

MENTIONS LEGALES

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HyQvia 100 mg/ml solution pour perfusion par voie sous-cutanée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

HyQvia est un kit à double flacons constitué d'un flacon d'immunoglobuline humaine normale (Ig à 10 %) et d'un flacon de hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20).

Immunoglobuline humaine normale (Ig SC)

Un ml contient :

Immunoglobuline humaine normale 100 mg
(pureté d'au moins 98 % d'IgG)

Chaque flacon de 25 ml contient : 2,5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 50 ml contient : 5 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 100 ml contient : 10 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 200 ml contient : 20 g d'immunoglobuline humaine normale

Chaque flacon de 300 ml contient : 30 g d'immunoglobuline humaine normale

Distribution des sous-classes d'IgG (valeurs approx.) :

IgG₁ ≥ 56,9 %

IgG₂ ≥ 26,6 %

IgG₃ ≥ 3,4 %

IgG₄ ≥ 1,7 %

La teneur maximale en IgA est de 140 microgrammes/ml.

Produit à partir du plasma de donneurs humains.

Excipient(s) à effet notoire :

Hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)

La hyaluronidase humaine recombinante est une glycoprotéine purifiée de 447 acides aminés produite dans des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Sodium (sous forme de chlorure et de phosphate).

La teneur totale en sodium de la hyaluronidase humaine recombinante est de 4,03 mg/ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

L'Ig à 10 % est une solution limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle.

La hyaluronidase humaine recombinante est une solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement substitutif chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) atteints de :

- déficits immunitaires primitifs (DIP) avec production défaillante d'anticorps (voir rubrique 4.4) ;
- hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC), chez qui les antibiotiques prophylactiques n'ont pas fonctionné ou sont contre-indiqués ;
- hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple ;
- hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement substitutif doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des déficits immunitaires.

Posologie

La posologie et le schéma posologique dépendent de l'indication thérapeutique.

Traitement substitutif

Le médicament doit être administré par voie sous-cutanée.

Dans le traitement substitutif, la posologie peut être adaptée à chaque patient en fonction des paramètres pharmacocinétiques et de la réponse clinique. Les schémas posologiques suivants sont donnés à titre indicatif.

Patients naïfs de traitement par immunoglobuline

La dose requise pour atteindre un taux résiduel d'Ig de 6 g/l est de l'ordre de 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel par mois. L'intervalle entre deux administrations nécessaire pour maintenir un taux d'équilibre varie entre 2 et 4 semaines.

Le taux résiduel doit être mesuré et évalué en association avec l'apparition d'infections. Pour réduire la fréquence des infections, il peut être nécessaire d'augmenter les doses afin d'atteindre un taux résiduel plus élevé (> 6 g/l).

A l'initiation du traitement, il est recommandé que les intervalles de traitement qui séparent les premières perfusions soient progressivement allongés en commençant par une dose toutes les semaines jusqu'à atteindre une dose toutes les 3 ou 4 semaines. La dose mensuelle cumulative d'Ig à 10 % doit être divisée en doses par semaine, deux semaines, etc. en fonction des intervalles de traitement prévus pour HyQvia.

Patients précédemment traités par immunoglobuline par voie intraveineuse

Chez les patients qui passent directement de l'administration d'immunoglobuline par voie intraveineuse au traitement par HyQvia ou dont on connaît la dose d'immunoglobuline précédemment administrée par voie intraveineuse, le médicament doit être administré à la même dose et à la même fréquence que leur traitement précédent par immunoglobuline par voie intraveineuse. Si les patients suivaient antérieurement un schéma posologique de 3 semaines, il est possible de porter l'intervalle à 4 semaines en administrant les mêmes équivalents hebdomadaires.

Patients précédemment traités par immunoglobuline par voie sous-cutanée

Chez les patients actuellement traités par immunoglobuline par voie sous-cutanée, la dose initiale d'HyQvia est identique à celle du traitement sous-cutané, mais peut être ajustée pour un intervalle de 3 ou 4 semaines. La première perfusion d'HyQvia doit être administrée une semaine après le dernier traitement par l'immunoglobuline précédente.

Population pédiatrique

La posologie chez l'enfant et l'adolescent (âgé de 0 à 18 ans) n'est pas différente de celle de l'adulte, car la posologie de chaque indication est donnée en fonction du poids corporel et adaptée aux résultats cliniques des pathologies mentionnées ci-dessus. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1 et 5.2.

Mode d'administration

- Ce médicament doit être administré uniquement par voie sous-cutanée, ne pas administrer par voie intraveineuse.
- Inspecter visuellement les deux composants d'HyQvia afin de détecter une décoloration ou d'éventuelles particules avant administration.
- Amener le produit réfrigéré à température ambiante avant utilisation. Ne pas utiliser d'appareil pour réchauffer, dont un four à micro-ondes.
- Ne pas secouer.
- Ce médicament se compose de deux flacons. Ne pas mélanger les composants de ce médicament.

Chaque flacon d'Ig à 10 % est accompagné de la quantité correspondante appropriée de hyaluronidase humaine recombinante, conformément au tableau suivant. Il convient d'administrer l'intégralité du flacon de hyaluronidase humaine recombinante, même si le contenu du flacon d'Ig à 10 % n'est pas entièrement injecté. Les deux composants du médicament doivent être administrés successivement à l'aide de la même aiguille, en commençant par la hyaluronidase humaine recombinante, suivie de l'Ig à 10 %, comme décrit ci-dessous.

Schéma d'administration d'HyQvia		
Hyaluronidase humaine recombinante	Immunoglobuline humaine normale à 10 %	
Volume (ml)	Protéines (grammes)	Volume (ml)
1,25	2,5	25
2,5	5	50
5	10	100
10	20	200
15	30	300

Il est possible que des fuites au site de perfusion se produisent pendant ou après l'administration par voie sous-cutanée d'immunoglobulines, dont HyQvia. Dans ce cas, il faut envisager d'utiliser des aiguilles plus longues et/ou de choisir un autre site de perfusion. Tout changement de taille d'aiguille doit être supervisé par le médecin traitant.

Toute perfusion sous-cutanée d'HyQvia réalisée à domicile doit être instaurée et surveillée par un médecin expérimenté dans l'encadrement des patients traités à domicile. Le patient sera formé aux techniques de perfusion, à l'utilisation d'une pompe à perfusion ou d'un pousse-seringue, à la tenue d'un carnet de traitement, à la reconnaissance d'effets indésirables sévères et aux mesures à prendre en cas d'apparition de ceux-ci.

HyQvia peut servir à administrer une dose thérapeutique complète sur un ou deux sites jusqu'à toute les quatre semaines. Régler la fréquence et le nombre de sites de perfusion en tenant compte du volume, du temps total de perfusion et de la tolérance, de manière à ce que le patient reçoive la même dose équivalente par semaine. Si le patient rate une dose, administrer la dose manquée le plus rapidement possible, puis reprendre le traitement tel que programmé.

Le composant Ig à 10 % doit être perfusé avec une pompe. Le rHuPH20 peut être administré à la main ou perfusé avec une pompe. Pour permettre un débit de perfusion de 300 ml/heure/site de perfusion, utiliser une aiguille de calibre 24. Cependant, des aiguilles de plus petit diamètre peuvent également être utilisées si un débit de perfusion plus lent est acceptable. Pour un flacon de 1,25 ml d'hyaluronidase humaine recombinante, utiliser une aiguille de calibre 18 à 22 pour extraire le contenu du flacon afin d'éviter que le bouchon s'enfonce ; pour tous les flacons d'autres tailles, un dispositif avec ou sans aiguille peut servir à extraire le contenu du flacon.

Les sites recommandés pour la perfusion du médicament sont la partie supérieure et moyenne de l'abdomen et la cuisse. En cas d'utilisation de deux sites, ils doivent se trouver sur des côtés controlatéraux du corps. Éviter d'injecter au niveau des saillies osseuses ou zones cicatrisées. Le médicament ne doit pas être perfusé dans ou à proximité d'une zone infectée ou enflammée en raison du risque de propagation d'une infection localisée.

Il est recommandé d'administrer la hyaluronidase humaine recombinante à un débit de perfusion constant et de ne pas augmenter le débit de perfusion de l'Ig à 10 % au-delà du débit recommandé, en particulier lorsque le patient vient de commencer le traitement par HyQvia.

Dans un premier temps, la dose complète de solution de hyaluronidase humaine recombinante doit être perfusée à un débit de 1 à 2 ml/minute par site de perfusion ou au débit toléré. Infuser la dose complète par site d'Ig à 10 % avec la même aiguille sous-cutanée dans les 10 minutes suivant la perfusion de hyaluronidase humaine recombinante.

Les débits de perfusion suivants sont recommandés pour l'Ig à 10 % par site de perfusion :

Intervalle/minutes	Patients < 40 kg		Patients ≥ 40 kg	
	Deux premières perfusions (ml/heure/site de perfusion)	2-3 perfusions suivantes (ml/heure/site de perfusion)	Deux premières perfusions (ml/heure/site de perfusion)	2-3 perfusions suivantes (ml/heure/site 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

Si le patient supporte les premières perfusions à la dose totale par site et à la vitesse maximale, une augmentation de la vitesse d'administration pour les perfusions suivantes peut être envisagée à la discrétion du médecin et du patient.

Pour plus d'instructions sur l'administration du médicament, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

HyQvia ne doit pas être administré par voie intraveineuse ni intramusculaire.

Hypersensibilité à la/aux substance(s) active(s) (IgG) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (voir rubrique 4.4).

Hypersensibilité aux immunoglobulines humaines, en particulier dans de très rares cas de déficit en IgA où le patient produit des anticorps anti-IgA.

Hypersensibilité systémique connue à la hyaluronidase ou à la hyaluronidase humaine recombinante.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si HyQvia est accidentellement administré dans un vaisseau sanguin, les patients pourraient développer un choc.

Il convient de respecter le débit de perfusion recommandé indiqué à la rubrique 4.2. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de la perfusion, en particulier à l'initiation du traitement.

Certains effets indésirables peuvent survenir plus fréquemment chez les patients recevant pour la première fois une immunoglobuline humaine normale ou, dans de rares cas, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou lorsqu'un long intervalle s'est écoulé depuis la perfusion précédente.

Les complications peuvent souvent être évitées :

- En commençant par administrer le produit lentement par perfusion (voir rubrique 4.2).
- En s'assurant que les patients sont étroitement suivis pendant toute la durée de la perfusion afin de détecter d'éventuels signes d'intolérance. En particulier, lors de la première administration d'une immunoglobuline humaine normale, lors d'un changement d'immunoglobuline humaine normale ou en cas d'interruption prolongée du traitement, le patient doit être maintenu sous surveillance pendant toute la durée de la première perfusion et pendant l'heure qui suit la fin de l'injection, afin de détecter les effets indésirables éventuels.

Tous les autres patients devront être maintenus en observation pendant au moins 20 minutes après la fin de la perfusion.

- Lorsque le traitement est administré à domicile, une autre personne responsable doit être à disposition pour traiter les éventuels effets indésirables ou demander de l'aide en cas d'effet indésirable grave. Les patients suivant un traitement à domicile et/ou leur accompagnant doivent également être formés à détecter les premiers signes des réactions d'hypersensibilité.

En cas d'effet indésirable, le débit d'administration doit être réduit ou la perfusion interrompue. Le traitement requis dépend de la nature et de la sévérité de l'effet indésirable. En cas de choc, la perfusion doit être immédiatement interrompue et le patient doit être traité pour choc.

Aucune modification chronique de la peau n'a été observée lors des études cliniques. Il convient de rappeler aux patients de rapporter tout cas d'inflammation chronique, de nodule ou d'inflammation apparaissant sur le site de perfusion et persistant plus de quelques jours.

Hypersensibilité à l'Ig à 10 %

Les véritables réactions d'hypersensibilité sont rares. Elles peuvent survenir en particulier chez les patients avec présence d'anticorps anti-IgA qui doivent être traités avec une prudence particulière. Les patients avec présence d'anticorps anti-IgA, pour lesquels le traitement avec des médicaments IgG par voie sous-cutanée reste la seule option, doivent être traités avec HyQvia uniquement sous surveillance médicale étroite.

Dans de rares cas, l'immunoglobuline humaine normale peut provoquer une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez les patients ayant présenté une bonne tolérance à de précédentes administrations d'immunoglobuline humaine normale.

- Si le patient est à haut risque de réaction allergique, le médicament doit être administré uniquement lorsque les traitements d'urgence de réactions mettant en jeu le pronostic vital sont à disposition.
- Les patients doivent être informés des signes précoces d'hypersensibilité/anaphylaxie (éruptions urticariennes, prurit, urticaire généralisée, oppression thoracique, sibilances et hypotension).
- En fonction de la sévérité de la réaction associée et des pratiques médicales, une prémédication peut prévenir ce type de réaction.
- S'il existe une réaction connue d'anaphylaxie ou d'hypersensibilité sévère à l'immunoglobuline humaine, cela doit être noté dans le dossier du patient.

Hypersensibilité à la hyaluronidase humaine recombinante

Toute suspicion de réaction de type allergique ou anaphylactique consécutive à l'administration de hyaluronidase humaine recombinante nécessite l'arrêt immédiat de la perfusion et l'administration d'un traitement médical standard, si nécessaire.

Immunogénicité de la hyaluronidase humaine recombinante

Lors d'études cliniques, le développement d'anticorps non neutralisants contre la hyaluronidase humaine recombinante a été rapporté chez des patients recevant de l'HyQvia. Il existe un risque que ces anticorps réagissent de manière croisée avec le PH20 endogène, connu pour se développer dans les testicules mâles adultes, l'épididyme et le sperme. Nous ignorons si ces anticorps peuvent avoir une signification clinique chez l'homme.

Thrombo-embolie

Des événements thromboemboliques artériels et veineux, tels qu'un infarctus du myocarde, un ictus, une thrombose veineuse profonde et une embolie pulmonaire, ont été associés à l'utilisation d'immunoglobulines. Les patients doivent être suffisamment hydratés avant l'utilisation d'immunoglobulines. Il convient d'être particulièrement prudent avec les patients présentant des facteurs de risque pré-existants d'événements thromboemboliques (tels qu'un âge avancé, de l'hypertension, du diabète ou des antécédents de maladie vasculaire ou d'épisodes thrombotiques, des patients atteints de troubles thrombophiliques acquis ou congénitaux, des patients en immobilisation prolongée, des patients sévèrement hypovolémiques, des patients souffrant de maladies augmentant la viscosité du sang). Il convient de surveiller les signes et symptômes de thrombose et d'évaluer la viscosité du sang des patients présentant un risque d'hyperviscosité.

Les patients doivent être informés des premiers symptômes d'événements thromboemboliques, notamment la difficulté respiratoire, la douleur et le gonflement d'un membre, les troubles neurologiques focaux et la douleur thoracique, et ils doivent être avertis de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Anémie hémolytique

Les produits à base d'immunoglobuline contiennent des anticorps anti-érythrocytaires (par exemple, A, B, D) susceptibles d'agir comme des hémolysines. Ces anticorps se lient aux épitopes des globules rouges (qui peuvent être détectés comme une réaction positive au test direct à l'antiglobuline [TDA (test de Coombs)]) et, dans de rares cas, peuvent provoquer une hémolyse. Les patients traités par immunoglobuline doivent donc être suivis afin de détecter tout signe et symptôme clinique d'hémolyse.

Insuffisance rénale aiguë

Des cas de réactions indésirables rénales aiguës ont été rapportés chez des patients traités par immunoglobuline par voie intraveineuse, particulièrement avec des produits contenant du saccharose (HyQvia ne contient pas de saccharose).

Syndrome de méningite aseptique (SMA)

Le syndrome de méningite aseptique a été rapporté en association à l'administration d'immunoglobuline par voie intraveineuse et sous-cutanée ; les symptômes se déclarent généralement plusieurs heures à 2 jours après le traitement par immunoglobuline. Les patients doivent être informés des premiers symptômes, à savoir fortes céphalées, raideur de la nuque, endormissement, fièvre, photophobie, nausées et vomissements. L'interruption du traitement par immunoglobuline peut résulter en une rémission sans séquelles du syndrome de méningite aseptique après plusieurs jours. Les analyses du liquide céphalo-rachidien montrent fréquemment une pléocytose pouvant atteindre plusieurs milliers de cellules par mm³, majoritairement de la lignée granulocytaire, ainsi que des taux de protéines élevés, atteignant jusqu'à plusieurs centaines de mg/dl.

Le SMA peut être plus fréquent en association avec un traitement à base de fortes doses (2 g/kg) d'immunoglobuline par voie intraveineuse. Les données post-commercialisation n'ont pas montré de

corrélation claire entre le SMA et les hautes doses. Des incidences plus élevées de SMA ont été constatées chez les femmes.

Informations importantes concernant certains composants d'HyQvia

Ce médicament ne contient pas de sucres.

L'Ig à 10 % contient des traces de sodium. La hyaluronidase humaine recombinante contient 4,03 mg de sodium par ml, avec une dose quotidienne maximum d'environ 120 mg. Cela doit être pris en considération chez les patients suivant un régime pauvre en sodium.

Interférence avec les tests sérologiques

Après une perfusion d'immunoglobulines, l'augmentation transitoire de la concentration des divers anticorps transférés passivement dans le sang des patients peut être responsable de résultats faussement positifs lors de dosages sérologiques. La transmission passive d'anticorps contre les antigènes de surface érythrocytaires, (par ex. A, B, D) peut interférer avec certains tests sérologiques portant sur les anticorps anti-érythrocytaires tels que le test direct à l'antiglobuline (TDA, test direct de Coombs).

Les perfusions de produits à base d'immunoglobuline peuvent engendrer des résultats faussement positifs dans des tests qui dépendent de la détection de bêta-D-glucanes pour diagnostiquer des infections fongiques. Ces données peuvent persister pendant les semaines qui suivent la perfusion du produit.

Agents transmissibles

L'immunoglobuline humaine normale et la sérum-albumine humaine (agent stabilisant de la hyaluronidase humaine recombinante) sont produites à partir de plasma humain. Les mesures habituelles de prévention du risque de transmission d'agents infectieux par les médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comprennent la sélection des donneurs, la recherche des marqueurs spécifiques d'infection sur chaque don et sur les mélanges de plasma, ainsi que la mise en œuvre dans le procédé de fabrication d'étapes efficaces pour l'inactivation/élimination virale. En dépit de cela, la transmission d'agents infectieux par l'administration de médicaments préparés à base de sang ou de plasma humain ne peut être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou autres types d'agents infectieux.

Les mesures prises sont considérées comme 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), et pour les virus non enveloppés de l'hépatite A (VHA) et du parvovirus B19.

L'expérience clinique est rassurante, ne rapportant pas de transmission du virus de l'hépatite A ni du parvovirus B19 par les immunoglobulines, les anticorps présents contribuant probablement à la sécurité du produit.

Il est fortement recommandé, à chaque administration de HyQvia à un patient, d'enregistrer le nom et le numéro de lot du médicament afin de maintenir un lien entre le patient et le lot de médicament.

Population pédiatrique

La liste des mises en garde et précautions s'applique aux adultes et aux enfants.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Vaccins à virus vivant atténué

L'administration d'immunoglobuline peut entraver, pendant une période comprise entre 6 semaines et 3 mois, l'efficacité des vaccins à virus vivant atténué tels que la rougeole, la rubéole, les oreillons et la varicelle. Après administration de ce médicament, un intervalle de 3 mois doit s'écouler avant une vaccination avec des vaccins constitués de virus vivants atténués. Dans le cas de la rougeole, cette altération de l'efficacité peut persister pendant 1 an. Par conséquent, pour les patients vaccinés contre la rougeole, un contrôle des anticorps protecteurs post-vaccinaux doit être effectué.

Population pédiatrique

La liste des interactions s'applique aux adultes et aux enfants.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La sécurité de ce médicament chez les femmes enceintes n'a pas été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées ; HyQvia doit donc être prescrit avec vigilance aux femmes enceintes et à celles qui allaitent. Il a été démontré que les produits à base d'immunoglobuline pénètrent dans le placenta, et ceci de façon plus importante pendant le troisième trimestre. L'expérience clinique avec les immunoglobulines suggère qu'aucun effet néfaste n'est attendu sur le déroulement de la grossesse, sur le fœtus ni sur le nouveau-né.

Des études visant à évaluer la toxicologie de la hyaluronidase recombinante concernant le développement et la reproduction ont été menées sur des souris et des lapins. Aucun effet indésirable sur la grossesse ni sur le développement du fœtus n'a été associé aux anticorps anti-rHuPH20. Dans ces études, les anticorps anti-rHuPH20 maternels ont été transférés in utero aux progénitures. Les effets des anticorps de la hyaluronidase humaine recombinante contenue dans HyQvia sur le développement de l'embryon et du fœtus chez les humains sont pour le moment inconnus (voir rubrique 5.3).

Si une patiente tombe enceinte, son médecin traitant doit l'encourager à participer au registre des grossesses.

Allaitement

Les immunoglobulines sont excrétées dans le lait et peuvent contribuer à protéger le nouveau-né des agents pathogènes qui peuvent pénétrer dans les muqueuses.

Fertilité

Actuellement, il n'existe aucune donnée clinique sur la sécurité d'emploi de HyQvia concernant la fertilité. L'expérience clinique concernant les immunoglobulines suggère qu'aucun effet délétère sur la fertilité n'est attendu avec l'Ig à 10%. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects de la hyaluronidase humaine recombinante sur la reproduction aux doses utilisées pour faciliter l'administration de l'Ig à 10 % (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines peut être affectée par certaines réactions indésirables associées à HyQvia. Les patients qui présentent des effets indésirables pendant le traitement doivent attendre leur disparition avant de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec HyQvia étaient les réactions locales. Les effets indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés étaient la céphalée, la fatigue et la fièvre. La plupart de ces réactions étaient d'intensité légère à modérée.

Immunoglobuline humaine normale

Des effets indésirables de type frissons, céphalée, sensation vertigineuse, fièvre, vomissements, réactions allergiques, nausées, arthralgie, chute de la pression artérielle et lombalgie modérée peuvent survenir occasionnellement.

Dans de rares cas, les immunoglobulines humaines normales peuvent provoquer une chute brutale de la pression artérielle et, dans des cas isolés, un choc anaphylactique, même si le patient n'a pas présenté de réaction d'hypersensibilité lors d'administrations antérieures.

Parmi les réactions locales observées aux sites de perfusion figurent : gonflement, endolorissement, rougeur, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons, ecchymoses et rash.

Des cas de méningite aseptique transitoire, de réactions hémolytiques transitoires, d'élévation de la créatininémie et/ou d'insuffisance rénale aiguë ont été observés avec de l'immunoglobuline humaine normale, voir rubrique 4.4.

Des réactions thromboemboliques telles qu'infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde ont été observées dans de rares cas lors de l'administration par voie IV et SC de produits à base d'immunoglobuline.

Hyaluronidase humaine recombinante

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés après la mise sur le marché de la hyaluronidase humaine recombinante dans des formulations semblables administrées par voie sous-cutanée pour la dispersion et l'absorption de médicaments par voie sous-cutanée ont été de légères réactions locales telles qu'un érythème et une douleur au site de perfusion. Des cas d'œdème ont été rapportés, généralement en association avec l'administration de grands volumes par voie sous-cutanée.

Anticorps contre la hyaluronidase humaine recombinante

Au total, 13 des 83 sujets qui ont participé à l'étude pivot ont développé un anticorps dirigé contre la hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20) au moins une fois au cours de l'étude clinique. Ces anticorps n'étaient pas capables de neutraliser la hyaluronidase humaine recombinante. Aucune association temporelle n'a pu être démontrée entre les effets indésirables et la présence d'anticorps anti-rHuPH20. Aucune augmentation de l'incidence ou de la sévérité des effets indésirables n'a été observée chez les patients ayant développé des anticorps à la hyaluronidase humaine recombinante.

Liste des effets indésirables

La sécurité d'HyQvia a été évaluée dans le cadre de 4 études cliniques (160602, 160603, 160902 et 161101) chez 124 patients uniques atteints de DIP qui ont reçu au total 3 202 perfusions.

Le tableau ci-dessous est présenté par classe de systèmes d'organes MedDRA (CSO et terme préféré).

Les fréquences par perfusion ont été évaluées selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence des effets indésirables avec HyQvia				
Classe de systèmes d'organes, MedDRA (CSO)	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
Affections gastro-intestinales		Vomissement, nausées, douleur abdominale (y compris douleur haute et dans la partie basse de l'abdomen et sensibilité au toucher), diarrhée	Distension abdominale	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions locales (totales) ^a : douleur au site de perfusion (y compris gêne, sensibilité au toucher, douleur inguinale)	Réactions locales (totales) : érythème au site de perfusion, gonflement au point de perfusion (y compris gonflement et œdème locaux), prurit au site de perfusion (y compris prurit vulvovaginal) Fièvre, états	Réactions locales (totales) : décoloration au site de perfusion, contusion au site de perfusion (y compris hématome, hémorragie), masse au site de perfusion (y compris nodule), chaleur au point de perfusion, induration au point de perfusion, œdème de gravitation/gonflement génital ^b (y compris œdème génital, tuméfaction du scrotum, gonflement vulvovaginal)	Sensation de brûlure

Fréquence des effets indésirables avec HyOvia				
Classe de systèmes d'organes, MedDRA (CSO)	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Rare (≥1/10 000, <1/1 000)
		asthéniques (y compris asthénie, fatigue, léthargie, malaise)	Œdème (y compris gonflement périphérique), frissons, hyperhidrose	
Investigations			Test direct de Coombs positif	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgie, douleur musculo-squelettique du thorax	Arthralgie, douleur dans le dos, douleur aux extrémités	
Affections du système nerveux		Céphalée	Migraine, sensation vertigineuse	Paresthésie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Érythème, rash (y compris érythémateux, papuleux et maculopapulaire), prurit, urticaire	
Affections vasculaires			Hypertension, pression artérielle augmentée	
Affections du rein et des voies urinaires				Hémosidérinurie

^a Les effets indésirables suivants ne sont pas repris dans le tableau, mais ont également été pris en compte dans la fréquence des réactions locales : sensation de chaleur, paresthésie au site de perfusion.

^b Un œdème de gravitation/gonflement génital a été observé suite à une administration dans le quadrant abdominal inférieur.

Outre les effets indésirables constatés lors des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés au cours de l'utilisation post-marketing (la fréquence de ces effets est indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)) :

Infections et infestations : méningite aseptique

Affections du système immunitaire : hypersensibilité

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : syndrome grippal, fuite au site de perfusion

Outre les effets indésirables repris ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été rapportés pour les produits à base d'immunoglobuline administrés par voie sous-cutanée :

choc anaphylactique, réaction anaphylactique/anaphylactoïde, tremblement, tachycardie, hypotension, bouffée congestive, pâleur, froideur des extrémités, dyspnée, paresthésie orale, gonflement du visage, dermatite allergique, raideur musculo-squelettique, urticaire au point d'injection, rash au point d'injection, alanine aminotransférase augmentée.

Description de certains effets indésirables

Les réactions locales observées pendant l'étude clinique pivot incluent un léger gonflement du site de perfusion, (constaté avec la plupart des perfusions) en raison des grands volumes de produit perfusés, mais elles n'ont généralement été considérées comme des effets indésirables que si elles occasionnaient une gêne. Seuls deux cas d'effets indésirables locaux de douleur et gonflement au point de perfusion ont été sévères. Deux cas d'œdème génital transitoire, dont un considéré comme sévère, ont été rapportés suite à la diffusion du médicament depuis le site de perfusion dans l'abdomen. Les modifications cutanées observées se sont toutes résolues au cours de l'étude clinique.

Population pédiatrique

Les résultats des études cliniques ont indiqué des profils de sécurité similaires dans la population pédiatrique et adulte, notamment en termes de nature, de fréquence, de sévérité et de réversibilité des effets indésirables.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

4.9 Surdosage

Les conséquences d'un surdosage sont inconnues.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique (immunoglobuline humaine normale) : sérums immuns et immunoglobulines : immunoglobulines, humaines normales, code ATC : J06BA

Mécanisme d'action

L'Ig à 10 % est responsable de l'effet thérapeutique de ce médicament. La hyaluronidase humaine recombinante facilite quant à elle la dispersion et l'absorption de l'Ig à 10%.

L'immunoglobuline humaine normale contient essentiellement des immunoglobulines de type G (IgG), qui représentent un large spectre d'anticorps opsonisants et neutralisants contre les agents infectieux.

L'immunoglobuline humaine normale contient les anticorps IgG présents dans la population normale. En général, elle est préparée à partir de pools de plasma humain provenant d'un minimum de 1000 dons. La répartition des sous-classes d'IgG est proportionnelle à celle du plasma humain natif. Des doses appropriées d'immunoglobuline humaine normale sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux d'IgG anormalement bas.

La hyaluronidase humaine recombinante est une forme recombinante et soluble de la hyaluronidase humaine qui augmente la perméabilité du tissu sous-cutané par une dépolymérisation temporaire de l'acide hyaluronique. L'acide hyaluronique est un polysaccharide présent dans la matrice intercellulaire du tissu conjonctif. Il est dépolymérisé par l'enzyme hyaluronidase naturelle. Contrairement aux composants structurels stables de la matrice interstitielle, l'acide hyaluronique se renouvelle très rapidement et sa demi-vie est d'environ 0,5 jour. La hyaluronidase humaine recombinante de HyQvia agit localement. Les effets de la hyaluronidase sont réversibles et la perméabilité du tissu sous-cutané est restaurée dans les 24 à 48 heures.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'HyQvia ont été évaluées lors d'une étude de phase 3 (160603) menée sur 83 patients atteints de DIP. Ces patients ont été traités par HyQvia à intervalles de 3 ou 4 semaines pendant 12 mois au total (après une brève période de titration). La dose d'HyQvia était basée sur le traitement précédent par Ig à 10 % par voie intraveineuse (320 à 1 000 mg/kg de poids corporel/4 semaines) et adaptée à chaque patient afin d'assurer un taux d'IgG adéquat pendant toute l'étude. Les résultats de l'étude ont démontré un taux d'infections bactériennes graves aiguës validé de 0,025 par an pendant le traitement par HyQvia (limite supérieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 99 % : 0,046). Le taux d'infection global était moins élevé pendant le traitement par HyQvia que pendant les trois mois d'administration par voie intraveineuse d'Ig à 10 % : l'estimation ponctuelle du taux annualisé de l'ensemble des infections était 2,97 (IC à 95 % : 2,51 à 3,47) pour HyQvia et 4,51 (IC à 95 % : 3,50 à 5,69) pour l'Ig à 10 % en intraveineuse.

La quasi-totalité des sujets ont pu atteindre le même intervalle de dose avec HyQvia qu'avec l'administration par voie intraveineuse. Soixante-dix-huit (78) sujets sur 83 (94 %) ont atteint la même dose avec un intervalle de traitement de 3 ou 4 semaines, tandis qu'un sujet est passé de 4 à 3 semaines, un autre de 4 à 2 semaines et un autre de 3 à 2 semaines (2 sujets ont quitté l'étude pendant la période de titration).

Le nombre médian de sites de perfusion par mois avec HyQvia était de 1,09, un nombre légèrement inférieur à celui de l'Ig à 10 % par voie intraveineuse dans cette étude (1,34) et nettement inférieur à celui de l'étude de l'administration sous-cutanée de l'Ig à 10 % (21,43).

66 patients qui ont terminé l'étude pivot de phase 3 ont participé à une étude d'extension (160902) portant sur l'évaluation de la sécurité, de la tolérance et de l'efficacité à long terme d'HyQvia en cas de PID. L'exposition combinée totale des patients atteints de DIP dans les deux études était de 187,69 patients-années ; l'exposition la plus longue chez les adultes était de 3,8 ans et chez les patients pédiatriques de 3,3 ans.

Population pédiatrique

HyQvia a été évalué chez 24 patients pédiatriques, dont 13 patients âgés de 4 à < 12 ans et 11 âgés de 12 à < 18 ans, qui ont été traités pendant maximum 3,3 ans ; l'expérience de sécurité globale était équivalente à 48,66 patients-années (comme décrit à la rubrique Efficacité et sécurité clinique). Aucune différence notable n'a été observée en termes d'effets pharmacodynamiques ni d'efficacité et de sécurité d'HyQvia entre les patients pédiatriques et adultes. Voir rubriques 4.2 et 4.8.

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec HyQvia dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'immunodéficience primaire en tant que modèle de traitement substitutif (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après l'administration sous-cutanée d'HyQvia, les taux sériques d'IgG maximum sont atteints dans la circulation du sujet après environ 3 à 5 jours.

Les résultats des essais cliniques évaluant HyQvia démontrent que les taux sériques résiduels d'IgG peuvent être maintenus à l'aide de schémas posologiques de 320 à 1 000 mg/kg/4 semaines administrés à intervalles de 3 ou 4 semaines.

Le profil pharmacocinétique d'HyQvia a été évalué lors d'une étude clinique chez des patients atteints de DIP et âgés de 12 ans ou plus. Les résultats pharmacocinétiques sont présentés dans le tableau suivant et comparés aux données relatives à l'administration d'Ig à 10 % par voie intraveineuse provenant de la même étude.

L'IgG et les complexes d'IgG sont métabolisés dans les cellules du système réticulo-endothélial.

Paramètres pharmacocinétiques d'HyQvia comparés à l'Ig à 10 % par voie intraveineuse		
Paramètre	HyQvia Médiane (IC à 95 %) N=60	IgIV à 10 % Médiane (IC à 95 %) N=68
C _{max} [g/l]	15,5 (14,5 ; 17,1)	21,9 (20,7 ; 23,9)
C _{min} [g/l]	10,4 (9,4 à 11,2)	10,1 (9,5 à 10,9)
AUC par semaine [g*jours/l]	90,52 (83,8 à 98,4)	93,9 (89,1 à 102,1)
T _{max} [jours]	5,0 (3,3 à 5,1)	0,1 (0,1 à 0,1)
Clairance ou clairance apparente [ml/kg/jour]	1,6 (1,4 à 1,79)	1,4 (1,2 à 1,4)
Demi-vie terminale [jours]	45,3 (41,0 à 60,2)	35,7 (32,4 à 40,4)

Population pédiatrique

Dans l'étude clinique portant sur HyQvia, aucune différence n'a été observée dans le taux résiduel plasmatique d'IgG entre les patients adultes et pédiatriques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les immunoglobulines sont des composants normaux du corps humain.

La sécurité de l'Ig à 10 % a été démontrée dans plusieurs études non cliniques. Les données non cliniques ne révèlent pas de risque particulier pour l'homme selon les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicité. Les études de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction chez l'animal sont irréalisables en raison de l'induction du développement d'anticorps aux protéines hétérologues, à l'origine d'interférences.

Aucune étude à long terme sur l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène ou mutagène de la hyaluronidase humaine recombinante n'a été réalisée. Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé chez la souris, le lapin ni le singe cynomolgus exposés à des anticorps qui se lient à la hyaluronidase humaine recombinante et à la hyaluronidase spécifique à l'espèce. Une infertilité réversible a été observée chez des cochons d'Inde mâles et femelles immunisés afin de produire des anticorps à la hyaluronidase. Néanmoins, les anticorps à la hyaluronidase n'ont pas influencé les fonctions de reproduction après immunisation de la souris, le lapin, le mouton ou le singe cynomolgus. Les effets des anticorps qui se lient à la hyaluronidase humaine recombinante sur la fécondité de l'homme ou de la femme sont inconnus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Flacon d'immunoglobuline humaine normale (Ig à 10 %)

Glycine

Eau pour préparations injectables

Flacon de hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)

Chlorure de sodium

Phosphate de sodium dibasique

Albumine humaine

Acide éthylène-diamine-tétracétique (EDTA) disodique

Chlorure de calcium

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon d'immunoglobuline humaine normale (Ig à 10 %)

25, 50, 100, 200 ou 300 ml de solution dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc bromobutyl).

Flacon de hyaluronidase humaine recombinante (rHuPH20)

1,25 ; 2,5 ; 5 ; 10 ou 15 ml de solution dans un flacon (verre de type I) muni d'un bouchon (caoutchouc chlorobutyl).

Présentation :

Kit comprenant un flacon d'Ig à 10 % et un flacon de hyaluronidase humaine recombinante.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le produit doit être amené à température ambiante avant utilisation. Ne pas utiliser d'appareil pour réchauffer, dont un four à micro-ondes.

L'Ig à 10 % est une solution limpide ou légèrement opalescente et incolore ou jaune pâle.

La hyaluronidase humaine recombinante est une solution limpide et incolore.

Les flacons doivent être inspectés visuellement afin de détecter d'éventuelles particules ou décolorations avant l'administration.

Les solutions troubles ou contenant des dépôts ne doivent pas être utilisées.

Ne pas agiter.

Ne pas mélanger les composants de HyQvia avant l'administration.

Ne pas utiliser de dispositif d'accès à événement pour aspirer la hyaluronidase humaine recombinante des flacons.

Utiliser une technique aseptique lors de la préparation et de l'administration de HyQvia.

Au cas où plusieurs flacons du médicament Ig à 10 % ou de hyaluronidase humaine recombinante sont nécessaires pour obtenir la dose requise pour la perfusion, l'Ig à 10% et/ou la hyaluronidase humaine recombinante doivent être préparées séparément dans des poches à perfusion distinctes avant administration. Les flacons partiellement utilisés doivent être jetés.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Baxalta Innovations GmbH
Industriestrasse 67
A-1221 Vienne, AUTRICHE

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/13/840/001 – CIP 34009 550 042 1 9 : 1 flacon en verre de 25 ml + 1 flacon en verre de 1,25 ml
EU/1/13/840/002 – CIP 34009 550 042 2 6 : 1 flacon en verre de 50 ml + 1 flacon en verre de 2,5 ml
EU/1/13/840/003 – CIP 34009 550 042 3 3 : 1 flacon en verre de 100 ml + 1 flacon en verre de 5 ml
EU/1/13/840/004 – CIP 34009 550 042 4 0 : 1 flacon en verre de 200 ml + 1 flacon en verre de 10 ml
EU/1/13/840/005 – CIP 34009 550 042 5 7 : 1 flacon en verre de 300 ml + 1 flacon en verre de 15 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 16 Mai 2013

Date de dernier renouvellement : 8 Janvier 2018

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

26 juillet 2018

Conditions de prescription et de délivrance

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

La prescription par un médecin exerçant dans un établissement de transfusion sanguine autorisé à dispenser des médicaments aux malades qui y sont traités est également autorisée.

Agréé aux collectivités, inscrit sur la liste des médicaments rétrocédables et sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières chez l'adulte.

Indications prises en charge en sus des prestations d'hospitalisation :

- Traitement de substitution des DIP avec production défailante d'anticorps ;
- Traitement de substitution :
 - o Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, chez qui la prophylaxie antibiotique a échoué ou est contre-indiquée,
 - o Hypogammaglobulinémie et infections bactériennes récurrentes chez des patients atteints de myélome multiple,
 - o Hypogammaglobulinémie chez des patients avant ou après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogènes chez l'adulte (≥ 18 ans).

Non agréé aux collectivités chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 0 à 18 ans).

Prix de cession (HT) / Tarif de Responsabilité (HT) :

HyQvia 25 ml/1,25 ml : 112,500 €

HyQvia 50 ml/2,5 ml : 225,000 €.

HyQvia 100 ml/5 ml : 450,000 €.

HyQvia 200 ml/10 ml : 900,000 €.

HyQvia 300 ml/15 ml : 1350,000 €.

Exploitant

SHIRE France
112 avenue Kléber
75116 Paris, FRANCE

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale.

Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous

présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet : www.shire.fr.

Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE France. Ces données seront utilisées par SHIRE France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en œuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, SHIRE mettant alors en œuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE France en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique.

HyQvia – ML260718 – EXA/FR//1111