après commercialisation

Outre les effets indésirables constatés au cours d'essais cliniques, les effets indésirables ci-dessous ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance.

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : paresthésie orale

Troubles généraux et réactions au point d'administration : affection pseudogrippale, extravasation au point de perfusion, réactions au point de perfusion, rash au point de perfusion, urticaire au point de perfusion, enflure du visage

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, choc anaphylactique, réaction anaphylactique, réaction anaphylactoïde

Infections et infestations : méningite aseptique

Investigations : augmentation du taux d'alanine aminotransférase

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : raideur musculosquelettique

Troubles du système nerveux : tremblements

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : dyspnée

Troubles cutanés et du tissu sous-cutané : dermatite allergique

Troubles vasculaires : bouffées vasomotrices, hypotension, pâleur, refroidissement des extrémités

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les anticorps contenus dans les préparations d'immunoglobulines peuvent altérer les réponses des patients aux vaccins vivants, comme ceux contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle.

Les mélanges de HyQvia avec d'autres solutions pharmacologiques n'ont pas été évalués. Ne pas mélanger ni administrer les composantes de HyQvia avec d'autres produits.

9.2 Interactions médicament-comportement

Les interactions avec les comportements n'ont pas été établies.

9.3 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-analyses de laboratoire

Après une perfusion d'immunoglobulines, l'élévation transitoire des divers anticorps transmis de façon passive dans le sang du patient peut entraîner des résultats positifs trompeurs aux analyses sérologiques, par exemple, relativement à l'hépatite A, à l'hépatite B, à la rougeole et à la varicelle. La transmission passive des anticorps dirigés contre les antigènes érythrocytaires (p. ex. A, B et D) peut entraîner des résultats positifs au test direct et indirect à l'antiglobuline (test de Coombs).

Des perfusions de produits d'immunoglobulines peuvent entraîner des résultats faussement positifs aux tests qui reposent sur la détection des bêta-D-glucanes pour le diagnostic des infections fongiques; ce phénomène peut perdurer pendant les semaines qui suivent la perfusion du produit.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'immunoglobuline humaine normale (Ig à 10 %) procure l'effet thérapeutique de HyQvia.

L'hyaluronidase humaine recombinante PH20 (rHuPH20) facilite la dispersion et l'absorption des Ig à 10 %.

L'immunoglobuline humaine normale compte principalement des immunoglobulines G (IgG) comprenant un large spectre d'anticorps opsonisants et neutralisants dirigés contre une grande variété d'agents bactériens et viraux. L'Ig à 10 % contient également un spectre d'anticorps pouvant

interagir avec les cellules du système immunitaire et altérer leur activité, ainsi que des anticorps pouvant réagir avec des cellules comme des érythrocytes. Le rôle de ces anticorps et le mode d'action des IgG dans l'Ig à 10 % de HyQvia n'ont pas été complètement élucidés.

La rHuPH20 est une forme recombinante soluble de l'hyaluronidase humaine PH20 qui modifie la perméabilité du tissu conjonctif par l'hydrolyse de l'acide hyaluronique.

L'acide hyaluronique est un polysaccharide qui se trouve dans la matrice intercellulaire du tissu conjonctif. Il est dépolymérisé par l'hyaluronidase, enzyme présente naturellement dans l'organisme. Contrairement aux composantes structurales stables de la matrice interstitielle, l'acide hyaluronique se transforme très rapidement, ayant une demi-vie approximative de 0,5 jour. La rHuPH20 augmente la perméabilité du tissu sous-cutané en dépolymérisant temporairement l'acide hyaluronique. La rHuPH20 de HyQvia agit localement.

Les effets de l'hyaluronidase sont réversibles, et la perméabilité du tissu sous-cutané se restaure en 24 à 48 heures.

10.2 Pharmacodynamie

L'immunoglobuline humaine normale comprend des anticorps IgG ainsi que des IgA et des traces d'IgM présents dans la population normale. Elle est habituellement préparée à partir d'un pool de plasma provenant de non moins de 1 000 dons. Les sous-classes d'immunoglobulines G qu'elle contient sont réparties de manière très proportionnelle à ce qu'on trouve dans le plasma humain naturel. Des doses adéquates de ce produit médicinal peuvent ramener à des valeurs normales des taux d'immunoglobulines G qui sont anormalement bas.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de HyQvia a été évaluée au cours de l'essai clinique 160603 mené auprès de patients atteints de DIP une fois qu'ils ont atteint l'état d'équilibre avec l'intervalle d'administration de 3 ou 4 semaines et que la posologie a été ajustée. L'ajustement de la posologie reposait sur la comparaison des ratios de l'aire sous la courbe (ASC) de la concentration d'IgG dans le temps pendant le traitement intraveineux et le traitement par HyQvia. Les résultats pharmacocinétiques sont présentés dans le Tableau 5, comparativement aux données sur l'administration intraveineuse de l'Ig à 10 % obtenues au cours de la même étude.

Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques de HyQvia comparativement à ceux de l'Ig à 10 % administrée par voie intraveineuse à des sujets de 12 ans ou plus, à un intervalle posologique de 3 ou 4 semaines

Paramètre	HyQvia N = 60	IgV à 10 % N = 68
Dose hebdomadaire d'IgG [mg/kg/sem.]		
Moyenne (écart-type)	147 (50)	139 (55)
IC à 95 %	134 à 160	126 à 153

C_{max} [mg/dL]		
Moyenne (écart-type)	1 607 (382)	2 248 (547)
IC à 95 %	1 508 à 1 706	2 116 à 2 380
Taux résiduel d'IgG [mg/dL] ^a		
Moyenne (écart-type)	1 077 (272)	1 095 (321)
IC à 95 %	1 004 à 1 149	1 017 à 1 174
ASC par semaine [g*jours/L] ^b		
Moyenne (écart-type)	91,4 (21)	98,7 (24,3)
IC à 95 %	85,9 à 96,8	92,8 à 104,5
Biodisponibilité ^c		
Estimation ponctuelle	93,3	100 % définie
IC à 90 %	91,4 à 95,2	s.o.
T_{max} [jours]		
Médiane	5,0	0,1
IC à 95 %	3,3 à 5,1	0,1 à 0,1
Clairance [mL/kg/jour]		
Moyenne (écart-type)	1,6 (0,5) ^d	1,4 (0,4)
IC à 95 %	1,5 à 1,8	1,3 à 1,5
Demi-vie terminale [jours]		
Moyenne (écart-type)	59,3 (36,1)	41,6 (26,9)
IC à 95 %	50 à 68,6	35,1 à 48,1

^a N = 58 pour HyQvia et N = 67 pour l'IgIV

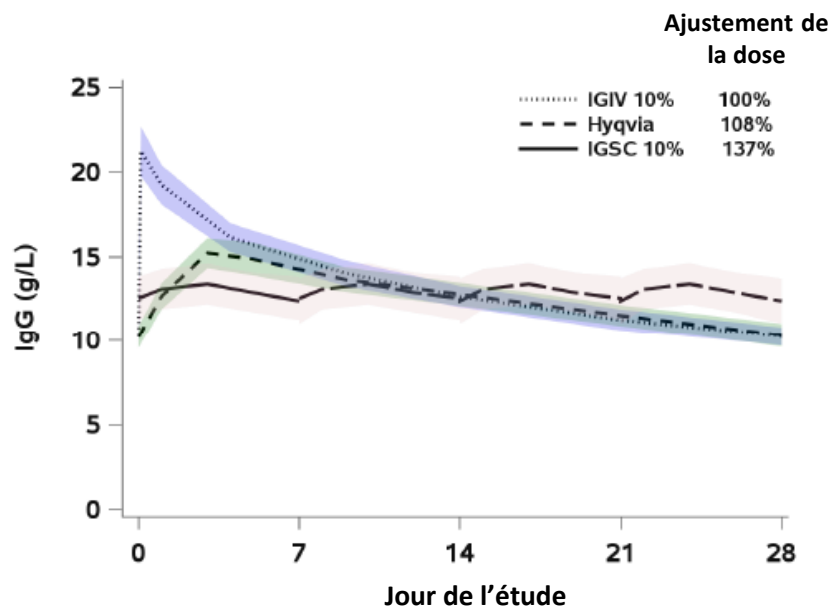
^b Normalisée à un intervalle de 7 jours

^c N = 58 pour HyQvia

^d Clairance apparente

La Figure 1 présente un graphique de la concentration moyenne dans le temps des IgSC administrées toutes les semaines (étude 160601), des IgIV administrées toutes les 4 semaines (étude 160601 et étude 160603) et de HyQvia administré toutes les 4 semaines (étude 160603) chez 129 sujets âgés de 12 ans et plus. Le profil de concentration de HyQvia dans le temps est comparable à celui observé avec l'administration intraveineuse (IgIV), mais sans le pic élevé. La variation entre le pic et la concentration résiduelle ressemble plus à celle observée avec l'administration sous-cutanée (IgSC).

Figure 1 – Comparaisons pharmacocinétiques des valeurs d'IgG moyennes pour HyQvia vs la perfusion d'immunoglobuline (humaine) à 10 % administrée par voie intraveineuse et sous-cutanée*



* Données sur l'IgIV et sur HYQVIA selon une fréquence d'administration de 28 jours. Données sur l'IgSC selon une fréquence d'administration de 7 jours. La ligne pointillée représentant l'IgSC fait une extrapolation de la dose hebdomadaire sur 21 jours supplémentaires.

Remarque : Les bandes présentent des intervalles de confiance bilatéraux à 95 % instantanés pour la moyenne à différents points temporels.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

Ne pas remettre au réfrigérateur un flacon de HyQvia qui a été laissé à la température ambiante. HyQvia doit être utilisé au cours des 3 premiers mois suivant son retrait du réfrigérateur pour être à la température ambiante.

Ne pas congeler. Conserver les flacons dans leur emballage extérieur à l'abri de la lumière.

12 PARTICULARITÉ DE MANIPULATION DU PRODUIT

Ne pas secouer.

HyQvia doit être amené à la température ambiante avant son utilisation. Éviter d'utiliser des dispositifs chauffants, y compris des fours à micro-ondes.

L'emploi d'un dispositif d'accès avec évent pour aspirer la rHuPH20 du flacon n'est pas recommandé.

Ne pas utiliser le produit si des particules ou une décoloration sont visibles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : immunoglobuline (humaine) normale

Nom chimique : immunoglobuline G humaine

Formule et masse moléculaires : sans objet

Formule développée : L'ingrédient actif de HyQvia est l'immunoglobuline G (IgG) humaine polyvalente. Les immunoglobulines sont constituées de quatre chaînes polypeptidiques, comprenant deux chaînes légères identiques de poids moléculaire d'environ 25 kD et deux chaînes lourdes identiques de poids moléculaire d'environ 50 kD. Les quatre chaînes forment une structure tridimensionnelle en forme de Y, révélée par la radiocristallographie. Des groupes glucidiques sont fixés par des liaisons covalentes à des positions distinctes des chaînes lourdes. La masse moléculaire globale des molécules d'IgG est d'environ 150 kD.

Chacune des quatre chaînes dispose d'une région variable au niveau du N-terminal, contribuant au site de liaison des antigènes, et d'une région constante. La région constante des chaînes lourdes détermine l'isotype de l'anticorps (classe des chaînes lourdes). Les régions variables et constantes sont divisées en une série de domaines homologues comportant des séquences d'acides aminés similaires, se pliant chacun en une structure globulaire distincte.

Les chaînes légères sont reliées aux chaînes lourdes par des liaisons non covalentes et par des liaisons disulfures. Les régions variables des chaînes légères et lourdes sont appariées pour former deux sites identiques de liaison des antigènes, situés au niveau du N-terminal des bras du Y (dans la région Fab) et conférant à l'anticorps sa spécificité. Le tronc du Y, ou fragment Fc (fragment cristallisable), est constitué des deux extrémités carboxyliques des deux chaînes lourdes. Les régions charnières flexibles relient les segments Fab et Fc de l'immunoglobuline. Le fragment Fc et les régions charnières diffèrent dans les anticorps ayant des isotypes différents, déterminant ainsi leurs propriétés fonctionnelles.

L'immunoglobuline G correspond à la classe d'immunoglobulines la plus courante, représentant un taux de 9 à 12 g par litre de plasma et environ 75 % du total des immunoglobulines dans le plasma des personnes saines. L'immunoglobuline G est ensuite divisée en sous-classes constituées des différents isotypes de chaînes lourdes : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4.

Dans le procédé de fabrication des immunoglobulines (humaines) normales, la structure d'origine des anticorps IgG, la vaste diversité d'anticorps, ainsi que la distribution de sous-classes d'IgG sont assurées lors de l'enrichissement en IgG à partir de plasma humain.

Caractéristiques du produit :

HyQvia se présente en une unité composée de deux flacons à usage unique contenant respectivement les quantités indiquées d'Ig à 10 % fonctionnellement active et de rHuPH20.

Immunoglobulines (humaines) pour perfusion

Les immunoglobulines (humaines) à 10 % pour perfusion de HyQvia contiennent un large spectre d'anticorps IgG dirigés contre des agents bactériens et viraux. La glycine (0,25 M) sert d'agent stabilisant et de tampon. Le sodium est présent à l'état de traces, et aucun sucre ni agent de conservation n'est ajouté. Le pH est de 4,6 à 5,1. L'osmolalité est de 240 à 300 mOsmol/kg. La teneur maximale en immunoglobuline A (IgA) est de 140 µg/mL, la moyenne étant d'environ 37 µg/mL, et l'immunoglobuline M (IgM) est présente à l'état de traces.

Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)

L'hyaluronidase humaine recombinante de HyQvia est produite à partir de cellules ovariennes de hamster (CHO) génétiquement modifiées contenant un plasmide d'ADN encodant pour un fragment soluble d'hyaluronidase humaine PH20. La glycoprotéine hyaluronidase purifiée contient 447 acides aminés et a un poids moléculaire apparent de 60 000 à 65 000 daltons. La préparation finale a un pH de 6,5 à 8,0 et une osmolalité de 290 à 350 mOsmol. Chaque flacon contient 160 U/mL d'hyaluronidase humaine recombinante ainsi que 8,5 mg/mL de chlorure de sodium, 1,78 mg/mL de phosphate de sodium dibasique dihydraté, 1,0 mg/mL d'albumine humaine, 1,0 mg/mL d'EDTA de disodium dihydraté, 0,40 mg/mL de chlorure de calcium dihydraté et 0,17 mg/mL d'hydroxyde de sodium ajouté pour ajuster le pH. L'hyaluronidase humaine recombinante ne contient aucun agent de conservation.

Inactivation virale

Les immunoglobulines (humaines) à 10 % pour perfusion de HyQvia sont fabriquées à partir d'un vaste pool de plasma humain. Les préparations d'IgG sont purifiées par un procédé de fractionnement à l'éthanol à froid selon la méthode Cohn-Oncley ainsi que par la chromatographie d'échange de cations et d'anions.

Le dépistage d'agents potentiellement infectieux débute avec le processus de sélection des donneurs et se poursuit sur toute la durée du prélèvement et de la préparation du plasma. Chaque don de plasma individuel utilisé dans la fabrication des immunoglobulines (humaines) à 10 % pour perfusion de HyQvia est prélevé seulement dans des établissements de collecte approuvés par la FDA et est analysé au moyen de tests sérologiques homologués par la FDA à la recherche de l'antigène de surface de l'hépatite B (HBsAg) et d'anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1/VIH-2) et le virus de l'hépatite C (VHC) conformément aux exigences réglementaires en vigueur aux États-Unis. Comme mesure de sécurité additionnelle, des mini-pools de plasma sont analysés à la recherche de VIH-1 et de VHC au moyen du test des acides nucléiques (TAN) homologué par la FDA.

Pour élargir davantage la marge d'innocuité, trois étapes d'inactivation/élimination virale précises, indépendantes et efficaces ont été intégrées aux procédés de fabrication et de préparation, notamment un traitement par solvant-détergent, une nanofiltration de 35 nm et une incubation à pH bas et à température élevée. Le traitement par solvant-détergent fait appel à un mélange organique de phosphate de tributyle, d'octoxynol-9 et de polysorbate 80 à des températures entre 18 et 25 °C durant une période minimale de 60 minutes.

Des études de validation virale *in vitro* ont été menées pour valider la capacité du procédé de fabrication à inactiver et à éliminer les virus. Pour déterminer la capacité d'élimination des virus

minimale applicable du procédé de fabrication, ces études de validation virale ont été réalisées dans des conditions extrêmes (p. ex. à des concentrations de solvant-détergent minimales, des temps d'incubation minimaux et des températures minimales pour le traitement par solvant-détergent). Les études de validation virale réalisées conformément aux bonnes pratiques de laboratoire (Tableau 6) pour les immunoglobulines (humaines) à 10 % pour perfusion de HyQvia ont démontré ce qui suit :

- le traitement solvant-détergent inactive les virus à enveloppe lipidique recherchés sous les seuils de détection en quelques minutes;
- la nanofiltration à 35 nm élimine les virus à enveloppe lipidique sous les seuils de détection et réduit le VHA et le parvovirus B19, qui sont à enveloppe non lipidique. Comme l'a déterminé le test de réaction de polymérisation en chaîne, la nanofiltration a réduit le parvovirus B19 par un facteur de réduction log₁₀ de 4,8 équivalents génomiques.
- Le traitement à pH bas et à température élevée entre 30 et 32 °C inactive les virus à enveloppe lipidique et le virus encéphalomyocardique (VEMC, modèle pour le VHA) sous les seuils de détection et le virus minime de souris (VMS, modèle pour le parvovirus B19).

Tableau 6 – Facteurs de réduction log₁₀ moyens de trois étapes d'inactivation/élimination virale indépendantes spécifique de chaque virus et étape de fabrication*

Type de virus	ARN enveloppé			ADN enveloppé	ARN non enveloppé		ADN non enveloppé
Famille	Rétroviridés	Flaviviridés		Herpes viridés	Piconarviridés		Parvoviridés
Virus	VIH-1	VDVB	VNO	VPR	VHA	VEMC	VMS
Traitement par solvant-détergent	> 4,5	> 6,2	s.o.	> 4,8	n.r.	n.r.	n.r.
Nanofiltration à 35 nm	> 4,5	> 5,1	> 6,2	> 5,6	5,7	1,4	2,0
Traitement par pH bas	> 5,8	> 5,5	> 6,0	> 6,5	n.r. [†]	> 6,3	3,1
Facteur de réduction log ₁₀ globale (FRG)	> 14,8	> 16,8	> 12,2	> 16,9	5,7 [†]	> 7,7	5,1

Abréviations : VIH-1, virus de l'immunodéficience humaine de type 1; VDVB, virus de la diarrhée virale bovine (modèle pour le virus de l'hépatite C et d'autres virus à ARN à enveloppe lipidique); VNO, virus du Nil occidental; VPR, virus de la pseudorange (modèle pour les virus à ADN à enveloppe lipidique, dont le virus de l'hépatite B); VEMC, virus encéphalomyocardique (modèle pour les virus à ARN à enveloppe non lipidique, dont le virus de l'hépatite A [VHA]); VMS, virus minime de souris (modèle pour les virus à ADN à enveloppe non lipidique, dont le parvovirus B19), n.r., non réalisé; s.o., sans objet

* Pour le calcul des données sur les facteurs de réduction provenant de rapports d'études sur l'élimination virale, des conditions de fabrication applicables ont été utilisées. Les facteurs de réduction log₁₀ de l'ordre de 4 ou plus sont considérés comme efficaces pour l'élimination virale

selon les lignes directrices du Comité des médicaments à usage humain (CHMP, anciennement appelé Comité des spécialités pharmaceutiques).

† Aucun facteur de réduction n'a été obtenu en raison d'une neutralisation immédiate des VHA par les anticorps anti-VHA présents dans le produit.

En raison d'une analyse virale exhaustive par la banque cellulaire maîtresse, la banque de cellules de travail et l'étape de récolte du vrac, d'une réduction virale efficace pendant le procédé de fabrication (traitement par solvant-détergent, purification et nanofiltration) et de l'utilisation d'une albumine humaine de qualité pharmaceutique comme excipient sans aucune autre substance d'origine humaine ou animale dans le procédé de fabrication, l'hyaluronidase humaine recombinante assure une grande marge d'innocuité en ce qui concerne les virus.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques

HyQvia a été évalué dans le cadre de quatre essais cliniques (160602, 161101, 160603 et 160902) menés chez des patients atteints de déficit immunitaire primaire (DIP). Les sujets étaient âgés de 4 à 80 ans; le nombre de sujets de sexe masculin et féminin était similaire dans chacune des études.

Dans l'essai pivot sur l'efficacité (étude 160603), l'âge médian était de 35,0 ans (min.-max. : 4-78 ans), la majorité des sujets (79/87; 90,8 %) étaient de race blanche; 2 (2,3 %) étaient noirs/afro-américains, 3 (3,4 %) étaient asiatiques, 1 (1,1 %) était autochtone ou autochtone de l'Alaska et 2 (2,3 %) étaient métis. En ce qui concerne l'ethnicité, 8 des 87 sujets (9,2 %) étaient hispaniques ou latino-américains. La taille et le poids médians étaient respectivement de 165,0 cm (min.-max. : 94,0-193,0 cm) et de 63,8 kg (min.-max. : 15,0-135,9 kg).

Tableau 7 – Résumé des essais cliniques sur le déficit immunitaire primaire

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, intervalle posologique, voie d'administration et durée du traitement par HyQvia	Nombre de sujets (n)	Âge médian (min.-max.)	Sexe
161101	Étude prospective multicentrique menée sans répartition aléatoire et en mode ouvert	IgSC à 10 % à 100 % (\pm 5 %) de la dose administrée avant l'étude, par voie s.c. toutes les 3 ou 4 semaines rHuPH20 administrée par voie s.c. à raison de 75 U/g d'IgG avant les perfusions d'IgSC à 10 %	37	33,0 (6-69)	Masc. :16 Fém. : 21

160603	Étude prospective multicentrique menée sans répartition aléatoire et en mode ouvert	IgI à 10 %, dose administrée avant l'étude par voie i.v. toutes les 3 ou 4 semaines IgSC à 10 % à 108 % de la dose i.v. administrée par voie s.c. toutes les 3 ou 4 semaines rHuPH20 administrée par voie s.c. à raison de 75 U/g d'IgG avant les perfusions d'IgSC à 10 %	87	35,0 (4-78)	Masc. : 44 Fém. : 43
160902	Étude prospective multicentrique menée sans répartition aléatoire et en mode ouvert	IgSC à 10 % administrée par voie s.c. toutes les 2, 3 ou 4 semaines rHuPH20 administrée par voie s.c. à raison de 75 U/g d'IgG avant les perfusions d'IgSC à 10 %	66	43,0 (9-80)	Masc. : 34 Fém. : 32
160602	Étude prospective multicentrique menée sans répartition aléatoire et en mode ouvert	Augmentation de la dose : IgI à 10 %, dose administrée avant l'étude, ajustée jusqu'à un maximum de 600 mg/kg de poids corporel (dans un seul point de perfusion) par voie s.c. toutes les 4 semaines rHuPH20 administrée par voie s.c. avant les perfusions d'IgSC à 10 %, dose ajustée selon la dose d'IgI	11	44 (fém.) 50 (masc.) (20-76)	Masc. : 7 Fém. : 4

Étude 160603 (essai d'efficacité)

Une étude prospective multicentrique, non contrôlée et en mode ouvert a été menée aux États-Unis et au Canada pour évaluer l'efficacité, la tolérabilité et la pharmacocinétique de HyQvia chez des sujets atteints de DIP. Deux cohortes de sujets ont été recrutées. Trente et un sujets ont été traités par voie intraveineuse pendant 3 mois puis par voie sous-cutanée chaque semaine à une dose représentant 137 % de la dose intraveineuse pendant environ une année avant la transition à l'étude 160603. Les autres sujets ont également été traités par voie intraveineuse pendant 3 mois puis ont

immédiatement entrepris le traitement par HyQvia dans le cadre de l'essai.

Une semaine après la dernière perfusion intraveineuse ou sous-cutanée, chaque sujet a entrepris un traitement sous-cutané par HyQvia. Une fois le système d'aiguille sous-cutanée installé, l'hyaluronidase humaine recombinante de HyQvia a été perfusée par le système d'aiguille, suivie en moins de 10 minutes par les immunoglobulines de HyQvia à 108 % de la dose intraveineuse. L'administration a débuté avec une dose équivalant à 1 semaine. Une semaine plus tard, une dose de 2 semaines a été administrée, suivie 2 semaines plus tard par une dose de 3 semaines. Les sujets qui recevaient le traitement toutes les 4 semaines avant de commencer l'essai ont reçu leur première dose de l'étude après 3 semaines, puis les doses suivantes à un intervalle de 4 semaines. Cette période d'augmentation progressive de l'intervalle a permis aux sujets de se familiariser avec les volumes élevés nécessaires au traitement complet administré toutes les 3 ou 4 semaines. Par la suite, les sujets ont poursuivi l'administration toutes les 3 ou 4 semaines durant le reste de l'essai. Après 3 doses au volume complet, un taux résiduel d'IgG sérique a été atteint chez tous les sujets et utilisé pour adapter individuellement la dose sous-cutanée de HyQvia pour compenser la variation individuelle par rapport à la valeur moyenne de 108 %. Tous les sujets qui se sont rendus à la fin de l'essai ont reçu un minimum de 12 perfusions à cette dose individuellement adaptée. La période suivant la phase d'augmentation progressive de l'intervalle était considérée comme la période d'efficacité et a été utilisée pour les analyses d'innocuité et d'efficacité.

Les paramètres comprenaient le taux d'infections, les effets indésirables, la tolérabilité des perfusions de HyQvia, le nombre de points de perfusion par mois et le débit des perfusions. Quarante-huit sujets ont été recrutés, 87 ont été traités par voie intraveineuse et 83 ont été traités par HyQvia. La majorité des sujets étaient de race blanche (79/87; 90,8 %).

Quarante-quatre sujets n'avaient jamais reçu de traitement par voie sous-cutanée. La concentration résiduelle médiane d'IgG sérique pendant les 6 mois précédant le recrutement était de 1 033,5 mg/dL (min.-max. : 405 à 3 200 mg/dL) chez les sujets qui avaient déjà reçu le traitement sous-cutané et de 1 000 mg/dL (min.-max. : 636 à 3 200) chez les sujets qui n'avaient jamais reçu de traitement par voie sous-cutanée.

14.2 Résultats de l'étude

Étude 160603 (essai d'efficacité)

Les 83 sujets ont reçu un total de 1 359 perfusions de HyQvia durant tout l'essai. Parmi celles-ci, 1 129 perfusions ont été administrées après la phase d'augmentation de l'intervalle, soit lorsque les patients recevaient leur traitement à intervalles constants de 3 ou 4 semaines, période qui avait été prédéfinie comme période d'efficacité pour l'analyse des données.

La durée médiane du traitement dans la période d'IgIV était de 91 jours (min.-max. : 84 à 122 jours). La durée médiane du traitement par HyQvia était de 42 jours (min.-max. : 20 à 49) pendant la phase d'augmentation de l'intervalle et elle était de 366 jours (min.-max. : 42 à 507 jours) pendant la période d'efficacité. Aucun des sujets n'a été retiré de l'essai en raison d'un effet indésirable sévère ou grave localisé ou général.

Deux cas d'infection bactérienne grave aiguë ont été constatés, tous deux des épisodes de pneumonie traitée en consultation externe par des antibiotiques oraux pendant la période

d'efficacité de 12 mois; un autre cas de pneumonie ayant nécessité une hospitalisation est survenu pendant la phase d'augmentation de l'intervalle. D'après ces données, le taux annualisé d'infections bactériennes graves aiguës survenues pendant le traitement par HyQvia était de 0,025, la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % étant de 0,046, ce qui est considérablement plus bas ($p < 0,0001$) qu'une infection par année.

Les taux d'infections globaux dans l'ensemble des essais d'efficacité et de prolongation sont présentés au Tableau 8. Les paramètres secondaires évalués au cours de l'essai d'efficacité étaient les taux annuels de toutes les infections et d'autres mesures d'efficacité.

Tableau 8 – Résumé des infections et d'autres paramètres d'efficacité secondaires

Paramètre	Taux annuel	
	Moyenne	IC à 95 %
Infections par patient par année (essai d'efficacité)	2,97	2,51 à 3,47
Infections par patient par année (essais d'efficacité et de prolongation)	2,99	2,60 à 3,92
Jours d'absence de l'école/du travail	3,41	2,44 à 4,5
Jours sous antibiotiques	20,58	15,71 à 26,3
Consultations imprévues chez le médecin pour des infections	4,87	3,9 à 5,97
Jours à l'hôpital à cause d'infections	0,0	0,0 à 0,12

Un objectif de l'essai était d'atteindre un nombre mensuel de perfusions de HyQvia équivalent ou inférieur à celui du traitement intraveineux et considérablement moins élevé que celui du traitement sous-cutané traditionnel. Le Tableau 9 présente un résumé de l'administration intraveineuse comparativement à l'administration de HyQvia.

Tableau 9 – Résumé des perfusions

Paramètre	Intraveineuse	HyQvia
Nombre mensuel médian de points de perfusion	1,34 (1,2 à 1,7)	1,09 (1,0 à 3,5)
Volume moyen par point (mL)	339 (75 à 800)	292 (91 à 648)
Dose par point (g)	33,9 (7,5 à 80,0)	29,2 (9,1 à 64,8)
Durée médiane des perfusions individuelles (h)	2,33 (0,92 à 6,33)	2,08 (0,83 à 4,68)
Durée médiane des perfusions par mois (h/mois)	3,2	2,64
Débit de perfusion maximal médian (mL/h)	246 (60 à 668)	300 (10 à 300)
Pourcentage (%) de perfusions terminées sans variation dans le débit, sans interruption et abandon du traitement	95,9	97,7

Seize (19,3 %) des 83 sujets ont reçu leurs perfusions toutes les 3 semaines et 67 (80,7 %) ont reçu leurs perfusions toutes les 4 semaines. Soixante-dix-huit (94 %) des 83 sujets ont atteint les mêmes intervalles d'administration de 3 ou de 4 semaines que pour leur traitement intraveineux précédent. Un sujet est passé de 4 à 3 semaines, un de 4 à 2 semaines et un de 3 à 2 semaines. Ces réductions d'intervalle avaient pour principale raison l'inconfort associé à l'enflure.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Lors des études sur la toxicité d'une dose unique d'Ig à 10 %, aucun effet indésirable n'a été observé à une dose de 5 000 mg/kg chez les souris et de 2 000 mg/kg chez les rats. La toxicité de doses répétées n'a pas été étudiée pour l'Ig à 10 %, étant donné que, sur n'importe quel modèle animal xénogénique, une protéine d'origine humaine serait métabolisée plus rapidement ou provoquerait des réactions antigéniques graves non représentatives de ce qui se passe chez l'humain.

Une étude de toxicité chronique a été menée chez les souris pour déterminer la toxicité potentielle de la rHuPH20 de même que des anticorps anti-rHuPH20 produits *de novo*. Aucun effet indésirable n'a été observé à une dose quotidienne ou hebdomadaire de 1 mg/kg (120 000 U/kg), ce qui représente 1 600 fois la dose mensuelle type chez l'humain. L'administration de doses répétées et la toxicité chronique de la rHuPH20 ont été évaluées dans le cadre d'une étude de toxicité de doses répétées sur une période de 39 semaines chez les macaques de Buffon. Aucun effet indésirable n'a été observé à une dose hebdomadaire pouvant atteindre 2 mg/kg (240 000 U/kg), ce qui représente 3 200 fois la dose mensuelle type chez l'humain.

Cancérogénicité

Aucune étude à long terme n'a été menée chez les animaux en vue d'évaluer le potentiel cancérogène de l'Ig à 10 % ou de la rHuPH20.

Génotoxicité

Une épreuve de mutagénicité *in vitro* réalisée sur l'Ig à 10 % n'a révélé aucun signe d'effet mutagène. Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel mutagène de la rHuPH20.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude n'a été menée sur l'Ig à 10 %, étant donné que la métabolisation des Ig humaines polyclonales à 10 % ne conduit à aucune dégradation du produit pouvant provoquer une toxicité sur la reproduction ou le développement.

Aucun effet nocif sur la fertilité n'a été observé chez les souris, les lapins et les macaques de Buffon exposés aux anticorps qui se lient à la rHuPH20 et à l'hyaluronidase spécifique de l'espèce.

Des études développementales chez les souris ont démontré que l'administration de rHuPH20 n'a eu aucun effet tératogène ou n'a produit de signe de toxicité chez la mère à des doses pouvant atteindre 18 mg/kg/jour ($2,2 \times 10^6$ U/kg/jour), ce qui représente 28 800 fois la dose mensuelle type chez l'humain. Des doses de 9 et 18 mg/kg/jour administrées à la mère ont été associées à un poids fœtal réduit et à un nombre accru de résorptions fœtales. Aucun effet nocif sur le développement fœtal n'a été observé à une dose de 3 mg/kg/jour (360 000 U/kg/jour) administrée à la mère, ce qui représente 4 800 fois la dose mensuelle type chez l'humain.

Dans le cadre d'une étude sur la reproduction en périodes péri- et postnatales, des souris femelles ont reçu des doses quotidiennes de rHuPH20 de l'implantation de l'œuf jusqu'à la lactation et le sevrage. Aucun effet nocif n'a été observé sur la gestation, la parturition, la lactation et le comportement maternel ou sur le développement de la progéniture mâle ou femelle des souris femelles traitées quant à la maturation sexuelle, l'apprentissage et la mémoire de la progéniture ou de la capacité de produire une autre génération de descendants à des doses pouvant atteindre 9 mg/kg/jour ($1,1 \times 10^6$ U/kg/jour), ce qui représente 14 400 fois la dose mensuelle typique chez l'humain.

Des études ont été menées chez des lapins mâles et femelles afin d'évaluer l'effet potentiel de la rHuPh20 et des anticorps anti-rHuPH20 sur la fertilité et le développement embryofœtal au moyen d'évaluations postnatales. Les mâles et les femelles ont reçu six doses de rHuPH20 par voie sous-cutanée avant l'accouplement, puis une dose de rappel deux semaines après l'accouplement. Aucun effet indésirable sur l'accouplement et la fertilité n'a été observé à une dose répétée de 0,76 mg/kg (90 000 U/kg), ce qui représente 1 200 fois la dose mensuelle type chez l'humain. Les anticorps anti-rHuPH20 maternels transférés à la progéniture durant la gestation n'ont eu aucun effet sur le développement embryofœtal ou postnatal ni sur l'accouplement et la fertilité de la descendance.

Toxicité juvénile

Une étude de toxicité juvénile a été réalisée chez les souris pour déterminer la toxicité potentielle de la rHuPH20 de même que des anticorps anti-rHuPH20 produits *de novo*. Aucun effet indésirable n'a été observé à une dose quotidienne ou hebdomadaire de 1 mg/kg (120 000 U/kg), ce qui représente 1 600 fois la dose mensuelle type chez l'humain.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

HyQvia

Immunoglobulines (humaine) normales à 10 % et hyaluronidase humaine recombinante

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir HyQvia et lors de chaque renouvellement de votre ordonnance. Ce feuillet est un résumé et ne décrit ce médicament que dans ses grandes lignes. 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 HyQvia.

Mises en garde et précautions importantes

- Des rapports ont fait état d'une association entre les immunoglobulines (humaines) et des problèmes cardiaques et de la circulation sanguine tels que la crise cardiaque, l'accident vasculaire cérébral et les caillots sanguins (thrombose). Les facteurs de risque comprennent l'obésité, l'âge avancé, une immobilisation prolongée, une tension artérielle élevée, le diabète ou des antécédents de maladie cardiaque. Une thrombose peut également survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

Si vous présentez des facteurs de risque associés à ces types d'affections, mentionnez-le à votre médecin.

- N'utilisez pas HyQvia à la maison avant d'avoir reçu des directives et une formation de la part de votre professionnel de la santé. Lorsque vous utilisez HyQvia à la maison, vous devez demander à une personne de vous aider à surveiller l'apparition de réactions allergiques, ainsi qu'à interrompre la perfusion et à obtenir de l'aide, au besoin.

Pourquoi utilise-t-on HyQvia?

HyQvia est utilisé pour traiter les patients atteints de déficits immunitaires primaires (DIP) et de déficits immunitaires secondaires (DIS).

HyQvia contient deux solutions devant être administrées par perfusion sous la peau (perfusion sous-cutanée, ou s.c.). Il se présente dans un emballage contenant un flacon d'immunoglobulines humaines normales à 10 % et un flacon d'hyaluronidase humaine recombinante.

HyQvia contient des anticorps immunoglobulines G (IgG), prélevés dans du plasma humain donné par des personnes en santé. Les anticorps aident votre corps à lutter contre les infections bactériennes et virales. La composante hyaluronidase de HyQvia est une protéine qui

facilite la perfusion des anticorps IgG sous la peau et leur absorption dans l'organisme.

Comment HyQvia agit-il?

Les immunoglobulines sont des anticorps qui se trouvent dans le sang des personnes. Les anticorps font partie du système immunitaire (les défenses naturelles du corps) et aident votre corps à lutter contre les infections.

HyQvia est administré aux patients qui n'ont pas assez d'anticorps dans leur sang (patients atteints de DIP) ou qui ont un système immunitaire faible (patients atteints de DIS), et qui sont fréquemment sujets à des infections. L'administration régulière de doses suffisantes de HyQvia peut faire monter à des valeurs normales des taux d'immunoglobulines anormalement bas (traitement de substitution).

L'hyaluronidase humaine recombinante est une protéine (produite par la technologie de l'ADN recombinant) qui facilite la perfusion des immunoglobulines sous la peau et qui les aide à atteindre votre sang.

Quels sont les ingrédients de HyQvia?

Ingrédient médicamenteux : immunoglobulines humaines normales à 10 %

Ingrédients non médicamenteux : eau pour injection, glycine

Hyaluronidase humaine recombinante : albumine humaine, chlorure de calcium dihydraté, chlorure de sodium, EDTA de disodium dihydraté, hydroxyde de sodium, phosphate de sodium dibasique dihydraté

HyQvia se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

HyQvia se présente dans un emballage comprenant un flacon contenant l'hyaluronidase humaine recombinante et un flacon contenant les immunoglobulines humaines normales à 10 %. HyQvia est offert en flacons de 25, 50, 100, 200 et 300 mL d'immunoglobulines; chacun de ces flacons est accompagné d'un flacon d'hyaluronidase correspondant.

HyQvia ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique aux immunoglobulines, à l'hyaluronidase, à l'hyaluronidase recombinante ou à tout autre ingrédient de ce médicament (voir la question *Quels sont les ingrédients de HyQvia?*).

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir HyQvia, 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 :

- avez ou avez eu des problèmes rénaux, hépatiques ou cardiaques ou vous avez déjà eu des problèmes de caillots sanguins;
- présentez un déficit en anticorps IgA ou avez déjà eu des réactions allergiques sévères aux anticorps IgG ou à d'autres produits sanguins;
- êtes enceinte, si vous tentez de le devenir ou si vous allaitez.

Autres mises en garde

- Ne faites pas la perfusion de HyQvia dans une zone de votre peau infectée, rouge ou enflée ni autour de celle-ci, car cela pourrait propager l'infection.
- Pendant votre traitement par HyQvia, vous pourriez ressentir des effets secondaires (par exemple, des étourdissements ou des nausées) qui pourraient nuire à votre capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. Si c'est le cas, vous devez attendre que ces réactions disparaissent.
- À l'heure actuelle, on ne connaît pas les effets de l'utilisation prolongée de l'hyaluronidase humaine recombinante sur la grossesse, l'allaitement et la fertilité de l'homme et de la femme. Votre corps peut produire des anticorps dirigés contre l'hyaluronidase humaine recombinante, ce qui pourrait influencer sur l'hyaluronidase que produit votre corps. Cependant, ces anticorps n'ont pas influencé la fertilité et la gestation lors des études menées chez des animaux.




Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments/drogues, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

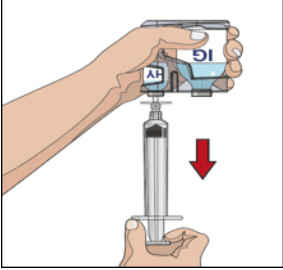
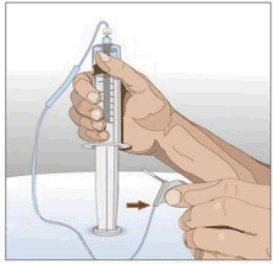
Les produits qui suivent pourraient interagir avec HyQvia :

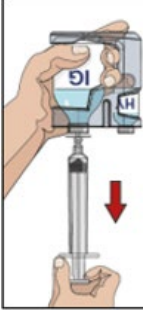

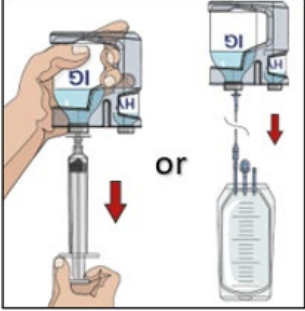
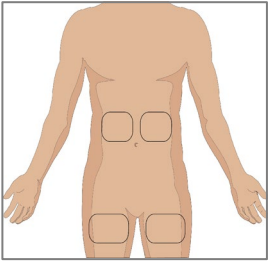
- Vaccinations : HyQvia peut réduire l'effet de certains vaccins comme ceux contre la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Avant de recevoir quelque vaccin que ce soit, avisez le fournisseur de soins de santé que vous prenez HyQvia.

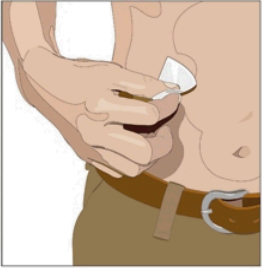

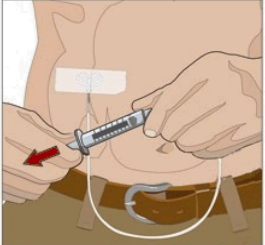
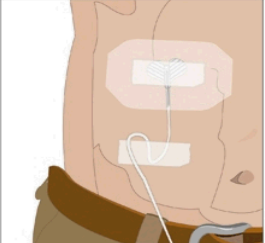
Comment prendre HyQvia :

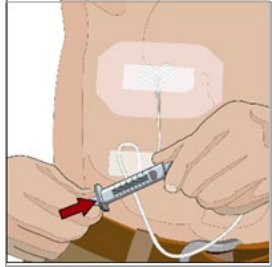
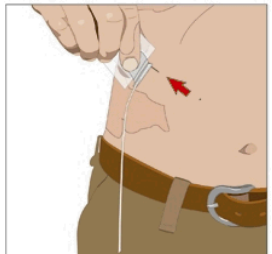
- Prenez toujours ce médicament en suivant à la lettre les directives de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin.
- HyQvia doit être administré par une perfusion sous la peau (administration sous-cutanée).
- Le traitement par HyQvia sera d'abord administré par votre médecin ou une infirmière, mais vous pourrez vous l'administrer à la maison une fois que vous aurez reçu les premières

<p>fabricant.</p>	
<p>3. Préparez une surface propre.</p>	
<p>4. Lavez-vous les mains :</p> <p>Lavez-vous les mains soigneusement. Installez tous les articles à portée de main et déballez-les comme votre professionnel de la santé vous l'a montré.</p>	
<p>5. Ouvrez la ou les unités de flacons doubles HyQvia :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez le ou les capuchons de protection pour exposer les bouchons des flacons. • Préparez le transfert de l'hyaluronidase humaine recombinante en passant une compresse imbibée d'alcool sur les bouchons des flacons si c'est indiqué et laissez sécher (au moins 30 secondes). 	 
<p>6. Préparez le flacon d'hyaluronidase humaine recombinante (HY) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez la petite seringue stérile de son emballage et fixez-la à un élément de raccordement sans évent ou à une aiguille (dispositif). • Tirez sur le piston pour remplir la seringue d'une quantité d'air égale à la quantité d'hyaluronidase humaine 	

<p>recombinante contenue dans le ou les flacons HY.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez le capuchon de l'aiguille ou du dispositif de transfert sans évent. • Insérez le bout de l'aiguille ou du dispositif de transfert sans évent au centre du bouchon du flacon et enfoncez-le directement vers le bas. Injectez l'air dans le flacon. • Retournez le flacon à l'envers en maintenant l'aiguille ou le dispositif de transfert sans évent dans le flacon. Le bout de la seringue pointera vers le haut. • Aspirez la quantité complète d'hyaluronidase humaine recombinante dans la seringue. • Répétez les étapes précédentes si vous devez vous administrer plus d'un flacon d'hyaluronidase humaine recombinante. • Dans la mesure du possible, intégrez toute la quantité d'hyaluronidase humaine recombinante nécessaire pour votre dose entière d'IgG dans la même seringue. • Dirigez l'aiguille vers le haut et chassez les bulles d'air en tapotant doucement la seringue du doigt. Enfoncez lentement et doucement le piston pour extraire l'air restant. 	
<p>7. Préparez le système d'aiguille pour l'hyaluronidase humaine recombinante (HY) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fixez la seringue contenant l'hyaluronidase humaine recombinant au système d'aiguille. • Enfoncez le piston de la petite seringue pour extraire l'air et remplir d'hyaluronidase humaine recombinante le système d'aiguille jusqu'aux ailettes de l'aiguille. <p><i>Remarque :</i> Votre professionnel de la santé peut recommander l'utilisation d'un raccordement en « Y » (pour plus d'un point de perfusion) ou une autre configuration pour le système d'aiguille.</p>	

<p>8. Préparez le flacon d'immunoglobulines humaines normales à 10 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Préparez le transfert des immunoglobulines à 10 % de HYQvia en passant une compresse imbibée d'alcool sur les bouchons des flacons si c'est indiqué et laissez sécher (au moins 30 secondes). ● Les immunoglobulines humaines normales à 10 % de HyQvia peuvent être perfusées au moyen de l'une ou l'autre des méthodes suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ○ Intégrez la totalité du contenu des flacons dans (a) une grosse seringue ou dans (b) un sac de perfusion selon les consignes de votre professionnel de la santé, en fonction de la pompe qui sera utilisée. ○ Directement du flacon d'immunoglobulines (IG). Insérez le perforateur de la tubulure de la pompe ou le perforateur et l'aiguille avec évent dans le flacon d'immunoglobulines humaines normales à 10 %. Remplissez la tubulure de la pompe et mettez-la de côté jusqu'à ce que l'hyaluronidase humaine recombinante ait été administrée. ● Si plus d'un flacon est requis pour une dose complète, percez les flacons subséquents une fois que le contenu du premier a été complètement administré. 	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>(a)</p>  </div> <div style="text-align: center;"> <p>(b)</p>  </div> </div> <p style="text-align: center; margin: 10px 0;">or</p> 
<p>9. Préparez le point de perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Choisissez un ou plusieurs points de perfusion dans le centre ou le haut de l'abdomen ou dans la cuisse. Voir l'image illustrant les zones de perfusion. <ul style="list-style-type: none"> ○ Si vous devez perfuser le produit dans deux points différents pour des doses supérieures à 600 mL, choisissez des zones sur des côtés opposés du corps. ● Éviter : les zones osseuses, les vaisseaux sanguins visibles, les cicatrices et toute zone d'inflammation ou d'infection. ● Faites une rotation des points de perfusion en choisissant des côtés opposés du corps entre les perfusions futures. ● Comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué, nettoyez le ou les points de perfusion avec une compresse 	

<p>imbibée d'alcool. Laissez sécher (au moins 30 secondes).</p>	
<p>10. Insérez l'aiguille :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retirez le capuchon de l'aiguille. Tenez fermement et pincez au moins 2 à 2,5 cm de peau entre deux doigts. • Insérez l'aiguille jusqu'aux ailettes directement dans la peau d'un mouvement rapide et à un angle de 90 degrés. Les ailettes de l'aiguille doivent reposer à plat sur la peau. • Fixez l'aiguille en place avec du ruban stérile. Répétez cette étape si vous avez un deuxième point de perfusion. 	
<p>11. Vérifiez que l'aiguille est bien installée avant de commencer la perfusion conformément aux instructions de votre professionnel de la santé.</p>	
<p>12. Fixez bien l'aiguille sur la peau :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fixez bien en place la ou les aiguilles en la ou les couvrant d'un pansement stérile transparent. • De temps en temps durant la perfusion, vérifiez que la ou les aiguilles demeurent en place et qu'il n'y a pas de fuite. • Demandez à votre médecin quel calibre d'aiguille vous convient. Toute modification au calibre de l'aiguille doit être supervisée par votre médecin. 	

<p>13. Administrez la perfusion d’hyaluronidase humaine recombinante en premier :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfoncez lentement le piston de la petite seringue contenant l’hyaluronidase humaine recombinante à une vitesse initiale approximative de 1 à 2 mL par minute par point de perfusion, puis augmentez la vitesse si vous la tolérez bien. • Si vous utilisez une pompe, réglez la pompe pour perfuser l’hyaluronidase humaine recombinante à une vitesse initiale de 60 à 120 mL/heure par point de perfusion, puis augmentez la vitesse si vous la tolérez bien. 	
<p>14. Administrez les immunoglobulines humaines normales à 10 % :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une fois que vous avez perfusé tout le contenu de la petite seringue (hyaluronidase humaine recombinante), retirez la seringue du raccordement du système de l’aiguille. • Fixez la tubulure de la pompe ou la grosse seringue contenant les immunoglobulines humaines normales à 10 % au système d’aiguille. 	
<p>Administrez les immunoglobulines humaines normales à 10 % à l’aide d’une pompe à la vitesse prescrite par votre professionnel de la santé et commencez la perfusion. Il est très important d’administrer le médicament à la bonne vitesse de perfusion.</p>	
<p>15. Rincez la tubulure de la pompe une fois la perfusion terminée si votre professionnel de la santé vous l’a demandé :</p> <p>Si votre professionnel de la santé vous l’a demandé, fixez un sac de solution saline à la tubulure de la pompe ou au système d’aiguille pour pousser les immunoglobulines humaines normales à 10 % jusqu’aux ailettes de l’aiguille.</p>	
<p>16. Enlevez le système d’aiguille :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enlevez le système d’aiguille en décollant le pourtour du ruban adhésif. • Tirez les ailettes des aiguilles vers le haut pour les enlever. • Appuyez délicatement contre le point d’injection de l’aiguille avec un petit morceau de gaze et recouvrez-le d’un pansement. • Jetez la ou les aiguilles dans le contenant pour objets pointus. <ul style="list-style-type: none"> o Jetez le contenant pour objets pointus en suivant les instructions fournies avec le contenant ou communiquez avec votre professionnel de la santé. 	
<p>17. Consignez la perfusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enlevez l’étiquette détachable du flacon de HyQvia, sur laquelle figurent le numéro de lot du produit et la date de péremption, et apposez-la sur votre 	

- dossier du traitement/registre des perfusions.
- Inscrivez la date, l'heure, la dose, le ou les points de perfusion (pour vous souvenir des points de perfusion au moment de faire une rotation), et toute réaction survenue après chaque perfusion.
- Jetez les fournitures jetables, les flacons et tout produit inutilisé comme l'a recommandé votre professionnel de la santé.

Faites un suivi auprès de votre médecin conformément à ses directives.

Dose habituelle :

Votre médecin calculera la dose qui vous convient d'après votre poids corporel, les traitements antérieurs que vous pourriez avoir reçus et votre réponse au traitement. La dose de départ recommandée est celle qui correspond à 400 à 800 mg de substance active par kg de poids corporel par mois. Au début, vous recevrez un quart de cette dose toutes les semaines. Avec les perfusions subséquentes, l'intervalle entre les doses augmentera progressivement dans le but d'administrer un volume plus élevé de médicament toutes les 3 à 4 semaines. Lorsque le volume à administrer est élevé, votre médecin pourrait recommander de diviser l'administration du médicament dans deux zones en même temps. Votre médecin peut également ajuster votre dose en fonction de votre réponse au traitement.

Surdose :

Si vous pensez avoir reçu une trop grande quantité de HyQvia, communiquez avec votre médecin dès que possible.

Dose oubliée :

Ne doublez pas la dose de HyQvia pour compenser une dose oubliée. Si vous pensez avoir oublié une dose, communiquez avec votre médecin dès que possible.

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

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

Après la perfusion HyQvia, une légère enflure temporaire peut se former autour du point de perfusion et peut durer de 1 à 3 jours, en raison du volume de liquide administré.

Les réactions locales suivantes peuvent survenir au point de perfusion et disparaissent généralement en quelques heures : Douleur légère ou modérée, Rougeur, Enflure, Démangeaisons.

Les réactions locales sont moins susceptibles de se reproduire après les premières perfusions.
 Les effets secondaires les plus courants de HyQvia sont : Mal de tête, Fatigue, Nausées et Fièvre.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
RARE			
Réaction allergique grave Urticaire, enflure de la bouche ou de la gorge, démangeaisons, difficulté à respirer, respiration sifflante, évanouissement ou étourdissements		√	√
Enflure au cerveau Maux de tête intenses avec nausées, vomissements, raideur de la nuque, fièvre et sensibilité à la lumière		√	√
Problème rénal Diminution du volume des urines, prise de poids soudaine ou enflure aux jambes		√	√
Caillot sanguin Douleur, enflure, chaleur, rougeur ou masse aux jambes ou aux bras, ailleurs qu'au point de perfusion		√	√
Problème de foie ou problème sanguin Urine de couleur brune ou rouge, accélération du rythme cardiaque, coloration jaune de la peau ou des yeux		√	√
Problème pulmonaire Douleur à la poitrine ou difficulté à respirer, ou coloration bleue des lèvres ou des membres		√	√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre

professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- en composant le numéro 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.

Conservation :

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption qui figure à côté de « EXP » sur l'étiquette et l'emballage. La date de péremption correspond au dernier jour du mois indiqué.

Conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Ne pas congeler. Ne pas secouer.

Conservez le flacon dans la boîte originale afin de le protéger de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si les solutions sont troubles ou si elles contiennent des particules ou des dépôts. Une fois les flacons ouverts, jetez les solutions non utilisées.

Ne jetez jamais de médicaments dans les renvois d'eau ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettent de protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur HyQvia :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie 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 (<https://www.takeda.com/fr-ca>), ou peut être obtenu en composant le 1-800-268-2272.

Le présent feuillet a été rédigé par :
Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario)
M5H 4E3

Dernière révision : 20 juillet 2022

HyQvia^{MD} est une marque déposée de Baxalta Incorporated.
Takeda^{MC} et le logo Takeda^{MD} sont des marques de commerce de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisées sous licence.