

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

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 de l'autorisation initiale :
2022-01-14

Numéro de contrôle : 276541

Date de révision :
2025-03-13

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

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	2023-05 2024-06
1 INDICATIONS, 1.1 Pédiatrie	2023-05 2024-06
1 INDICATIONS, 1.2 Gériatrie	2023-05 2024-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2023-05 2024-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2022-07 2022-12 2023-05 2024-06
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2023-05 2024-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire	2024-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sensibilité/résistance	2023-05 2024-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	2022-12
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants et adolescents	2024-06
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	2023-05

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 DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS.....	5
1.1 Pédiatrie.....	5
1.2 Gériatrie.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.4 Administration	12
4.5 Dose oubliée	15

5	SURDOSAGE	15
6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	16
	7.1 Populations particulières	21
	7.1.1 Femmes enceintes	21
	7.1.2 Femmes qui allaitent	21
	7.1.3 Enfants et adolescents.....	22
	7.1.4 Personnes âgées	22
8	EFFETS INDÉSIRABLES	22
	8.1 Aperçu des effets indésirables	22
	8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	23
	8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents	27
	8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	29
	8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents.....	29
	8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	29
	8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	29
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	30
	9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	30
	9.3 Interactions médicament-comportement.....	30
	9.4 Interactions médicament-médicament.....	30
	9.5 Interactions médicament-aliment.....	30
	9.6 Interactions médicament-plante médicinale	30
	9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	31
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	31
	10.1 Mode d'action.....	31
	10.2 Pharmacodynamie	32
	10.3 Pharmacocinétique.....	32
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	34
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	35

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	36
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	36
14 ÉTUDES CLINIQUES	39
14.1 Études cliniques par indication.....	39
14.3 Immunogénicité.....	46
15 MICROBIOLOGIE.....	47
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	47
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	50

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

HyQvia est indiqué :

- comme traitement substitutif chez les adultes et chez les enfants âgés de 2 ans ou plus atteints d'immunodéficience humorale primaire ou secondaire;
- comme traitement d'entretien chez les adultes atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique après stabilisation au moyen d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV), afin de prévenir une rechute de la déficience neuromusculaire et l'incapacité.

1.1 Pédiatrie

Immunodéficience humorale primaire ou secondaire

Enfants (de 2 à < 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de HyQvia dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique [voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration, Patients ayant un poids corporel inférieur à 40 kg](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.3 Enfants et adolescents](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES, 14.1 Études cliniques par indication, Déficits immunitaires primaires \(DIP\) et déficits immunitaires secondaires \(DIS\)](#)].

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Déficit immunitaire primaire

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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

HyQvia a été évalué chez 13 sujets de plus de 65 ans dans le cadre de l'étude pivot. Les données dont on dispose sont trop limitées pour permettre d'en tirer des conclusions sur l'innocuité.

Il faut faire preuve de prudence au moment d'administrer HyQvia à des patients âgés de 65 ans ou plus qui sont considérés comme présentant un risque accru de thrombose et d'insuffisance rénale aiguë (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [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);
- 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 au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, 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, 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

- 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 l'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. Si deux ou trois points de perfusion sont utilisés, diviser la dose de rHuPH20 de façon que la même quantité soit administrée à chaque point de perfusion.
- Il faut faire preuve de prudence au moment d'administrer HyQvia à des patients âgés de 65 ans ou plus qui sont considérés comme présentant un risque accru de thrombose et d'insuffisance rénale aiguë (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [7.1.4 Personnes âgées](#)). Ne pas dépasser la dose recommandée. HyQvia doit être administré à la plus faible dose possible et au débit de perfusion le plus faible possible.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Déficit immunitaire primaire et déficit immunitaire secondaire

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 ([Tableau 1](#)). Ajuster la dose et l'intervalle de traitement au besoin en fonction de la concentration sérique minimale d'IgG et du taux d'infection.

Tableau 1 – Exemple de calendrier initial d'augmentation progressive de l'intervalle posologique/de la dose

Semaine	Numéro de la perfusion	Intervalle d'administration	Proportion de la dose cible pour un schéma d'administration toutes les 4 semaines
1	1 ^{re} perfusion	Dose d'une semaine	25 %
2	2 ^e perfusion	Dose de 2 semaines	50 %
3	Pas de perfusion		
4	3 ^e perfusion	Dose de 3 semaines	75 %
5	Pas de perfusion		

Semaine	Numéro de la perfusion	Intervalle d'administration	Proportion de la dose cible pour un schéma d'administration toutes les 4 semaines
6	Pas de perfusion		
7	4 ^e perfusion (si nécessaire)	Dose de 4 semaines	100 %

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 par voie intraveineuse. 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 chaque semaine :

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 des intervalles 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.

Enfants et adolescents :

Le calendrier d'administration est le même pour les enfants et les adolescents (de 2 à < 18 ans) atteints d'immunodéficience humorale primaire ou secondaire que pour les adultes. La dose dépend du poids corporel et doit être ajustée en fonction des résultats cliniques. Les sections [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#) et [10.3 Pharmacocinétique](#) présentent une description des données actuellement disponibles.

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

Patients ayant déjà reçu des immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV) :

- Les patients qui passent directement d'une administration d'immunoglobulines par voie intraveineuse à HyQvia doivent recevoir une dose stable d'IgIV.
- Avant d'instaurer un traitement par HyQvia, la dose équivalente hebdomadaire doit être calculée en divisant la dernière dose d'IgIV par l'intervalle posologique d'IgIV en semaines.
- La dose initiale et la fréquence d'administration pour HyQvia sont les mêmes que celles du traitement par IgIV que le patient a reçu précédemment. L'intervalle posologique utilisé

dans l'essai clinique portant sur HyQvia était généralement de 2 à 4 semaines. Pour les patients recevant des IgIV à une fréquence moindre (intervalle supérieur à 4 semaines), l'intervalle d'administration peut être ramené à 3 ou 4 semaines tout en conservant la même dose d'IgG équivalente mensuelle.

- Deux semaines après la dernière perfusion d'IgIV, administrer la dose calculée pour une semaine (1^{re} perfusion) de la façon indiquée dans le Tableau 3. Une semaine après la prise de la première dose de HyQvia, administrer une autre dose équivalente hebdomadaire (2^e perfusion).
- Il est recommandé d'utiliser un calendrier d'augmentation progressive de la dose, dans le cadre duquel le volume de la perfusion par voie sous-cutanée est augmenté graduellement jusqu'à ce que la dose complète soit atteinte, afin de s'assurer que le patient tolère bien le produit. Une phase d'augmentation progressive de la dose peut durer jusqu'à 9 semaines (voir Tableau 2), selon l'espacement des doses et la tolérance à l'égard du produit.

Le calendrier de transition et le calendrier d'augmentation progressive utilisés pour le passage du traitement par IgIV à HyQvia dans le cadre de l'essai pivot sont présentés au Tableau 2 et au Tableau 3.

Tableau 2 – Passage d'un traitement par IgIV à HyQvia : calendrier de transition

Calendrier de perfusion d'IgIV	Calendrier d'administration cible pour HyQvia	Dose cible pour HyQvia	Durée de la phase d'augmentation progressive avant d'atteindre la dose cible pour HyQvia	Nombre de visites de perfusion au cours de la phase d'augmentation progressive avant d'atteindre la dose cible pour HyQvia
Toutes les 2 semaines	Toutes les 2 semaines	Même dose que pour l'IgIV	4 semaines	3
Toutes les 3 semaines	Toutes les 3 semaines	Même dose que pour l'IgIV	6 semaines	4
Toutes les 4 semaines	Toutes les 4 semaines	Même dose que pour l'IgIV	9 semaines	5
Toutes les 4 semaines (augmentation accélérée)	Toutes les 4 semaines	Même dose que pour l'IgIV	4 semaines	3

Tableau 3 – Passage d'un traitement par IgIV à HyQvia : calendrier d'augmentation progressive de la dose de perfusion

Calendrier de perfusion d'IgIV	Perfusion de HyQvia									
	1 ^{re} perfusion		2 ^e perfusion		3 ^e perfusion		4 ^e perfusion		5 ^e perfusion	
	Moment de la perfusion	Dose	Moment de la perfusion	Dose	Moment de la perfusion	Dose	Moment de la perfusion	Dose	Moment de la perfusion	Dose
Toutes les 2 semaines	2 semaines après la dernière perfusion d'IgIV	La moitié (1/2) de la dose administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	1 semaine après la 1 ^{re} perfusion de HyQvia	La moitié (1/2) de la dose administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	1 semaine après la 2 ^e perfusion de HyQvia	ATTEINTE DE LA DOSE COMPLÈTE Dose équivalente à celle administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.
Toutes les 3 semaines	2 semaines après la dernière perfusion d'IgIV	Le tiers (1/3) de la dose administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	1 semaine après la 1 ^{re} perfusion de HyQvia	Le tiers (1/3) de la dose administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	1 semaine après la 2 ^e perfusion de HyQvia	Les deux tiers (2/3) de la dose administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	2 semaines après la 3 ^e perfusion de HyQvia	ATTEINTE DE LA DOSE COMPLÈTE Dose équivalente à celle administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	s.o.	s.o.
Toutes les 4 semaines	2 semaines après la dernière dose d'IgIV	Le quart (1/4) de la dose administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	1 semaine après la 1 ^{re} perfusion de HyQvia	Le quart (1/4) de la dose administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	1 semaine après la 2 ^e perfusion de HyQvia	La moitié (1/2) de la dose administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	2 semaines après la 3 ^e perfusion de HyQvia	Les trois quarts (3/4) de la dose administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	3 semaines après la 4 ^e perfusion de HyQvi	ATTEINTE DE LA DOSE COMPLÈTE Dose équivalente à celle administrée lors de la dernière perfusion

Perfusion de HyQvia										
Calendrier de perfusion d'IgIV	1 ^{re} perfusion		2 ^e perfusion		3 ^e perfusion		4 ^e perfusion		5 ^e perfusion	
	Moment de la perfusion	Dose	Moment de la perfusion	Dose	Moment de la perfusion	Dose	Moment de la perfusion	Dose	Moment de la perfusion	Dose
										d'IgIV
Toutes les 4 semaines (augmentation accélérée)	2 semaines après la dernière dose d'IgIV	La moitié (1/2) de la dose administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	2 semaines après la 1 ^{re} perfusion de HyQvia	La moitié (1/2) de la dose administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	2 semaines après la 2 ^e perfusion de HyQvia	ATTEINTE DE LA DOSE COMPLÈTE Dose équivalente à celle administrée lors de la dernière perfusion d'IgIV	s.o.	s.o.	s.o.	s.o.

S.O. : sans objet

Enfants et adolescents :

HyQvia n'a pas été évalué dans le cadre des études cliniques menées chez des enfants et des adolescents (âgés de 0 à 18 ans) atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique. L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Patients âgés, patients présentant un risque accru de thrombose ou patients atteints d'insuffisance rénale :

Voir la section [4.1 Considérations posologiques](#).

Ajustement posologique

Patients présentant un risque d'exposition à la rougeole :

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

Patients présentant une dysfonction ou une insuffisance rénale :

Il faut diminuer la dose et le débit de perfusion de HyQvia (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal, Dysfonction/insuffisance rénale](#)).

Patients présentant une insuffisance hépatique :

HyQvia n'a pas été évalué chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

4.4 Administration

HyQvia doit être administré par un professionnel de la santé, ou par le patient lui-même ou un proche aidant après une formation appropriée.

- **Pour administration sous-cutanée seulement. Ne pas administrer HyQvia par voie intraveineuse.**
- **Les deux composantes doivent être perfusées l'une à la suite de l'autre, en utilisant le même système d'aiguille (pour perfusion sous-cutanée), en commençant par administrer la rHuPH20, puis l'Ig à 10 %.** Si deux ou trois points de perfusion sont utilisés, diviser la dose de rHuPH20 de façon que la même quantité soit administrée à chaque point de perfusion.
- Dans les 10 minutes environ suivant la fin de la perfusion de la rHuPH20 et en utilisant le même système d'aiguille (pour perfusion sous-cutanée), commencer à perfuser la dose complète de la solution d'immunoglobulines (humaines) à 10 %. Pour chaque flacon

complet ou partiellement rempli d'immunoglobulines (humaines) à 10 % utilisé, il faut administrer tout le contenu du flacon de rHuPH20.

- 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. Toute modification apportée au calibre de l'aiguille devra être supervisée par le médecin traitant.
- Une dose thérapeutique complète de HyQvia peut être administrée par un, deux ou trois points de perfusion et à des intervalles pouvant aller jusqu'à quatre semaines. 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 tolérance de sorte que le patient reçoive la même dose équivalente hebdomadaire.

Instructions sur la préparation et l'administration

- 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.
- La solution d'immunoglobulines (humaines) à 10 % de HyQvia est limpide ou légèrement opalescente, incolore ou jaunâtre.
- La solution de rHuPH20 de HyQvia doit être limpide et incolore.
- Aucune des deux composantes de HyQvia ne doit être utilisée si ces solutions sont troubles ou si elles contiennent des 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.
- Ne pas secouer HyQvia.
- Ne pas mélanger les deux composantes de HyQvia, soit la rHuPH20 et les immunoglobulines (humaines) pour perfusion à 10 %, dans le même contenant avant de procéder à l'administration.
- Voir les instructions détaillées pour l'administration du médicament dans les [RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S](#).

Débit de perfusion

Perfusion assistée par dispositif

Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)

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 (80 unités/0,5 mL par gramme d'Ig à 10 %) est perfusée à un débit de 1 à 2 mL par minute par point de perfusion ou selon la tolérance du patient.

Immunoglobulines (Ig)

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

Traitement à domicile

Lorsque la perfusion sous-cutanée de HyQvia est effectuée à la maison, le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'accompagnement des patients traités à domicile. Le patient ou un aidant doit être informé à propos des techniques de perfusion, de l'utilisation d'une pompe à perfusion ou d'un pousse-seringue, de la tenue d'un carnet de traitement, ainsi que de la reconnaissance des effets indésirables sévères qui pourraient survenir et des mesures à prendre, le cas échéant.

Les débits de perfusion initiaux suivants d'Ig à 10 % sont recommandés par point de perfusion (voir [Tableau 4](#)).

Tableau 4 – 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 centre ou le haut de l'abdomen et les cuisses. Si deux points de perfusion sont utilisés, ils doivent se situer de part et d'autre du corps. Si trois points de perfusion sont utilisés, ils doivent se situer à une distance d'au moins 10 cm. Il convient d'éviter les proéminences osseuses et les zones présentant des cicatrices, une inflammation ou une infection.

Volume par point de perfusion

Un, deux ou trois points de perfusion peuvent être utilisés pour administrer la dose. Le volume maximal administré par point de perfusion est de 600 mL (ou selon la tolérance du patient) chez les patients dont le poids corporel est supérieur ou égal à 40 kg, et de 300 mL (ou selon la tolérance du patient) chez les patients dont le poids corporel est inférieur à 40 kg.

4.5 Dose oubliée

En cas de dose oubliée, administrer la dose oubliée dès que possible et reprendre le traitement selon l'horaire habituel, à la date normalement prévue pour la perfusion.

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

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

Tableau 5 – 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)	Volume	
Sous-cutanée	25	2,5	Eau pour injection, glycine	Sous-cutanée	1,25	200	Albumine humaine, chlorure de calcium, chlorure de sodium, eau pour injection, EDTA de disodium, phosphate de sodium
	50	5,0			2,5	400	
	100	10,0			5	800	
	200	20,0			10	1 600	
	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 5 (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 consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

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

Généralités

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 [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](#)).

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

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.

Hématologique

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 ≥ 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.

Neurologique

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.

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.

Rénal

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 paraprotéinémie 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.

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.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des 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 [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.

Sensibilité/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 présentant un déficit en IgA ou porteurs d'anticorps anti-IgA pourraient être exposés à un risque accru de réactions d'hypersensibilité et de réactions anaphylactiques potentiellement sévères. Le traitement par HyQvia est contre-indiqué chez les patients qui présentent un déficit en IgA (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

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.

Surveillance et tests de laboratoire

Après une perfusion d'IgG, l'élévation transitoire des divers anticorps transmis de façon passive dans le sang du patient peut entraîner des résultats faussement positifs aux tests sérologiques, ce qui peut mener à des interprétations erronées. 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On dispose de données limitées sur l'utilisation de HyQvia chez les femmes enceintes. Puisque les immunoglobulines présentes dans la circulation maternelle traversent de plus en plus le placenta après la 30^e semaine de grossesse, 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 [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

On ignore si HyQvia est excrété dans le lait maternel humain. Il n'existe que peu de données d'innocuité sur l'emploi de HyQvia chez les femmes qui allaitent.

Il convient de prendre des précautions, car les immunoglobulines peuvent être excrétées dans le lait maternel humain. Les médecins doivent évaluer les risques potentiels et seulement prescrire HyQvia en cas de nécessité absolue.

7.1.3 Enfants et adolescents

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de HyQvia ont été démontrées uniquement chez les enfants et les adolescents (âgés de 2 à moins de 18 ans) atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP). Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation chez les patients pédiatriques qui présentent une immunodéficience humorale primaire ou secondaire (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée concernant le traitement de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique chez les enfants et les adolescents; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

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 envisager de perfuser HyQvia à la plus faible dose possible et au débit le plus faible possible (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Déficit immunitaire primaire (DIP)

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.

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez plus de 5 % des sujets participant aux études cliniques sur HyQvia dans le traitement de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique étaient les suivants : réactions locales, céphalées, pyrexie, nausées, fatigue, érythème, prurit, augmentation du taux de lipase, douleurs abdominales, dorsalgie et douleurs aux extrémités.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Déficit immunitaire primaire et déficit immunitaire secondaire

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

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 [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)). Les caractéristiques démographiques et les plans des études sont résumés au Tableau 13. Les effets indésirables survenus chez les patients de 18 ans ou plus sont énumérés au Tableau 6.

Tableau 6 – 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
- 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

Effets indésirables	Nombre et taux (%) par sujet N = 86	Taux (%) par perfusion ^a N = 2 314
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.

Quatre sujets 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.

Les effets indésirables localisés sont présentés selon leur fréquence au Tableau 7. 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 7 – 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 point 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.

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

Le profil d'innocuité de HyQvia a été évalué chez 100 patients uniques atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique dans le cadre d'une étude clinique à répartition aléatoire et contrôlée par placebo (161403) ainsi que dans une étude de

prolongation ouverte et comportant un seul groupe (161505). Au total, 3 188 perfusions (voir Tableau 8) de HyQvia ont été administrées au cours de ces deux études. La durée moyenne de l'exposition était de 5,3 mois dans le groupe recevant HyQvia et de 4,7 mois dans le groupe recevant le placebo.

Dans l'étude 161403, des effets indésirables (EI) ont mené à l'abandon du traitement à l'étude chez 4 (3,0 %) sujets : 3 dans le groupe recevant HyQvia et 1 dans le groupe recevant le placebo. Chacun des EI suivants a mené à l'arrêt du traitement chez un sujet recevant HyQvia : accident vasculaire cérébral, œdème et douleur au point de perfusion, nausées et frissons.

Dans l'étude 161505, des EI ont entraîné l'abandon du traitement à l'étude chez 3 (3,8 %) sujets. On a recensé un lymphome à cellules du manteau (un cas), une faiblesse musculaire et une aggravation de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (un cas) et des douleurs abdominales (un cas). En outre, un (1,3 %) sujet est décédé des suites d'un cholangiocarcinome avant la réalisation de l'analyse provisoire.

Tableau 8 – Effets indésirables signalés chez ≥ 2 % (et à une fréquence plus élevée que pour le placebo) des patients atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique pendant le traitement par HyQvia lors de l'étude 161403

Classification par système et organe/Terme privilégié	HyQvia		Placebo	
	Nombre et taux (%) par sujet ^b (N = 62 ^a)	Taux (%) par perfusion ^c (N = 598)	Nombre et taux (%) par sujet ^b (N = 70 ^a)	Taux (%) par perfusion ^c (N = 644)
Infections et infestations				
Infection des voies respiratoires supérieures	3 (4,8)	5 (0,8)	1 (1,4)	1 (0,2)
Grippe	2 (3,2)	2 (0,3)	0	0
Affections hématologiques et lymphatiques				
Lymphopénie	2 (3,2)	2 (0,3)	0	0
Affections du système nerveux				
Maux de tête	8 (12,9)	25 (4,2)	8 (11,4)	17 (2,6)
Étourdissements	4 (6,5)	5 (0,8)	1 (1,4)	1 (0,2)
Tremblements	2 (3,2)	2 (0,3)	0	0
Affections vasculaires				
Hypertension	4 (6,5)	10 (1,7)	1 (1,4)	1 (0,2)
Hypotension	2 (3,2)	3 (0,5)	0	0
Affections gastro-intestinales				
Nausées	7 (11,3)	8 (1,3)	2 (2,9)	2 (0,3)
Douleurs abdominales	2 (3,2)	2 (0,3)	0	0
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit	5 (8,1)	14 (2,3)	1 (1,4)	1 (0,2)
Érythème	2 (3,2)	5 (0,8)	0	0
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Dorsalgie	4 (6,5)	4 (0,7)	2 (2,9)	3 (0,5)
Arthralgie	3 (4,8)	3 (0,5)	3 (4,3)	8 (1,2)
Douleurs aux extrémités	3 (4,8)	10 (1,7)	1 (1,4)	1 (0,2)

Classification par système et organe/Terme privilégié	HyQvia		Placebo	
	Nombre et taux (%) par sujet ^b (N = 62 ^a)	Taux (%) par perfusion ^c (N = 598)	Nombre et taux (%) par sujet ^b (N = 70 ^a)	Taux (%) par perfusion ^c (N = 644)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
Érythème au point d'injection	7 (11,3)	16 (2,7)	0	0
Pyrexie	7 (11,3)	9 (1,5)	1 (1,4)	1 (0,2)
Fatigue	6 (9,7)	9 (1,5)	2 (2,9)	2 (0,3)
Érythème au point de perfusion	6 (9,7)	20 (3,3)	0	0
Douleur au point de perfusion	5 (8,1)	11 (1,8)	2 (2,9)	8 (1,2)
Douleur au point d'injection	5 (8,1)	19 (3,2)	2 (2,9)	4 (0,6)
Œdème au point de perfusion	4 (6,5)	24 (4,0)	1 (1,4)	1 (0,2)
Prurit au point de perfusion	4 (6,5)	6 (1,0)	0	0
Prurit au point d'injection	4 (6,5)	9 (1,5)	0	0
Inconfort au point de perfusion	3 (4,8)	9 (1,5)	0	0
Œdème au point d'injection	3 (4,8)	6 (1,0)	1 (1,4)	1 (0,2)
Malaise	3 (4,8)	3 (0,5)	0	0
Asthénie	2 (3,2)	2 (0,3)	0	0
Extravasation au point de perfusion	2 (3,2)	2 (0,3)	0	0
Réaction au point de perfusion	2 (3,2)	2 (0,3)	0	0
Paresthésie au point d'injection	2 (3,2)	5 (0,8)	0	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions				
Entorse ligamentaire	2 (3,2)	2 (0,3)	1 (1,4)	1 (0,2)

^a N = nombre sujets ayant reçu au moins une dose.

^b Taux par sujet = nombre total de sujets ayant présenté l'EI, divisé par le nombre total de sujets, multiplié par 100.

^c Taux de perfusions = nombre total d'EI, divisé par le nombre total de perfusions, multiplié par 100.

Élévation de la tension artérielle

Dans l'étude 161403 (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)), une élévation de la tension artérielle a été rapportée chez 4 (6,5 %) sujets traités par HyQvia, dont 2 présentaient des antécédents d'hypertension et prenaient des antihypertenseurs. Trois des quatre sujets présentaient des effets indésirables ayant un lien causal et/ou étaient temporellement associés au traitement (survenus dans les 72 heures suivant le traitement).

Dans l'étude 161505, une élévation de la tension artérielle a été rapportée chez 5 (6,3 %) sujets, dont un présentait des antécédents d'hypertension et prenait des antihypertenseurs. Parmi ces 5 sujets, un présentait un effet indésirable ayant un lien causal et/ou était temporellement associé au traitement (survenu dans les 72 heures suivant le traitement).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Déficit immunitaire primaire

HyQvia a été évalué dans une étude pivot sur l'efficacité et l'innocuité (étude 161503) menée chez des patients pédiatriques (total de 44 sujets âgés de 2 à moins de 16 ans). Les résultats

proviennent de l'analyse provisoire des données obtenues chez 34 (77,3 %) sujets après 12 mois de participation (un an de la période d'observation) à l'étude (voir [14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude](#)). Les résultats de l'étude 161503 indiquent que le profil d'innocuité était comparable à celui observé chez les adultes. HyQvia a également été évalué dans une étude pivot de phase III (étude 160603) menée chez 22 patients âgés de 4 à 16 ans. Les résultats de l'étude indiquent que le profil d'innocuité était comparable à celui observé chez les adultes. Deux enfants ont été retirés de l'étude 160603 durant la période d'évaluation de l'efficacité du traitement par HyQvia. Un enfant a été retiré en raison d'une douleur localisée et un autre en raison d'une fièvre, de vomissements et de céphalées. Deux enfants ont été retirés de l'étude 160603 en raison d'une poussée de maladie cœliaque et d'une douleur au point de perfusion. Les effets indésirables qui sont survenus chez plus de 5 % des patients âgés de 2 à moins de 16 ans sont énumérés au Tableau 9.

Tableau 9 – Effets indésirables signalés chez plus de 5 % des sujets (âgés de 2 à < 16 ans) ayant reçu le traitement par HyQvia (études 160603 et 161503)

Effets indésirables	Nombre et taux (%) par sujet N = 66	Taux (%) par perfusion ^a N = 1 074
Appareil digestif		
Vomissements	9 (13,6)	1,5
Douleur abdominale (y compris douleur abdominale haute)	5 (7,5)	0,6
Nausées	4 (6,1)	0,6
Organisme entier – Troubles généraux et touchant le point d'administration		
Réactions locales		
- Douleur au point de perfusion (y compris douleur au point d'injection, inconfort au point de perfusion)	37 (56,3)	7,9
- Ecchymose au point de perfusion (y compris altération de la couleur au point d'injection, altération de la couleur au point de perfusion, hématome au point de perfusion, extravasation au point de perfusion, extravasation au point d'injection)	17 (25,6)	3,2
- Prurit au point de perfusion (y compris prurit au point d'injection)	14 (21,2)	2,3
- Érythème au point de perfusion (y compris érythème au point d'injection)	13 (19,7)	3,7
- Enflure au point de perfusion (y compris enflure au point d'injection, œdème au point de perfusion)	11 (16,6)	2,7
États asthéniques (fatigue, malaise)	9 (13,6)	1,3
Pyrexie	7 (10,6)	1,9
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Réaction liée à la perfusion	6 (9,1)	0,7
Système nerveux		
Maux de tête	21 (31,8)	6,7

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

HyQvia a également été évalué dans une étude prospective multicentrique de phase IV menée chez 42 sujets pédiatriques (âgés de 2 à moins de 18 ans) qui avaient antérieurement reçu un traitement par immunoglobulines. Aucune nouvelle préoccupation liée à l'innocuité n'a été signalée. Les résultats d'une étude de prolongation (160902) portant sur HyQvia et menée chez 11 patients âgés de 4 à 16 ans indiquent que le profil d'innocuité était comparable à celui

observé chez les adultes.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Affections hématologiques et lymphatiques : hémolyse

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : érythème au site d'application, hémorragie au point de perfusion, hypersensibilité au point de perfusion, paresthésie au point de perfusion

Affections du système immunitaire : réaction anaphylactique

Affections du système nerveux : accident vasculaire cérébral

Affections vasculaires : hypotension, thrombose

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Affections cardiaques : tachycardie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : frissons, hémorragie au point de perfusion, hypersensibilité au point de perfusion, inflammation au point de perfusion, nodule au point de perfusion et nodule au point d'injection, enflure périphérique

Affections du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse et hypersensibilité

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur musculosquelettique du thorax

Affections du système nerveux : paresthésie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée

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

Affections vasculaires : baisse de la tension artérielle et hypotension, élévation de la tension artérielle, élévation de la tension artérielle systolique, hypertension

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques 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 après la 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

9.2 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec le comportement n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-examens 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'Ig 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'IgG 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'IgG qui sont anormalement bas.

10.3 Pharmacocinétique

Traitement du déficit immunitaire primaire

La pharmacocinétique de HyQvia administré par voie sous-cutanée a été évaluée au cours de l'essai clinique 160603 mené auprès de patients (âgés de 12 ans et plus) 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 10, comparativement aux données sur l'administration intraveineuse de l'Ig à 10 % (IgIV) obtenues au cours de la même étude.

Tableau 10 – Paramètres pharmacocinétiques de HyQvia administré par voie sous-cutanée 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	IgIV 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

s.o. = sans objet

^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

Traitement de la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

Le profil pharmacocinétique de HyQvia n'a pas été évalué chez des adultes atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (étude 161403). Les concentrations sériques minimales des IgG totales ont été évaluées tout au long de l'étude.

Paramètres pharmacocinétiques

Absorption :

Chez les patients atteints de DIP, le temps médian d'atteinte des pics plasmatiques (T_{max}) de HyQvia est de 5,0 (intervalle de 3,3 à 5,1) jours. La biodisponibilité de HyQvia, basée sur l'ASC des doses hebdomadaires, est de 93,3 % par rapport aux IgIV chez ces patients.

Distribution :

HyQvia n'a pas fait l'objet d'une étude clinique portant spécifiquement sur sa distribution dans l'organisme. HyQvia devrait être distribué de façon semblable aux autres immunoglobulines dans l'espace vasculaire.

Métabolisme :

La composante IgG de HyQvia est issue d'un catabolisme semblable à celui des autres immunoglobulines.

Élimination :

Chez les patients atteints de DIP, la demi-vie terminale moyenne (écart-type) de HyQvia est de 59,3 (36,1) jours et sa clairance apparente moyenne (écart-type) est de 1,6 (0,5) mL/kg/jour.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : Les résultats de l'étude pivot menée chez des sujets pédiatriques (161503) n'ont mis en évidence aucune différence importante d'un point de vue clinique entre les groupes d'âge (de 2 à 16 ans) en ce qui concerne les paramètres pharmacocinétiques (ASC/semaine et CL/F/PC) et les concentrations sériques minimales des IgG totales. Les paramètres pharmacocinétiques calculés étaient comparables dans tous les groupes d'âge et concordaient avec les paramètres rapportés dans les études cliniques précédentes réalisées chez des sujets âgés de 12 ans et plus (voir Tableau 11).

Tableau 11 – Valeurs moyennes (écart-type) des paramètres pharmacocinétiques des IgG sériques totales après un traitement par HyQvia chez des patients pédiatriques, en comparaison avec les adultes

Paramètre (unité)	Groupe d'âge				
	De 2 à < 6 ans Étude 161503 (N = 7)	De 6 à < 12 ans Étude 161503 (N = 20)	De 12 à < 16 ans Étude 161503 (N = 11)	De 12 à < 16 ans Étude 160603 (N = 9)	Adultes, âge ≥ 16 ans Étude 160603 (N = 51)
ASC/semaine (g•jour/L)	69,54 (21,456)	77,59 (9,6537) ^b	76,31 (7,5261)	99,07 (14,497)	90,00 (21,814)
C _{max} (g/L)	12,53 (3,0104)	13,17 (1,6711)	13,09 (1,9897)	17,12 (3,2139)	15,89 (3,9123)
T _{max} (jour) ^a	5,22 (2,2; 12,22)	5,08 (2,1; 26,9)	4,07 (2,0; 7,8)	3,05 (2,6; 13,8)	4,98 (1,22; 14,95)
C _{min} (g/L)	7,840 (3,1232)	9,190 (1,5014)	8,710 (1,0904)	11,51 (1,6414)	10,15 (2,6637)
t _{1/2} (jour)	42,16 (25,471) ^d	57,10 (33,209) ^e	40,95 (7,6597) ^d	80,229 (58,550)	55,63 (29,887)
CL/F/PC (mL/jour/kg)	2,165 (1,2206)	1,749 (0,45038) ^b	1,615 (0,34000)	1,270 (0,2575)	1,693 (0,48906)

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C.

Ne pas remettre au réfrigérateur un flacon de HyQvia qui a été laissé à la température ambiante (jusqu'à 25 °C). 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 PARTICULARITÉS 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

Nom propre : immunoglobuline (humaine) normale

Nom chimique : immunoglobuline G humaine

Formule moléculaire et masse moléculaire : sans objet

Formule de structure : 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 12) 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 12 – 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 $\log_{10}$ 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 Études cliniques par indication

Immunodéficience humorale primaire et immunodéficience humorale secondaire

HyQvia a été évalué dans le cadre de six essais cliniques (160602, 161101, 160603, 160902, 161503 et 161504) 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.

Tableau 13 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur le déficit immunitaire primaire (DIP)

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, intervalle posologique, voie d'administration et durée du traitement par HyQvia	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
161101	Étude prospective multicentrique menée sans répartition aléatoire et en mode ouvert	IgSC à 10 % à 100 % (± 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

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, intervalle posologique, voie d'administration et durée du traitement par HyQvia	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
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 : IgSC 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
161503	Étude pivot prospective, non contrôlée, multicentrique de phase III	Epoch 1 (augmentation progressive de l'intervalle posologique) IgSC à 10 % : équivalent à 100 % (± 5 %) de la dose précédemment reçue par le sujet rHuPH20 : rapport de dose d'environ 80 U/g d'IgG avant la perfusion d'IgSC à 10 % Epoch 2 IgSC à 10 % : 100 % (± 5 %) de la dose précédemment reçue par le sujet toutes les 3 ou 4 semaines, en fonction du calendrier d'administration par voie i.v. précédent du sujet (chez les sujets ayant reçu un traitement préalable par voie i.v.) et à la discrétion du chercheur et du sujet (chez les sujets ayant reçu un traitement préalable par voie s.c.) rHuPH20 : rapport de dose d'environ 80 U/g d'IgG avant la perfusion d'IgSC à 10 %	44	9,5 (3-15)	Masc. : 26 Fém. : 18

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, intervalle posologique, voie d'administration et durée du traitement par HyQvia	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
161504	Étude prospective, non contrôlée, multicentrique de phase IV	Epoch 1 (augmentation progressive de l'intervalle posologique) IgSC à 10 % : équivalent à 100 % (± 5 %) de la dose précédemment reçue par le sujet rHuPH20 : rapport de dose d'environ 80 U/g d'IgG avant la perfusion d'IgSC à 10 % Epoch 2 IgSC à 10 % : 100 % (± 5 %) de la dose précédemment reçue par le sujet toutes les 3 ou 4 semaines, en fonction du calendrier d'administration par voie i.v. précédent du sujet (chez les sujets ayant reçu un traitement préalable par voie i.v.) et à la discrétion du chercheur et du sujet (chez les sujets ayant reçu un traitement préalable par voie s.c.) rHuPH20 : rapport de dose d'environ 80 U/g d'IgG avant la perfusion d'IgSC à 10 %	42	11,5 (3-17)	Masc. : 34 Fém. : 8

Étude 160603 (essai d'efficacité – adultes, enfants, adolescents)

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. 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).

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. 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.

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. Quatre-vingt-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 %).

Étude 161503 (essai d'efficacité – enfants et adolescents)

HyQvia a été évalué dans une étude pivot prospective, multicentrique de phase III chez un total de 44 sujets pédiatriques (âgés de 2 à 16 ans). L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité, l'immunogénicité et la pharmacocinétique du traitement par HyQvia chez des sujets pédiatriques qui avaient antérieurement reçu un traitement par immunoglobulines par voie i.v. ou s.c., afin d'étayer plus avant l'administration de HyQvia dans la population pédiatrique. L'étude comprenait 3 phases de traitement, appelées « Epochs ». Les patients admissibles devaient recevoir HyQvia en perfusion s.c. au cours de l'Epoch 1 et de l'Epoch 2. L'Epoch 3 était une phase de suivi de l'innocuité d'un an. Les sujets pédiatriques sont passés au calendrier de traitement par immunoglobulines par voie s.c. (HyQvia) aux doses (volumes et intervalles posologiques) généralement utilisées pour l'administration d'IgIV. Dans l'Epoch 1, les intervalles posologiques et les doses ont été progressivement augmentés au cours d'une phase d'augmentation graduelle, jusqu'à atteindre un intervalle de 3 ou 4 semaines. Les données provisoires ont été analysées; 34 sujets (77,3 %) ont été suivis pendant au moins 12 mois, tandis que 10 sujets (22,7 %) ont arrêté l'étude avant la visite à 12 mois.

Étude 160603 – adultes, enfants, adolescents :

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.

Résultats des études

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 14. 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 14 – 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 15 présente un résumé de l'administration intraveineuse comparativement à l'administration de HyQvia.

Tableau 15 – 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.

Étude 161503 – enfants et adolescents

L'efficacité de HyQvia a été démontrée en ce qui concerne la survenue d'infections bactériennes graves aiguës. Parmi les 44 sujets, seul un (2,3 %) a présenté une infection bactérienne grave aiguë, soit une pneumonie bactérienne, à deux reprises. Le taux moyen d'infections bactériennes graves aiguës par sujet-année était de 0,04, ce qui est inférieur de façon statistiquement significative ($p < 0,001$) au seuil de 1,0 infection bactérienne grave aiguë par sujet-année. Cela suggère que HyQvia est un traitement efficace chez les sujets pédiatriques présentant une immunodéficiences humorale primaire. Le taux moyen d'infections de tout type par sujet-année était de 3,20, la limite supérieure de l'IC à 95 % étant de 4,05. D'une manière générale, le nombre médian de perfusions par mois était de 1,10 (min.-max. : 1,0 à 1,5) et ce nombre était similaire dans tous les groupes d'âge. Le nombre médian de points de perfusion par mois était de 2,17 (min.-max. : 1,1 à 2,9), le nombre médian de points de perfusion par mois étant similaire dans toutes les catégories d'âge.

Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été observée entre les groupes d'âge en ce qui concerne les concentrations résiduelles d'IgG (Tableau 16).

Tableau 16 – Concentrations résiduelles moyennes (écart-type) d'IgG sériques totales après un traitement par HyQvia chez des patients pédiatriques

Groupe d'âge	Statistiques	Moyenne (écart-type) (g/L)		
		Mois 0 (valeurs initiales)	Mois 6	Mois 12
De 2 à < 6 ans	n	9	8	8
	Moyenne (écart-type)	9,43 (2,80)	8,70 (3,30)	9,04 (3,15)
De 6 à < 12 ans	n	19	19	20
	Moyenne (écart-type)	10,06 (2,48)	9,00 (1,34)	9,35 (1,37)
De 12 à < 16 ans	n	12	6	8
	Moyenne (écart-type)	10,79 (3,95)	10,10 (0,51)	9,05 (2,11)

En outre, une étude prospective multicentrique de phase IV (étude 161504) menée en Europe a évalué 42 sujets pédiatriques (âgés de 2 à moins de 18 ans) qui avaient antérieurement reçu un traitement par immunoglobulines. L'innocuité et la tolérabilité de HyQvia ont été démontrées chez les sujets pédiatriques (âgés de 2 à moins de 18 ans) présentant une immunodéficience primaire.

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

Tableau 17 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques portant sur la polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, intervalle posologique, voie d'administration et durée du traitement par HyQvia	Nombre de sujets (n)	Âge médian (Tranche)	Sexe
161403 (ADVANCE-1)	Epoch 1 : étude prospective multicentrique de phase III, à double insu et contrôlée par placebo	IgSC à 10 % : 100 % de la dose d'IgIV administrée avant l'étude, par voie s.c. toutes les 2, 3 ou 4 semaines rHuPH20 administrée par voie s.c. à raison de 80 U/g d'IgG avant les perfusions d'IgSC à 10 %	132	56,0 (19-86)	Masc. : 74 Fém. : 58
	Epoch 2 : étude prospective multicentrique de phase III, ouverte et à double insu	IgIV à 10 %, dose administrée à raison de 2 g/kg de poids corporel pendant 2 à 5 jours consécutifs, suivie de la dose d'IgIV à 10 % administrée avant l'étude, toutes les 3 semaines pendant 6 mois	21 sur 132		

Dans le cadre d'une étude de phase III multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée par placebo, 132 adultes atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique ont été soumis à une évaluation de l'efficacité, de l'innocuité et de la tolérabilité de HyQvia comme traitement d'entretien visant à prévenir les rechutes et permettant l'auto-perfusion d'une dose thérapeutique totale toutes les 2 à 4 semaines. Cette étude a porté sur des sujets (hommes et femmes) âgés d'au moins 18 ans au moment de la sélection et présentant un diagnostic

documenté de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique (confirmée ou probable) conformément aux critères de 2010 de l'*European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society* (EFNS/PNS). Tous les sujets admissibles avaient répondu à un traitement par IgG dans le passé (résolution partielle ou complète des symptômes et déficits neurologiques) et avaient reçu une dose stable d'IgIV dans l'intervalle posologique équivalent à une dose cumulative mensuelle de 400 à 2 400 mg/kg de poids corporel administrée par voie intraveineuse au moins pendant les 12 semaines qui avaient précédé la sélection. Le principal paramètre d'évaluation était la proportion de sujets ayant présenté une rechute de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, définie comme une augmentation d'au moins 1 point par rapport au score initial obtenu avant le traitement administré par voie sous-cutanée pour ce qui est de deux scores ajustés consécutifs sur l'échelle INCAT (de l'anglais *inflammatory neuropathy cause and treatment*) d'invalidité obtenus à moins de sept jours d'intervalle. Au total, 184 sujets ont été recrutés, 138 (75 %) ont été répartis au hasard et 132 (71,7 %) ont reçu soit HyQvia (n = 62), soit le placebo (n = 70). Précisons que 94 (71,2 %) des patients répartis au hasard ont terminé la première phase de l'étude (Epoch 1) sans rechute de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique et 21 sont passés à la deuxième phase (Epoch 2).

La dose équivalente mensuelle moyenne était de 1,1 g/kg. La durée moyenne d'administration de la dose mensuelle de HyQvia était d'environ 2 heures. Les perfusions de HyQvia ont été administrées par 1, 2 ou 3 points d'injection; deux points de perfusion et des aiguilles de 12 ou 14 mm ont été utilisés pour administrer la majorité (85,8 %) d'entre elles.

Résultats de l'étude

L'analyse du principal paramètre d'évaluation, qui s'est appuyée sur des stratégies *a posteriori* pour traiter les événements intercurrents et les valeurs relatives aux résultats manquants à l'aide d'une technique d'imputation multiple, a révélé un taux de rechute de 15,5 % (IC à 95 % : 8,36 à 26,84) dans le groupe HyQvia et de 31,7 % (IC à 95 % : 21,96 à 43,39) dans le groupe placebo. L'écart entre les traitements pour ce qui est de la proportion de sujets ayant présenté une rechute était estimé à -16,2 (IC à 95 % : -29,92 à -1,27) en faveur de HyQvia par rapport au placebo.

14.3 Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité associé au traitement avec HyQvia. La détection de la formation d'anticorps dépend en grande partie de la sensibilité et de la spécificité de la méthode de dosage utilisée.

Déficit immunitaire primaire et déficit immunitaire secondaire

Dans le cadre de l'étude 160603, aucune association temporelle constante n'a pu être démontrée entre les effets indésirables et la présence d'anticorps anti-rHuPH20. Aucune augmentation de la fréquence ou de la gravité des effets indésirables n'a été observée.

L'effet de l'exposition à des anticorps capables de se lier à la hyaluronidase humaine recombinante de HyQvia a été évalué pendant environ 1 000 jours dans le cadre de l'étude 160603 et de l'étude ouverte de prolongation 160902 combinées (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

Dans le cadre de l'étude 161403, des titres d'anticorps liants dirigés contre la rHuPH20 $\geq 1:160$ ont été détectés chez 7 (11,3 %) des 62 sujets recevant HyQvia et chez 1 (1,4 %) des 70 sujets recevant le placebo. La présence d'anticorps liants n'a pas été associée à une fréquence accrue des effets indésirables survenus en cours de traitement (EIST) sur la base des données limitées disponibles. Aucune réaction locale ou générale n'a été associée à la présence d'anticorps anti-rHuPH20. Aucun patient n'a produit d'anticorps neutralisants dirigés contre la rHuPH20.

Au cours de la phase de prolongation ouverte de l'étude 161505, des titres d'anticorps liants dirigés contre la rHuPH20 $\geq 1:160$ ont été détectés chez 14 (17,7 %) des 79 sujets. La présence d'anticorps liants n'a pas été associée à une fréquence accrue des EIST sur la base des données limitées disponibles. Des anticorps neutralisants ont été détectés de manière transitoire chez un sujet; la présence de ces anticorps n'a toutefois été associée à aucun effet indésirable ni à aucune perte de l'effet de la rHuPH20.

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 PATIENT·E·S

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

HyQvia

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

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre HyQvia et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de 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 adultes et les enfants atteints de déficits immunitaires primaires (DIP) et de déficits immunitaires secondaires (DIS).

HyQvia est utilisé chez les adultes atteints de polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique qui ont reçu des traitements d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IgIV) pour stabiliser les symptômes de leur maladie. La polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique se caractérise par une inflammation chronique des nerfs périphériques qui provoque une faiblesse musculaire et/ou un engourdissement, principalement dans les jambes et les bras. Cela serait dû au fait que le système de défense de l'organisme attaque les nerfs périphériques et provoque des lésions et une inflammation au

niveau des nerfs. On pense que les immunoglobulines présentes dans HyQvia devraient aider à empêcher le système immunitaire d'endommager les nerfs.

Comment HyQvia agit-il?

L'hyaluronidase humaine recombinante est une protéine qui facilite la perfusion (administration goutte à goutte) des immunoglobulines sous la peau et qui les aide à atteindre votre sang.

Le contenu du flacon d'immunoglobulines a été préparé à partir du sang de personnes en bonne santé. Les immunoglobulines sont produites par le système immunitaire du corps humain. Elles aident votre corps à lutter contre les infections causées par des bactéries et des virus, ou à maintenir l'équilibre de votre système immunitaire (ce que l'on appelle l'immunomodulation). Le médicament agit de la même façon que les immunoglobulines naturellement présentes dans le sang.

Quels sont les ingrédients de HyQvia?

Ingrédient médicinal : immunoglobulines humaines normales à 10 %

Ingrédients non médicinaux : 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 la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

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 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.

N'utilisez pas HyQvia dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique aux immunoglobulines, à l'hyaluronidase, à l'hyaluronidase recombinante ou à tout autre ingrédient de ce médicament (voir [Quels sont les ingrédients de HyQvia?](#));
- si votre sang contient des anticorps dirigés contre les immunoglobulines A (IgA). Cela peut survenir en cas de déficit en IgA. Étant donné que HyQvia contient des traces d'IgA, vous pourriez présenter une réaction allergique.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser HyQvia, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de 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;
- si vous présentez un déficit en IgA ou si vous êtes porteur d'anticorps dirigés contre les IgA;
- si vous avez déjà eu des réactions allergiques sévères aux anticorps IgG ou à d'autres produits sanguins;
- si vous êtes enceinte, si vous tentez de le devenir ou si vous allaitez;
- si vous avez une tension artérielle élevée.

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 avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines.

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

Les produits suivants 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.
- Effets sur les analyses sanguines : HyQvia contient de nombreux anticorps différents, dont certains peuvent altérer les analyses sanguines (tests sérologiques). Veuillez informer votre médecin de votre traitement par HyQvia avant toute analyse sanguine.

Comment utiliser HyQvia?

- Prenez toujours ce médicament en suivant à la lettre les directives de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin. Voir aussi « Les instructions détaillées sur l'administration du médicament » présentées plus loin.
- **HyQvia doit être administré par une perfusion sous la peau (administration sous-cutanée).** HyQvia ne doit pas être administré par perfusion dans une veine (administration intraveineuse) ni dans un muscle (administration intramusculaire).

- 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 perfusions sous supervision médicale et que vous (et/ou votre aidant) aurez reçu une formation adéquate.
- Vous devrez recevoir une formation pour savoir comment administrer le médicament et utiliser la pompe à perfusion ou le pousse-seringue, pour apprendre à consigner vos perfusions dans un carnet de traitement, et pour savoir comment reconnaître les effets secondaires et ce que vous devez faire s'ils surviennent.
- Vous et votre médecin déciderez si vous pourrez vous administrer HyQvia à la maison. Ne commencez pas à vous administrer HyQvia à la maison tant que vous n'avez pas reçu les instructions complètes.
- Vous prendrez l'hyaluronidase en premier. Assurez-vous de vous administrer la totalité du contenu du flacon d'hyaluronidase, même si vous n'utilisez pas la totalité du flacon d'immunoglobulines. Puis, dans les 10 minutes suivantes, vous prendrez les immunoglobulines au moyen d'une pompe à perfusion. Vous devez suivre attentivement les directives de votre médecin en ce qui concerne la dose, la vitesse de perfusion et le calendrier d'administration de HyQvia afin que votre traitement soit efficace.
- Votre médecin pourrait procéder régulièrement à des analyses sanguines pour mesurer votre taux d'IgG et ajuster votre posologie.

Dose habituelle

Déficit immunitaire primaire et déficit immunitaire secondaire

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. 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 ou trois zones en même temps. Votre médecin peut également ajuster votre dose en fonction de votre réponse au traitement.

Polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique

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. 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 2 à 4 semaines. Lorsque le volume à administrer est élevé, votre médecin pourrait recommander de diviser l'administration du médicament dans deux ou trois zones en même temps. Votre médecin peut également ajuster votre dose en fonction de votre réponse au traitement.

Surdose

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

Dose oubliée

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 prenez 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 susceptibles de se manifester lors de l'utilisation de HyQvia, et qui sont survenus à une fréquence d'au moins 5 %, sont les suivants : mal de tête, fatigue, nausées, fièvre, augmentation de la pression artérielle, augmentation du taux d'enzymes produites par le pancréas, douleurs à l'abdomen, douleur au dos et douleurs aux bras ou aux jambes.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Réaction allergique grave Urticaire, enflure de la bouche ou de la gorge, démangeaisons, difficulté à respirer, respiration sifflante, évanouissement ou étourdissements		✓	✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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 du blanc des yeux		✓	✓
Problème pulmonaire Douleur à la poitrine ou difficulté à respirer, ou coloration bleue des lèvres ou des membres		✓	✓

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

Déclaration des effets secondaires

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

- En visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 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.

Conservez au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C). Vous pouvez retirer le produit du réfrigérateur et le conserver pendant 3 mois à une température allant jusqu'à 25 °C. N'utilisez pas le produit après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte, même si moins de 3 mois se sont écoulés. Ne congelez pas et n'agitez pas le produit.

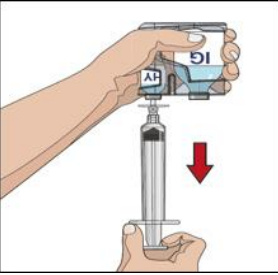
Conservez le flacon dans la boîte d'origine afin de le protéger de la lumière.

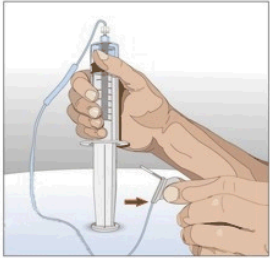
N'utilisez pas ce médicament si les solutions sont troubles ou si elles contiennent des particules ou des dépôts. Une fois les flacons ouverts, jetez les solutions non utilisées.

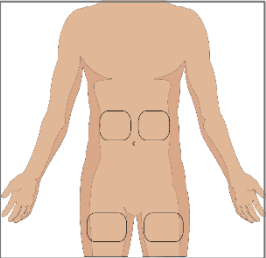
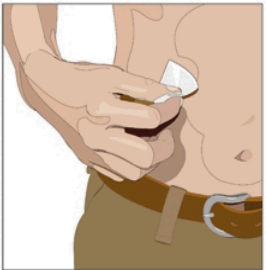
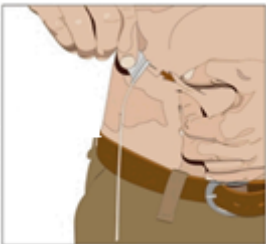
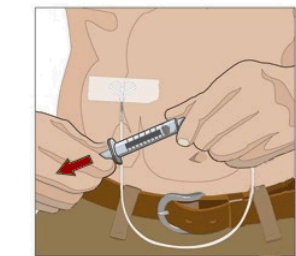
Ne jetez jamais de médicaments dans les renvois d'eau ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures permettent de protéger l'environnement.

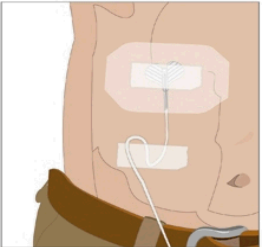
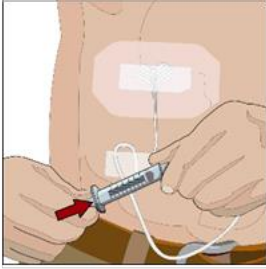
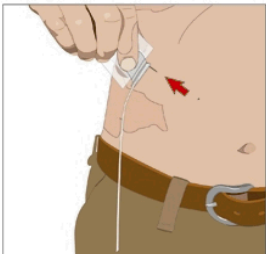
Les instructions détaillées sur l'administration du médicament sont données ci-dessous.

1. Sortez HyQvia de sa boîte : • Laissez les flacons atteindre la température ambiante. Cela peut prendre jusqu'à 60 minutes. N'utilisez pas de dispositifs chauffants, y compris des fours à micro-ondes. • Ne chauffez pas et ne secouez pas HyQvia. • <i>Inspectez chaque flacon avant d'utiliser HyQvia :</i> • Date de péremption : n'utilisez pas le médicament après la date de péremption. • Couleur : • L'hyaluronidase humaine recombinante doit être limpide et incolore. • La solution d'immunoglobulines humaines normales à 10 % peut être limpide et incolore à jaune pâle. • Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient des particules. • Ne pas utiliser le produit si le capuchon est manquant.	
2. Rassemblez tout le matériel : Unité(s) de flacons doubles de HyQvia, matériel de perfusion (système d'aiguille pour perfusion sous-cutanée, contenant pour la solution [sac ou seringue], bandage et ruban adhésif transparents stériles, tubulure de pompe, dispositifs de transfert, seringues, gaze et ruban adhésif), contenant pour objets pointus ou tranchants,	

pompe et carnet de suivi ainsi que d'autres articles au besoin. <i>Préparez la pompe</i> : programmez la pompe à perfusion conformément au débit de perfusion prescrit et aux directives du fabricant.	
3. Préparez une surface propre.	
4. Lavez-vous les mains : 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.	
5. Ouvrez la ou les unités de flacons doubles HyQvia : - 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).	 
6. Préparez le flacon d'hyaluronidase humaine recombinante (HY) : - 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 recombinante contenue dans le flacon portant les lettres « HY » sur l'étiquette. - 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.	
7. Préparez le système d'aiguille pour l'hyaluronidase humaine recombinante (HY) : • 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. <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.	
8. Préparez le flacon d'immunoglobulines humaines normales à 10 % : • Préparez le transfert des immunoglobulines à 10 % du ou des flacons de HyQvia (portant les lettres « IG » sur l'étiquette) en passant une compresse imbibée d'alcool sur le bouchon du ou 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 : • 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.	(a)  (b)  ou

• 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.	
9. Préparez le point de perfusion : • Choisissez un ou plusieurs points de perfusion dans le centre ou le haut de l'abdomen (à une distance d'au moins 10 cm chacun si plusieurs points sont utilisés) ou dans la cuisse. Voir l'image illustrant les zones de perfusion. • Si vous devez perfuser le produit dans deux ou trois points différents, choisissez des zones sur des côtés opposés du corps. • Si vous pesez 40 kg ou plus, la dose administrée à chaque point ne doit pas dépasser 600 mL. • Si vous pesez moins de 40 kg, la dose administrée à chaque point ne doit pas dépasser 300 mL. • Vous avez la possibilité de vous administrer de plus petites quantités si vous ne tolérez pas de tels volumes de perfusion. Parlez-en avec votre médecin. • 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 imbibée d'alcool. Laissez sécher (au moins 30 secondes).	 
10. Insérez l'aiguille : • 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.	
11. Vérifiez que l'aiguille est bien installée avant de commencer la perfusion conformément aux instructions de votre professionnel de la santé.	

12. Fixez bien l'aiguille sur la peau : • 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.	
13. Administrez la perfusion d'hyaluronidase humaine recombinante en premier : • 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.	
14. Administrez les immunoglobulines humaines normales à 10 % : • 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. 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.	
15. Rincez la tubulure de la pompe une fois la perfusion terminée si votre professionnel de la santé vous l'a demandé : 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.	
16. Enlevez le système d'aiguille : • 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. • Jetez le contenant pour objets pointus en suivant les instructions fournies avec le contenant ou communiquez avec votre professionnel de la santé.	
17. Consignez la perfusion :	

- 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.

Pour en savoir plus sur HyQvia :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. 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 téléphonant au 1-800-268-2772.

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

Dernière révision : 13 mars 2025

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