

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

**Hizentra®**

Immunoglobuline sous-cutanée (humaine)

Solution injectable à 20 % (200 mg/mL)

Pharmacopée

Agent d'immunisation passive

CSL Behring Canada, Inc.  
55 Metcalfe Street, Suite 1460  
Ottawa, Ontario  
K1P 6L5  
<https://www.cslbehring.ca>

Date d'approbation initiale :  
2011, JUIL, 13  
Date de révision :  
2023, FÉVR, 14

Numéro de contrôle de la présentation : 265805

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions and 13 Information Pharmaceutiques	07/2022
6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage Renseignement sur le médicament pour le patient	02/2023

## TABLEAU DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants (<18 ans) .....	4
1.2 Personnes âgées (>65 ans) .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.3 Reconstitution .....	7
4.4 Administration .....	7
<b>Nettoyer la surface .....</b>	<b>8</b>
<b>Préparer Hizentra en vue de l'administration.....</b>	<b>10</b>
<b>5.2 Transférer Hizentra du ou des flacon(s) à la seringue .....</b>	<b>11</b>
4.5 Dose oubliée .....	15
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>15</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>15</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>17</b>
7.1 Populations particulières .....	20
7.1.1 Femmes enceintes .....	20

7.1.2	Allaitement .....	21
7.1.3	Enfants (<18 ans).....	21
7.1.4	Personnes âgées (>65 ans) .....	22
<b>8</b>	<b>EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>23</b>
8.1	Aperçu des effets indésirables .....	23
8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques.....	23
8.3	Sans objet. Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques .....	33
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	33
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché .....	33
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>35</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	35
9.3	Interactions médicament-comportement .....	35
9.4	Interactions médicament-médicament .....	35
9.5	Interactions médicament-aliment .....	35
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	35
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	35
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>36</b>
10.1	Mode d'action .....	36
10.2	Pharmacodynamie .....	36
10.3	Pharmacocinétique .....	37
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>39</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>40</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>41</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>41</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>45</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	45
14.2	Résultats de l'étude .....	49
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>53</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>53</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>		<b>58</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

Hizentra, Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) (IgSC), est indiqué pour :

- le traitement d'un déficit immunitaire primaire (DIP) et d'un déficit immunitaire secondaire (DIS) chez les patients qui requièrent un traitement de substitution des immunoglobulines.
- le traitement des patients atteints de polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC) comme traitement d'entretien pour prévenir la rechute de l'atteinte neuromusculaire et de l'incapacité.

#### **1.1 Enfants (<18 ans)**

- Veuillez consulter la sous-rubrique Populations particulières trouvée sous la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

#### **1.2 Personnes âgées (>65 ans)**

- Veuillez consulter la sous-rubrique Populations particulières trouvée sous la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- Hizentra, Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) (IgSC), est contre-indiqué chez les patients qui ont déjà présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associée à l'administration de l'immunoglobuline humaine normale ou aux composants de Hizentra.
- Hizentra est contre-indiqué chez les patients atteints d'hyperprolinémie de type I et II étant donné qu'il contient de la L-proline, qui est utilisée comme stabilisant (veuillez consulter la rubrique FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT).

### **3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »**

#### **Mises en garde et précautions importantes**

- En de rares occasions, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobulines humaines normales. Tout soupçon de réaction allergique ou de type anaphylactique exige l'interruption immédiate de l'injection. En cas de choc, les traitements médicaux standards adéquats sont de rigueur.

- Il existe des données cliniques d'une association entre l'administration d'immunoglobulines et les événements thromboemboliques comme les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit et administre des immunoglobulines.
- Voici des facteurs de risque pour les événements thromboemboliques : âge avancé, utilisation d'œstrogènes, cathéters vasculaires centraux à demeure, antécédents de maladies vasculaires ou épisodes thrombotiques, conditions hyper coagulines acquises ou héréditaires, périodes d'immobilisation prolongées, hypovolémie sévère, maladies qui augmentent la viscosité du sang et facteurs de risques cardiovasculaires (incluant obésité, hypertension, diabète de type II, antécédents d'athérosclérose et/ou un débit cardiaque faible).
- Les thromboses peuvent survenir même en l'absence de facteurs de risque connus (voir la sous-rubrique « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – événements thromboemboliques »).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- La dose et le schéma posologique dépendent de l'indication.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### **Posologie recommandée pour le traitement du déficit immunitaire primaire ou secondaire**

La dose hebdomadaire recommandée de Hizentra, Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) (IgSC), est de 0,1 à 0,2 g/kg de poids corporel administrée par voie sous-cutanée ( $\frac{1}{4}$  de la dose mensuelle recommandée pour un traitement de substitution, c.-à-d. 0,4 à 0,8 g/kg de poids corporel [2 à 4 mL/kg de poids corporel]).

Dans la mesure où la dose hebdomadaire totale est maintenue, n'importe quel schéma posologique (fréquence d'administration), allant d'une administration quotidienne jusqu'à une administration à toutes les deux semaines peut être utilisé et se traduira par un taux sérique d'IgG systémique comparable avec celui du précédent traitement aux IgIV ou avec celui du traitement avec Hizentra sur base hebdomadaire (voir la section pharmacocinétique).

Pour les patients qui recevaient déjà un traitement de substitution d'immunoglobulines (Ig), les doses de Hizentra sont équivalentes aux doses que le patient recevait au cours de son traitement antérieur aux immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou IgSC.

La posologie utilisant la voie d'administration sous-cutanée devrait atteindre le taux sérique d'IgG cliniquement désiré.

Comment convertir les patients à Hizentra (les posologies qui suivent sont présentées à titre informatif) :

#### Dose de charge

- Si une dose de charge est requise : Hizentra peut être administré à raison d'au moins 0,2 à 0,5 g/kg de poids corporel [1,0 à 2,5 mL/kg de poids corporel] réparti sur plusieurs jours.

#### Conversion à partir d'un traitement aux IgIV

- Établissez la dose hebdomadaire initiale de Hizentra en convertissant la dose mensuelle recommandée d'IgIV en une dose hebdomadaire (divisez la dose précédente d'IgIV en grammes par le nombre de semaines entre chaque dose au cours du traitement d'IgIV du patient (par exemple, 3 ou 4)).
- La dose hebdomadaire établie devrait être maintenue pour administration hebdomadaire.
- Si vous optez pour une posologie toutes les deux semaines, multipliez la dose hebdomadaire calculée de Hizentra par 2 (deux fois la dose hebdomadaire).
- Si vous optez pour une posologie plus fréquente qu'une fois par semaine (2 à 7 fois par semaine), divisez la dose hebdomadaire calculée par le nombre d'administration(s) désiré par semaine (par exemple, pour une posologie de 3 fois par semaine, divisez la dose hebdomadaire par 3).

#### Conversion à partir d'un autre traitement aux IgSC

- Pour les patients qui reçoivent déjà un traitement aux IgSC, la recommandation posologique consiste à commencer le traitement avec une dose initiale de Hizentra égale à la dose d'IgSC antérieure.
- La dose IgSC hebdomadaire précédente devrait être maintenue pour une administration hebdomadaire.
- Si vous optez pour une posologie toutes les deux semaines, multipliez la dose hebdomadaire précédente par 2.
- Si vous optez pour une posologie plus fréquente qu'une fois par semaine (2 à 7 fois par semaine), divisez la dose hebdomadaire calculée par le nombre d'administration(s) désiré par semaine (par exemple, pour 3 administrations par semaine, divisez la dose hebdomadaire par 3).

#### Commencer le traitement avec Hizentra

Pour une posologie hebdomadaire ou fréquente, commencez le traitement avec Hizentra une semaine après la dernière infusion d'IgIV ou de Hizentra/IgSC du patient.

Pour une posologie toutes les deux semaines, commencez le traitement une ou deux semaines après la dernière infusion d'IgIV ou 1 semaine après la dernière infusion

hebdomadaire de Hizentra/IgSC.

Pour convertir la dose de Hizentra (en grammes) à des millilitres (mL), multipliez la dose par 5 (0,2 g par 1 mL).

Modification posologique :

La dose peut être modifiée avec le temps en vue d'obtenir la réponse clinique et les taux sériques d'IgG désirés. Toutefois, la réponse clinique du patient devrait être la principale considération lors d'une modification posologique.

**Posologie recommandée pour le traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique**

L'éventail des doses recommandées en perfusion sous-cutanée va de 0,2 à 0,4 g/kg (1 mL à 2 mL/kg) de poids corporel par semaine. La dose hebdomadaire initiale de Hizentra est déterminée à partir de la dose d'IgIV précédente du patient et de l'intervalle de traitement. Divisez la dose d'IgIV antérieure en grammes par le nombre de semaines entre les traitements d'IgIV (Exemple : une dose de 1 g/kg d'IgIV administrée toutes les 3 semaines se convertirait en une dose hebdomadaire de 0,33 g/kg de Hizentra. Si des doses plus petites sont désirées, la dose hebdomadaire peut être divisée par le nombre de fois par semaine qu'on voudrait les administrer. Pour une posologie aux deux semaines, doublez la dose hebdomadaire de Hizentra.) Le traitement par Hizentra doit être instauré une semaine après la dernière perfusion d'IgIV. Pourvu que la dose hebdomadaire totale soit maintenue, le patient peut choisir une fréquence d'administration allant de quotidienne à bimensuelle (toutes les 2 semaines) qui permettra d'obtenir une exposition systémique en IgG sérique comparable à celle du traitement hebdomadaire par Hizentra (voir la section Pharmacocinétique). Si une administration toutes les deux semaines est choisie, il faut multiplier la dose hebdomadaire calculée de Hizentra par deux. Pour le schéma posologique à administration fréquente (2 à 7 fois par semaine), il faut diviser la dose hebdomadaire par le nombre souhaité d'administrations par semaine (p. ex., pour une administration 3 fois par semaine, il faut diviser la dose hebdomadaire par 3).

Il faut surveiller la réponse clinique du patient et ajuster la dose en conséquence.

**4.3 Reconstitution**

- Sans objet. Hizentra est une solution prête à l'emploi composée d'immunoglobuline humaine pour perfusion sous-cutanée.

**4.4 Administration**

**Hizentra est une solution pour perfusion sous-cutanée seulement. Ne pas injecter dans un vaisseau sanguin.**

Hizentra peut être administré à l'un des sites suivants : abdomen, cuisse, bras ou partie supérieure de la jambe/hanche latérale.

Basés sur les résultats d'essais cliniques, les renseignements suivants servent de lignes directrices :

Sites d'injection	L'administration d'une dose de Hizentra peut être répartie sur plus d'un site d'injection. Il n'y a aucune limite au nombre de sites d'injection qui peuvent être utilisés en parallèle. Plus d'un dispositif de perfusion peut être utilisé simultanément. La distance entre les sites d'injection doit être d'au moins 2 pouces (5 cm).
Volume	Pour les patients sans traitement préalable d'IgSC, le volume initial maximum par site d'injection ne doit pas dépasser 20 mL. Le volume peut être <i>augmenté</i> à un maximum de 50 mL par site pour les perfusions suivantes, <i>selon</i> la tolérance.
Débit	Pour la première perfusion de Hizentra, le débit maximal recommandé est de 20 mL par heure et par site. Pour les perfusions subséquentes, le débit peut être augmenté jusqu'à un maximum de 50 mL par heure et par site, selon la tolérance.

Hizentra existe dans les formats suivants :

- des seringues pré-remplies ou
- des flacons à usage unique

Suivez les étapes ci-dessous et utilisez une technique aseptique lors de l'administration de Hizentra.	
<b>1</b>	<b>Nettoyer la surface</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nettoyez une table ou autre surface plane.</li></ul>
<b>2</b>	<b>Rassembler les articles</b> <p>Rassemblez la ou les seringue(s) pré-remplie(s) et/ou le(s) flacon(s) de Hizentra. Les flacons / seringues pré-remplies doivent être à température ambiante avant l'administration.</p> <p>Rassemblez le matériel suivant (non fourni avec Hizentra) :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• la trousse d'administration (tubulure et aiguille de type « papillon » ou trousse « multi-aiguilles »).</li> <li>• les tampons d'alcool et les écouvillons antiseptiques.</li> <li>• la ou les seringues.</li> <li>• le dispositif de transfert (flacon à seringue), le dispositif de transfert de seringue à seringue et/ou l'aiguille de transfert (si requis).</li> <li>• les gazes stériles et le ruban adhésif ou les pansements chirurgicaux transparents.</li> <li>• un contenant pour disposer des objets pointus.</li> <li>• le registre ou le calendrier des traitements.</li> <li>• la pompe à perfusion (si requise, assurez-vous qu'elle est prête à l'emploi conformément aux directives du fabricant). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ régulateur de débit pour perfusion (si requis)</li> </ul> </li> <li>• des gants (si le port des gants est recommandé par votre professionnel de la santé).</li> </ul>
<p><b>3</b></p>	<p><b>Se laver les mains</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavez et séchez convenablement vos mains (Figure 1).</li> </ul>  <p>Figure 1</p>
<p><b>4</b></p>	<p><b>Inspecter les flacons ou les seringues pré-remplies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Si vous utilisez des seringues pré-remplies</u>, retirez soigneusement la pellicule transparente recouvrant le plateau et inspectez le capuchon protecteur. Retirez la couche externe de l'étiquette enveloppante afin de pouvoir voir Hizentra à travers la couche interne complètement transparente, mais ne retirez pas l'étiquette complètement (Figure 2).</li> <li>• <u>Si vous utilisez des flacons</u>, inspectez la capsule inviolable de ceux-ci (Figure 3)</li> <li>• Hizentra est une solution claire variant de jaune pâle à brun clair. Examinez la solution afin d'y déceler toute particule ou tout changement de couleur.</li> </ul>  <p>Figure 2</p>  <p>Figure 3</p>

**Ne pas utiliser la seringue pré-remplie ou le flacon si :**

- La solution est trouble ou contient des particules ou si elle a changé de couleur.
- Il/elle est endommagé(e), la capsule inviolable du flacon ou le capuchon protecteur de la seringue pré-remplie est manquant ou défectueux.
- La date de péremption inscrite sur l'étiquette est passée.

**5 Préparer Hizentra en vue de l'administration**

- Si vous utilisez des seringues pré-remplies de Hizentra, passez à [l'étape 5.1](#)
- Si vous utilisez des flacons de Hizentra, passez à [l'étape 5.2](#)

**5.1 Seringue(s) pré-remplie(s) de Hizentra**

Les seringues pré-remplies de 5 mL, 10 mL, 20 mL et de 50 mL sont fournies prêtes à l'emploi. Les seringues pré-remplies de 5 mL et de 10 mL sont déjà assemblées (Figure 4). Pour les seringues pré-remplies de 20 mL et de 50 mL (Figure 5), vissez la tige du piston sur le bouchon de la seringue pré-remplie avant l'utilisation (Figure 6).



Figure 4



Figure 5

Si vous utilisez une pompe, les seringues pré-remplies de Hizentra peuvent être placées directement dans la pompe à perfusion si leur taille est conforme aux exigences d'emploi de la pompe à perfusion. Veuillez suivre les instructions du fabricant, puis passez à l'étape 6.



Figure 6

**REMARQUE :**

Un adaptateur supplémentaire pourrait être nécessaire pour insérer correctement les seringues pré-remplies de Hizentra dans la pompe à perfusion. Demandez à votre fournisseur de matériel quel est l'adaptateur approprié et comment l'installer.

Si la taille des seringues pré-remplies de Hizentra ne convient pas à votre pompe à perfusion, transférez le contenu de la seringue pré-remplie dans une seringue stérile vide de la bonne taille en suivant les étapes ci-dessous :

- Utilisez un dispositif de transfert seringue à seringue (Figure 7) pour transférer le contenu de la

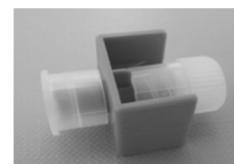


Figure 7

seringue pré-remplie dans la seringue stérile vide spécifique pour la pompe à perfusion.

- Retirez le capuchon protecteur de la seringue pré-remplie. Fixez le dispositif de transfert en effectuant une torsion de sa tubulure dans la seringue pré-remplie. Fixez la seringue vide en la vissant de l'autre côté du dispositif de transfert (Figure 8).
- Veuillez transférer la quantité nécessaire pour atteindre la dose prescrite.
- Poussez sur le piston de la seringue pré-remplie afin de transférer la solution de Hizentra de la seringue pré-remplie à la seringue vide (par exemple, en utilisant vos doigts, votre pouce ou la paume de votre main).
  - Si plusieurs seringues pré-remplies sont nécessaires à l'obtention de la dose prescrite, répétez cette étape. Retirez la seringue pré-remplie vidée et attachez une autre seringue pré-remplie au dispositif de transfert.
- Après avoir effectué le transfert, retirez la seringue pré-remplie vide et le dispositif de transfert en les dévissant de la seringue compatible avec votre pompe. Raccordez la seringue remplie à la tubulure de perfusion.

Passez à l'étape 6.

## 5.2 Transférer Hizentra du ou des flacon(s) à la seringue

- Retirez la capsule inviolable du flacon (Figure 9).
- Désinfectez le bouchon du flacon avec un tampon d'alcool (Figure 10). Laissez le bouchon sécher.
- Fixez une aiguille ou un dispositif de transfert à l'extrémité d'une seringue en utilisant une technique aseptique. Si un dispositif de transfert est utilisé, suivre les directives fournies par le fabricant. Si vous utilisez une aiguille et une seringue pour transférer Hizentra, suivre les directives ci-dessous :
  - Fixez une aiguille de transfert stérile à une seringue stérile (Figure 11).



Figure 8



Figure 9



Figure 10



Figure 11

- Tirez le piston de la seringue pour remplir la seringue d'air. Il faut introduire un volume d'air équivalant au volume de Hizentra que vous retirerez du flacon.
- Déposez le flacon de Hizentra sur une surface plane. En maintenant le flacon en position verticale, insérez l'aiguille au centre du bouchon de caoutchouc du flacon.
- Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille ne touche pas à la solution. Poussez ensuite le piston de la seringue. Cette opération injectera de l'air à partir de la seringue dans l'espace vide du flacon.
- En laissant l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc, renversez délicatement le flacon (Figure 12).
- Tirez doucement sur le piston de la seringue pour la remplir avec la solution de Hizentra.
  
- Retirez la seringue remplie ainsi que l'aiguille du bouchon de caoutchouc. Retirez l'aiguille, puis la jeter dans le contenant pour objets pointus.
- Répétez au besoin étape 5.2 avec d'autres flacons selon la dose de Hizentra prescrite.



Figure 12

Passez à l'étape 6.

## 6 Préparer la tubulure de perfusion

- Avant de remplir la tubulure de perfusion, assurez-vous que vous avez la dose prescrite dans la ou les seringues et que la tubulure d'administration est fixée. Si un régulateur de débit est nécessaire, remplissez le avec la tubulure.
- Préparez et remplissez la tubulure d'administration. Pour préparer la tubulure, fixez la seringue remplie de Hizentra à la tubulure d'administration et poussez délicatement le piston de la seringue afin de remplir la tubulure de Hizentra (Figure 13).
- **Arrêtez** de remplir la tubulure avant que la solution de Hizentra atteigne l'aiguille.



Figure 13

7	<p><b>Préparer la pompe à perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avant de préparer la ou les pompe(s), assurez-vous que vous avez la dose prescrite dans la ou les seringue(s) et que la tubulure de perfusion est fixée.</li> <li>• Préparez la pompe à perfusion (en suivant les directives du fabricant, notamment concernant la fixation des adaptateurs requis).</li> <li>• Ne retirez pas les capuchons des aiguilles avant d'être prêt à perfuser.</li> <li>• Insérez la seringue remplie de Hizentra dans la pompe à perfusion.</li> </ul>
8	<p><b>Préparer le ou les sites d'injection</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sélectionnez une zone sur votre abdomen, votre cuisse, vos bras ou votre hanche latérale ou même une partie supérieure de vos jambes pour procéder à l'administration (Figure 14).</li> <li>• Ne jamais administrer Hizentra dans les régions où la peau est douloureuse, couverte d'une ecchymose (un bleu), rouge ou dure. Évitez d'administrer Hizentra dans des cicatrices ou des vergetures.</li> <li>• Utilisez un site différent pour chaque injection de Hizentra. Les nouveaux sites d'injection devraient être situés à au moins 1 pouce (2,5 cm) de distance du site d'injection précédent.</li> <li>• Si vous utilisez plus d'un site d'injection à la fois, laissez une distance d'au moins 2 pouces (5 cm) entre chaque site.</li> <li>• Désinfectez la peau à chaque site d'injection avec un tampon antiseptique pour la peau (Figure 15). Laissez la peau sécher.</li> </ul>

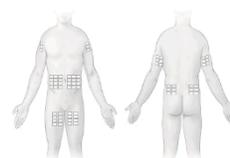


Figure 14

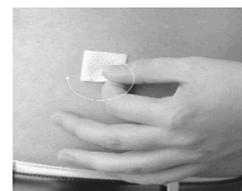


Figure 15

<p><b>9</b></p>	<p><b>Insérer l'aiguille</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisez une aiguille par site. En cas d'injection dans plus d'un site, les étapes suivantes doivent être effectuées pour chaque aiguille, une à la fois : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Retirez le capuchon de l'aiguille.</li> <li>○ Avec deux doigts, pincez la peau autour du site d'injection. Insérez l'aiguille sous la peau d'un mouvement rapide, comme si c'était une fléchette (Figure 16).</li> <li>○ Recouvrez le site d'injection d'un pansement chirurgical transparent ou d'une gaze stérile fixée au moyen de ruban adhésif (Figure 17). L'aiguille ainsi fixée ne pourra pas se dégager.</li> </ul> </li> </ul>	 <p>Figure 16</p>  <p>Figure 17</p>
<p><b>10</b></p>	<p><b>Administrer Hizentra</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Commencez l'administration.</li> <li>• Si l'administration se fait à l'aide d'une pompe à perfusion, suivre les directives du fabricant pour la mettre en marche et commencer la perfusion. Une fois la perfusion terminée, retirez tout le dispositif ainsi que l'aiguille du site d'injection.</li> </ul>	
<p><b>11</b></p>	<p><b>Inscrire la perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirez la partie détachable de l'étiquette du flacon ou de la seringue pré-remplie de Hizentra et apposez cette dernière dans votre journal ou registre de traitement en indiquant la date et l'heure de la perfusion ainsi que la quantité exacte de Hizentra qui a été administrée. Scannez le flacon ou la seringue pré-remplie si l'enregistrement de la perfusion se fait électroniquement.</li> </ul>	
<p><b>12</b></p>	<p><b>Nettoyer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirez le matériel d'administration comprenant l'aiguille de la peau et couvrez-le(s) site(s) d'injection au moyen d'un pansement chirurgical.</li> <li>• Retirez la seringue de la pompe à perfusion.</li> <li>• Jetez les articles usagés (par exemple : aiguille, tubulure d'administration, dispositif de transfert...) dans le contenant d'élimination pour objets pointus conformément à la réglementation locale.</li> <li>• Nettoyez et rangez la pompe à perfusion selon les directives du fabricant.</li> </ul>	

Le professionnel de la santé doit indiquer au patient les techniques de perfusion, la façon de tenir un registre des traitements et les mesures à prendre en cas d'effet indésirable.

#### 4.5 Dose oubliée

Il convient d'administrer toute dose oubliée le plus tôt possible pour s'assurer d'atteindre un taux sérique d'IgG convenable.

### 5 SURDOSAGE

Les conséquences d'un surdosage sont inconnues avec Hizentra.

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

### 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

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

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Sous-cutanée	Solution injectable à 20 % (200 mg/mL)	L-proline

Hizentra, Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) (IgSC), est offert dans un flacon ou une seringue pré-remplie inviolable à usage unique contenant 0,2 gramme de protéines par mL de solution. Chaque flacon ou chaque seringue pré-remplie contient une étiquette détachable indiquant le format du flacon ainsi que le numéro du lot du produit à utiliser lors de l'inscription des doses dans le registre des traitements.

Les formes posologiques offertes sont les suivantes :

Flacons		Seringues pré-remplies	
Contenu du flacon (mL)	Gramme(s) de protéines	Contenu de la seringue (mL)	Gramme(s) de protéines
5	1	5	1
10	2	10	2
20	4	20	4
50	10		

### Composition

La solution d'IgG à 20 % est formulée avec 250 mmol/L de L-proline avec un pH de 4,8. Pour améliorer l'apparence du produit final, Hizentra contient approximativement 8 à 30 mg/L de polysorbate 80. Son contenu en sodium est faible (< 10 mmol/L) et son osmolalité est d'environ 380 mOsmol/kg. Hizentra ne contient pas d'agent de conservation ni de stabilisant de nature glucidique (sucrose et maltose). Les composants pour le conditionnement de Hizentra ne contiennent pas de latex.

La composante protéique de Hizentra correspond à des IgG hautement purifiées (pureté  $\geq$  98 %). Plus de 90 % des IgG sont présents sous forme de monomères et de dimères. Hizentra est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain et représente la gamme d'anticorps présente chez les donneurs

### Description

Hizentra, Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) (IgSC), est une solution prête à l'emploi, composée d'immunoglobulines G (IgG) humaines normales polyvalentes indiquée pour l'administration par voie sous-cutanée. Hizentra est une solution protéique à 20 %. Hizentra est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain par un procédé combinant le fractionnement à l'acide octanoïque, couplé à une filtration en profondeur en présence d'adjuvants de filtration et d'une chromatographie à échange d'anions. De plus, le processus de fabrication de Hizentra inclut une étape de chromatographie par immunoaffinité qui réduit spécifiquement les anticorps de groupes sanguins A et B (isoagglutinines A et B) (veuillez consulter la rubrique INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- Veuillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3
- 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

Hizentra doit être administré uniquement par voie sous-cutanée.

### Produits fabriqués à partir de plasma humain

Hizentra, Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) (IgSC), est fabriqué à partir de plasma humain. Les produits fabriqués à partir de plasma humain peuvent contenir des agents infectieux pouvant causer des maladies, tels les virus, et en théorie les agents responsables d'encéphalopathies spongiformes transmissibles (dont l'agent qui produit la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ)). Pour réduire le risque de transmission d'agents infectieux par de tels produits, on effectue chez les donneurs de plasma des tests pour déterminer s'ils ont déjà été exposés à certains virus, en recherchant la présence de marqueurs infectieux spécifiques dans les échantillons de plasma individuels et les pools de plasma, et en procédant à l'élimination/l'inactivation de certains virus lors de la fabrication au moyen d'un procédé à trois étapes: inactivation à l'aide d'une incubation à un pH de 4 ainsi qu'une filtration en profondeur et une élimination par filtration virale (veuillez consulter la sous-rubrique Inactivation et élimination des virus sous la rubrique INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES).

Malgré l'application de ces mesures, lorsque des produits médicaux préparés à partir de sang ou de plasma humain sont administrés, la possibilité que des agents infectieux soient transmis ne peut être exclue. Cela s'applique aussi à des virus ou agents pathogènes inconnus ou nouveaux.

Ces mesures sont considérées efficaces contre les virus enveloppés tels que le VIH, le VHB et le VHC, ainsi que contre deux virus non enveloppés, le VHA et le parvovirus B19.

Il est recommandé lors de chaque administration de Hizentra de consigner le nom du patient et le numéro de lot du produit administré, de sorte à maintenir un lien entre le patient et le lot de produit.

Dans tous les cas, si le médecin soupçonne qu'une infection a été transmise par le biais du produit, lui ou un autre professionnel de la santé doit en informer CSL Behring en composant le 1-866-773-7721. Le médecin doit discuter avec le patient des risques et des avantages qui sont associés au produit.

## Cardiovasculaire

Les événements thromboemboliques, comme les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes, ont été associés à l'utilisation des immunoglobulines.

Puisque la thrombose peut se produire en l'absence de facteurs de risque connus, on devrait faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit et administre des immunoglobulines. On devrait administrer Hizentra à la dose minimale et à la vitesse de perfusion la plus faible possible. On devrait hydrater les patients adéquatement avant l'administration des immunoglobulines.

On devrait considérer une investigation de base de la viscosité sanguine chez les patients à risque d'hyperviscosité, incluant ceux avec cryoglobulines, chylomicronémie de jeûne/triacylglycérols (triglycérides) significativement élevés ou gammopathies monoclonales. On devrait surveiller les patients à risque d'hyperviscosité pour des signes et des symptômes de thrombose et on devrait évaluer la viscosité du sang.

Voici des facteurs de risque pour les événements thromboemboliques indésirables : âge avancé, utilisation d'œstrogènes, cathéters vasculaires centraux à demeure, antécédents de maladies vasculaires ou épisodes thrombotiques, conditions hyper coagulines acquises ou héréditaires, périodes d'immobilisation prolongées, hypovolémie sévère, maladies qui augmentent la viscosité du sang et facteurs de risques cardiovasculaires (incluant obésité, hypertension, diabète de type II, antécédents d'athérosclérose et/ou un débit cardiaque faible).

## Hématologique

Hizentra peut contenir des anticorps dirigés contre des groupes sanguins (par exemple, les isoagglutinines A et B) qui peuvent agir comme des hémolysines et entraîner, in vivo, le recouvrement des globules rouges par des immunoglobulines; ce qui cause un test de Coombs positif et rarement, de l'hémolyse. Le processus de fabrication de Hizentra inclut une étape de chromatographie par immunoaffinité qui réduit spécifiquement les anticorps de groupes sanguins A et B (isoagglutinines A et B). Des données cliniques provenant de Hizentra fabriqué en utilisant l'étape de chromatographie par immunoaffinité ne sont pas encore disponibles.

Une anémie hémolytique retardée peut se manifester après un traitement par Hizentra en raison d'une séquestration accrue des globules rouges et des cas d'hémolyse aiguë ont été signalés, ce qui concorde avec l'hémolyse intravasculaire.

Les patients qui reçoivent un traitement par Hizentra doivent être étroitement observés pour déceler les signes et symptômes cliniques d'hémolyse. En cas de signes ou de symptômes d'hémolyse après la perfusion de Hizentra, il importe d'effectuer les essais de laboratoire appropriés dans le but de confirmer le diagnostic.

## **Immunitaire**

Les personnes qui présentent une déficience en IgA sont susceptibles de développer des anticorps anti-IgA et, dans de très rares cas, des réactions d'hypersensibilité et des réactions anaphylactiques potentiellement graves après l'administration de produits sanguins contenant l'immunoglobuline A. Ce ne sont pas tous les patients qui ont développé des anticorps anti-IgA et qui reçoivent des préparations d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) qui développent des réactions, mais on soupçonne que les patients avec un titre d'anticorps anti-IgA élevé, ou qui augmente, présentent un risque plus élevé d'avoir des effets indésirables.

On a signalé que les patients qui ont présenté des effets indésirables aux IgIV toléraient mieux les IgSC. Dans une étude, 4 patients sur 5 qui ont développé des anticorps anti-IgA et des réactions anaphylactiques aux IgIV ont été traités avec succès à l'aide de produits d'IgSC. Il a également été démontré qu'il était possible d'obtenir une désensibilisation efficace avec des produits d'IgSC. On a suggéré que les patients présentant des réactions anaphylactiques graves aux IgIV, et qui ont une déficience en IgA en plus d'avoir développé des anticorps anti-IgA, devraient recevoir soit un produit d'IgIV contenant un faible taux d'IgA, soit des immunoglobulines sous-cutanées. De plus, les produits ayant une faible teneur en IgA semblent être mieux tolérés chez certains enfants.

Les patients avec des anticorps anti-IgA, chez qui le traitement avec des d'immunoglobulines sous-cutanées demeure la seule option, Hizentra devrait être administré seulement sous surveillance médicale étroite. Hizentra ne contient pas plus de 50 mg/L d'immunoglobuline A.

## **Neurologique**

La survenue du syndrome de méningite aseptique (SMA) a été signalée lors de l'administration d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ou d'IgSC. Le syndrome se manifeste généralement dans les quelques heures jusqu'à deux jours suivant le traitement par les immunoglobulines. Le SMA est caractérisé par les signes et symptômes suivants : des céphalées intenses, une raideur du cou, de la somnolence, de la fièvre, une photophobie, des nausées et des vomissements. Les patients présentant ces signes et symptômes de SMA doivent procéder à un examen neurologique minutieux, incluant l'analyse du liquide céphalorachidien, afin d'exclure toute autre cause de méningite. L'arrêt de la thérapie d'immunoglobuline peut mener à une rémission du SMA en quelques jours, sans laisser de séquelles.

## **Sensibilité/résistance**

En de rares occasions, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobulines humaines normales.

En cas de réaction d'hypersensibilité, il convient d'interrompre immédiatement la perfusion de Hizentra et d'administrer un traitement approprié.

Des réactions d'hypersensibilité ou des réactions anaphylactiques graves allant jusqu'au choc peuvent survenir, surtout chez les patients qui ont une allergie connue aux anticorps anti-IgA. Ces derniers courent un plus grand risque de présenter une réaction d'hypersensibilité ou une réaction anaphylactique potentiellement grave lors de l'administration de Hizentra, et doivent faire l'objet d'une étroite surveillance médicale.

La survenue d'une réaction grave d'hypersensibilité/de type anaphylactique exige l'interruption immédiate de l'administration de Hizentra. En cas de choc, les traitements médicaux standards doivent être administrés.

D'éventuelles complications peuvent être évitées en amorçant lentement la perfusion du produit, pour vérifier que le patient n'est pas sensible aux immunoglobulines humaines normales.

Chez les patients qui n'ont jamais reçu d'immunoglobulines humaines normales ou qui recevaient auparavant un autre produit, il faut assurer une surveillance pendant la première perfusion et pendant l'heure suivant celle-ci, afin de repérer tout signe d'effet indésirable.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Il se peut que les patients aient besoin de faire l'objet d'une surveillance pour certaines réactions se produisant avec les traitements aux IgIV, dont l'insuffisance ou la dysfonction rénale, l'hyperprotéïnémie, les accidents thrombotiques, le syndrome de méningite aseptique (SMA), l'hémolyse et le syndrome respiratoire aigu post-transfusionnel (TRALI).

Pour obtenir des renseignements sur les effets au médicament sur les essais de laboratoire, veuillez consulter la sous-rubrique appropriée, sous la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude sur les effets de Hizentra sur la reproduction animale n'a été menée. L'innocuité de Hizentra chez la femme enceinte n'a pas été établie par des essais cliniques contrôlés. Hizentra ne doit être donné aux femmes enceintes que si le besoin est clairement défini.

Le traitement continu des femmes enceintes est important : il permet d'assurer que le nouveau-né ait une immunité passive appropriée à la naissance. Les femmes enceintes atteintes d'un déficit immunitaire peuvent présenter un risque accru d'infections, car le transfert placentaire des IgG de la mère au fœtus peut épuiser les réserves maternelles d'IgG déjà limitées. Ainsi, la dose utilisée lors du traitement de substitution doit être augmentée en vue de fournir une protection humorale adéquate à la mère et au nouveau-né. On est d'avis que, chez les femmes qui nécessitent un traitement de substitution des IgG, le maintien de taux élevés et stables d'IgG maternelles est nécessaire au transport placentaire efficace des IgG vers le fœtus; ceci a été démontré à l'aide d'un traitement aux IgSC, lequel présentait une efficacité et une innocuité positives.

### **7.1.2 Allaitement**

Hizentra n'a pas été évalué chez les mères allaitantes.

Après l'administration de produits d'IgIV, les IgG sont sécrétées dans le lait et peuvent contribuer au transfert d'anticorps protecteurs au nouveau-né. Étant donné que la voie d'administration n'a aucune influence sur le transfert passif des anticorps une fois que ceux-ci sont dans la circulation sanguine, et parce que les produits d'IgIV et d'IgSC ont des métabolismes similaires, on s'attend à ce que ce transfert s'applique également à Hizentra.

### **7.1.3 Enfants (<18 ans)**

#### Traitement du déficit immunitaire primaire et secondaire

L'étude pivot européenne de phase III a été réalisée sur 51 patients atteints d'un DIP, dont 25 étaient des patients pédiatriques de moins de 18 ans. L'étude de soutien américaine de phase III a été réalisée sur 49 patients, dont 10 étaient des patients pédiatriques de moins de 16 ans. On n'a constaté aucune différence apparente au chapitre des profils d'efficacité et d'innocuité entre ces patients et les patients adultes recevant un traitement avec Hizentra. Il n'a pas été nécessaire d'appliquer des exigences posologiques particulières aux patients pédiatriques pour obtenir les taux sériques d'IgG désirés.

Hizentra n'a pas été évalué chez les nouveau-nés ni les enfants.

#### Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

L'innocuité et l'efficacité de Hizentra n'ont pas été établies chez les patients atteints de PDIC âgés de moins de 18 ans.

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

#### **7.1.4 Personnes âgées (>65 ans)**

##### Traitement du déficit immunitaire primaire et secondaire

Dans l'étude pivot européenne de phase III, aucun patient de plus de 65 ans n'a été évalué. Dans l'étude de soutien américaine de phase III, 6 patients étaient âgés de 65 ans et plus. On n'a constaté aucune différence globale au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité entre les patients âgés de plus de 65 ans et les patients âgés de 18 à 65 ans.

##### Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

Lors d'essais cliniques, Hizentra a été évalué chez 61 sujets de plus de 65 ans atteints de PDIC. Aucun ajustement spécifique de dose n'a été nécessaire pour atteindre le résultat clinique désiré. L'information limitée provenant des essais cliniques n'a montré aucune différence entre le profil d'innocuité chez les patients de plus de 65 ans et celui des patients plus jeunes.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Aucun effet indésirable grave au médicament n'a été observé chez les patients traités avec Hizentra, Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) (IgSC), au cours des études cliniques qui visaient à évaluer son innocuité.

Les effets indésirables au médicament les plus fréquemment observés chez les patients traités avec Hizentra étaient des réactions locales (p. ex., de l'enflure, de la rougeur, de la chaleur, de la douleur et des démangeaisons au site de perfusion), des maux de tête, de la diarrhée, une douleur dorsale, des nausées, de la douleur dans les extrémités, de la toux, une éruption cutanée, des vomissements, une douleur abdominale (haute), une migraine, de la douleur, un prurit, de l'urticaire, de la fatigue et une rhinopharyngite.

### 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

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

### Schéma posologique fréquent (2 à 7 fois par semaines) ou toutes les 2 semaines

Aucun essai clinique n'a été mené en vue d'évaluer l'innocuité et la tolérabilité de ces schémas posologiques alternatifs. Cependant, à la base des données limitées obtenues après la commercialisation, aucune preuve n'indique que le profil d'innocuité de Hizentra serait différent si le produit est administré selon ces schémas posologiques alternatifs (fréquence d'administration) plutôt que toutes les semaines.

### Traitement du déficit immunitaire primaire ou secondaire :

Les données sur l'innocuité clinique provenaient principalement de l'étude pivot de phase III, soit une étude prospective, multicentrique, ouverte et comportant un bras unique visant à évaluer l'administration de Hizentra, par voie sous-cutanée, chez des patients atteints d'un DIP ayant été traités antérieurement aux IgIV ou aux IgSC pendant au moins 6 mois. Cette étude a été menée en Europe.

Des données de soutien sur l'innocuité ont été obtenues de l'étude de phase III menée aux États-Unis, soit une étude prospective, multicentrique, ouverte et comportant un bras unique visant à évaluer l'administration de Hizentra chez des patients atteints d'un DIP ayant été traités antérieurement aux IgIV pendant au moins 3 mois. Des données supplémentaires sur l'innocuité proviennent également d'une étude de phase I portant sur l'innocuité, réalisée sur

des sujets en santé de sexe masculin. Cette étude de phase I visait à évaluer la tolérabilité locale ainsi que l'innocuité de Hizentra. Le tableau 2 ci-dessous résume les études cliniques ayant contribué à l'évaluation de l'innocuité de Hizentra.

**Tableau 2 : Description des études utilisées pour évaluer l'innocuité de Hizentra**

Étude	N	Patients	Posologie	Critère d'évaluation en matière d'innocuité
<b>Étude pivot européenne de phase III</b>	51	DIP	Perfusions par voie s.c. hebdomadaires chez des patients traités antérieurement aux IgIV ou aux IgSC.	Évaluation des effets indésirables, paramètres de laboratoire (hématologie, analyse chimique du sérum, analyse des urines), des examens physiques, des signes vitaux et de la tolérabilité locale.
<b>Étude de soutien américaine de phase III</b>	49	DIP	Perfusions par voie s.c. hebdomadaires chez des patients traités antérieurement aux IgIV.	Évaluation des effets indésirables, des paramètres de laboratoire (hématologie, analyse chimique du sérum, analyse des urines), des examens physiques, des signes vitaux, de la tolérabilité locale et de l'innocuité virale.
<b>Essai de phase I</b>	28	Patients en santé	Perfusions, par voie s.c., de 15 mL d'IgPro16, de Hizentra et de Vivaglobin ainsi que de 12 mL de Hizentra administrées aléatoirement et comportant une période de rinçage de 7 jours entre chaque perfusion.	Évaluation de la tolérabilité locale, des effets indésirables, des paramètres de laboratoire, de la concentration sérique d'IgG, d'électrocardiogramme (ECG) à 12 dérivations, des signes vitaux et d'examen physiques.

s.c. = Sous-cutanée; DIP = Déficit immunitaire primaire; IgIV = Immunoglobuline intraveineuse; IgSC = Immunoglobuline sous-cutanée.

### Étude pivot européenne de phase III

Au cours de l'étude pivot européenne de phase III, l'innocuité de Hizentra a été évaluée chez la totalité des 51 patients. En tout, 1 831 perfusions de Hizentra ont été administrées. Dans l'ensemble, aucune inquiétude quant à l'innocuité n'a été relevée lors de l'utilisation de Hizentra chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'un DIP. Des effets indésirables possiblement liés au médicament à l'étude et ayant un lien temporel (c.-à-d. se manifestant pendant la perfusion ou dans les 72 heures suivant la fin de la perfusion) ont été observés chez 29 patients (56,9 %).

Presque tous les effets indésirables (98,7 %) étaient d'intensité légère ou modérée. Les analyses de sous-groupes d'effets indésirables (EIs) selon la catégorie d'âge, le type de maladie, le traitement antérieur, ainsi que le débit de perfusion de départ et pendant l'administration n'ont révélé aucune tendance cliniquement importante ou constante au chapitre de l'incidence globale des patients présentant des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient des réactions locales (énumérées selon un groupe de 25 termes privilégiés non-MedDRA relatifs au site d'injection) qui ont été signalées par 24 patients (47,1 %) et qui sont survenues à une fréquence de 0,056 réaction par perfusion.

**Tableau 3 : Effets indésirables ayant un lien causal et temporel (72 h)\***

EIs	Étude pivot européenne de phase III		Étude de soutien américaine de phase III	
	Nombre (%) de patients (N=51)	Nombre (fréquence) d'EIs (N=1 831)	Nombre (%) de patients (N=49)	Nombre (fréquence) d'EIs (N=2 264)
<b>Tout EIs</b>	<b>29 (56,9)</b>	<b>157 (0,086)</b>	<b>49 (100)</b>	<b>1 393 (0,615)</b>
Réaction locale <sup>a</sup>	24 (47,1)	102 (0,056)	49 (100)	1 320 (0,583)
Maux de tête	6 (11,8)	9 (0,005)	11 (22,4)	31 (0,014)
Érythème	2 (3,9)	2 (0,001)	1 (2,0)	1 (< 0,001)
Prurit	4 (7,8)	13 (0,007)	0	0
Toux	0	0	1 (2,0)	1 (< 0,001)
Diarrhée	0	0	2 (4,1)	2 (< 0,001)
Fatigue	3 (5,9)	4 (0,002)	2 (4,1)	2 (< 0,001)
Lombalgies	1 (2,0)	1 (< 0,001)	2 (4,1)	2 (< 0,001)
Nausées	0	0	2 (4,1)	2 (< 0,001)
Douleur aux extrémités	0	0	1 (2,0)	3 (0,001)

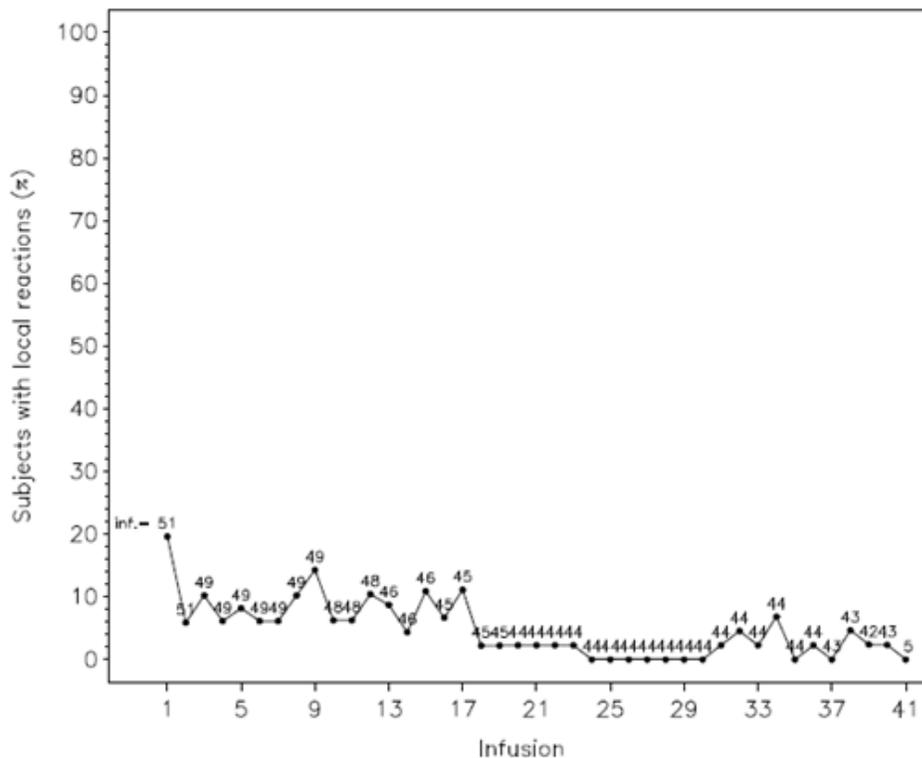
\* Excluant les infections.

a. Une réaction locale comprenait les effets suivants qui sont apparus au site de piqûre, d'injection ou de perfusion : réaction, érythème, hématome, induration, inflammation, masse, œdème, douleur, prurit, démangeaisons, réaction, gale, enflure, ecchymose, kyste, eczéma, extravasation, irritation et nodule. Étant donné les différences au chapitre du temps et de l'échelle utilisés dans les études européenne et américaine pour consigner les réactions locales, ces résultats ne peuvent être comparés directement.

EI = Effet indésirable; N = Nombre total de patients ou de perfusions.

Les réactions locales sont attendues à la suite des perfusions aux IgSC. Au cours de l'étude pivot européenne de phase III, l'incidence des réactions locales a diminué avec le temps; environ 20 % des patients ont présenté une réaction locale après la première perfusion de Hizentra, moins de 5 % des patients ont présenté une réaction locale après la 24<sup>e</sup> des 29 perfusions pendant la période de l'évaluation de l'efficacité (c.-à-d. de la semaine 13 à la semaine 41), et aucun patient n'a présenté de réaction locale après les perfusions 24 à 30, 35, 37, et 41 (voir la **Figure 1**).

**Figure 1 : Incidence de patients présentant des réactions locales par perfusion, population d'innocuité**



Les réactions locales observées au cours des deux études de phase III étaient surtout d'intensité légère et de courte durée. Les effets indésirables des réactions locales apparaissaient au bout d'un temps médian de 2,6 heures après le début de la perfusion et avaient une durée médiane de 2,5 jours.

En plus de signaler les réactions locales en tant qu'effets indésirables, une évaluation de la tolérabilité locale a été réalisée par les patients eux-mêmes. Ces patients ont évalué leur perception globale de la tolérabilité locale, entre 24 et 72 heures après la fin de la perfusion, comme étant « très bonne » ou « bonne » pour 1 767 des 1 831 perfusions (96,5 %). La tolérabilité locale de 52 (2,8 %) perfusions a été jugée « passable » par les patients, alors qu'elle a reçu la mention « faible » pour seulement 6 perfusions (0,3 %) (voir le **Tableau 4**).

Ces données ont été révisées par l'investigateur qui leur a assigné une note de légère (87,3 %), modérée (11,8 %) ou grave (0,9 %).

**Tableau 4 : Évaluation de la tolérabilité locale par les patients, entre 24 et 72 heures après la fin de la perfusion**

<b>Tolérabilité locale</b>	<b>Nombre (%) de perfusions (n=1 831)</b>
Très bonne ou bonne	1 767 (96,5 %)
Passable	52 (2,8 %)
Faible	6 (0,3 %)

En ce qui concerne les réactions non liées au site d'injection, les effets indésirables liés au médicament ayant un lien temporel les plus fréquemment observés étaient les maux de tête chez 6 patients (11,8 %) et le prurit chez 4 patients (7,8 %) (voir **Tableau 2**).

Des analyses de sous-groupes d'effets indésirables en fonction de facteurs intrinsèques tels la catégorie d'âge et le type de maladie ont été réalisées. La fréquence globale des effets indésirables était plus faible chez les patients de 2 à moins de 12 ans comparativement aux patients de 16 à moins de 65 ans (0,198 par rapport à 0,362), alors que l'incidence et la fréquence des effets indésirables ayant un lien causal avec le médicament chez les patients de 2 à moins de 12 ans étaient environ la moitié de ceux observés chez les patients de 16 à moins de 65 ans.

Dans l'étude pivot européenne de phase III, les analyses de sous-groupes d'effets indésirables en fonction du traitement de substitution antérieur (IgSC ou IgIV) ou du débit de perfusion de départ (< 15, 15 à 25 ou > 25 mL/h) n'ont révélé aucune tendance pertinente au chapitre de la fréquence des effets indésirables ou de l'incidence globale des patients présentant des effets indésirables.

### Étude de soutien américaine de phase III

Au cours de l'étude de soutien américaine de phase III, l'innocuité de Hizentra a été évaluée chez la totalité des 49 patients. En tout, 2 264 perfusions de Hizentra ont été administrées. Dans l'ensemble, aucune inquiétude quant à l'innocuité n'a été relevée lors de l'utilisation de Hizentra chez les patients adultes et pédiatriques atteints d'un DIP. Des effets indésirables possiblement liés au médicament à l'étude et ayant un lien temporel (c.-à-d. se manifestant pendant la perfusion ou dans les 72 heures suivant la fin de la perfusion) ont été observés chez la totalité des 49 patients (100 %).

Presque tous les effets indésirables (99 %) étaient d'intensité légère ou modérée.

Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient des réactions locales (énumérées selon un groupe de 25 termes privilégiés non-MedDRA relatifs au site d'injection) qui ont été signalées par la totalité des 49 patients (100 %) et qui sont survenues à une fréquence de 0,583 réaction par perfusion.

La tolérabilité locale a été évaluée par les patients 24 heures après la fin de l'administration de Hizentra, en utilisant une échelle en cinq points : « aucune », « très légère », « légère », « modérée » et « sévère ». La plupart des réactions de tolérabilité locale (94,8 %) étaient « très légères » ou « légères »; une seule de ces réactions a été jugée « sévère ». La majorité des réactions locales, telles qu'évaluées par les investigateurs, étaient d'intensité légère (93,4 %) ou modérée (6,3 %); seulement 0,3 % des réactions locales étaient sévères. De plus, les investigateurs ont évalué les réactions locales 15 à 45 minutes après la perfusion. Lors de cette évaluation, ils ont mesuré les symptômes individuels d'érythème (32,4 % à 60,7 % des patients), d'induration (57,6 % à 82,1 % des patients), de sensation de chaleur locale (4,8 % à 27,3 % des patients), de démangeaisons (0 % à 21,2 % des patients) et de douleur locale (2,6 % à 26,7 % des patients).

Selon l'évaluation des investigateurs aux États-Unis, environ 75 % des patients ont présenté des réactions locales au site d'injection 15 à 45 minutes après chaque perfusion, alors que selon l'évaluation réalisée par les patients menée 24 heures après la perfusion, environ 40 % de ceux-ci ont présenté des réactions locales au site d'injection. Cet écart pourrait indiquer qu'environ 50 % des réactions locales observées par les investigateurs se sont résorbées dans un délai de 24 heures. Cependant, l'écart entre l'évaluation des investigateurs et celle des patients tient également compte de l'analyse de critères d'évaluation différents; alors que les investigateurs ont évalué des symptômes précis (c.-à-d. érythème, induration, sensation de chaleur locale, démangeaisons et douleur locale) peu de temps après la fin de la perfusion, les patients, quant à eux, ont fait une évaluation globale 24 heures après la perfusion.

En ce qui concerne les réactions non liées au site d'injection, l'effet indésirable lié au médicament ayant un lien temporel le plus fréquemment observé était les maux de tête chez 11 patients (22,4 %) (voir **Tableau 3**).

Les analyses de sous-groupes d'effets indésirables selon la catégorie d'âge, le type de maladie, le traitement antérieur, le débit de perfusion de départ et les débits de perfusion subséquents n'ont révélé aucune tendance cliniquement importante ou constante au chapitre de l'incidence globale des patients présentant des effets indésirables.

Étant donné que l'évaluation de la tolérabilité locale réalisée par les patients lors de l'étude américaine et de l'étude européenne a été menée à des moments différents et en utilisant des échelles d'évaluation différentes, les résultats ne peuvent être comparés directement. L'évaluation de la tolérabilité locale a été réalisée par les patients eux-mêmes dans chacune de ces études, et également par les investigateurs dans le cas de l'étude américaine. Pour ce qui est de l'étude européenne, les réactions locales ont été évaluées par les patients 24 à 72 heures après chaque perfusion. Au cours de l'étude américaine, les investigateurs ont évalué chacun des cinq symptômes précis peu de temps après la fin de la perfusion et les patients ont évalué leur perception globale des sites d'injection 24 heures après la perfusion. Comme les évaluations réalisées par les investigateurs et par les patients sont aussi reflétées lors du signalement des réactions locales en tant qu'effets indésirables, ces écarts peuvent expliquer la plupart des divergences dans la fréquence des effets indésirables associés aux réactions locales observés dans le cadre des deux études. Or, dans l'ensemble, ces évaluations ont démontré que les réactions, bien que bon nombre de patients traités avec Hizentra aient présenté des réactions locales, ce à quoi il faut s'attendre avec les perfusions d'immunoglobuline sous-cutanée, étaient essentiellement légères et de courte durée.

### **Essai de phase I**

Quatre patients ont signalé des effets indésirables que les investigateurs ont jugé être au moins possiblement liés au médicament étudié et tous se sont résorbés : maux de tête d'intensité légère (1 patient) à modérée (2 patients) et somnolence d'intensité modérée (1 patient). Tous les effets indésirables sont apparus après la fin de la perfusion. Aucun effet indésirable grave n'a été observé au cours de cette étude.

### **Conclusion**

Hizentra a été évalué dans deux études ouvertes de phase III qui ont démontré que le produit est bien toléré chez les patients atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP). Les réactions au site d'injection sont fréquentes avec les perfusions d'immunoglobulines sous-cutanées. Bien qu'un grand nombre de patients aient présenté des réactions locales, celles-ci ont été bien tolérées, étaient d'intensité légère et de courte durée. L'incidence des réactions locales a diminué au cours des premières semaines chez les patients nouvellement traités aux immunoglobulines sous-cutanées. Les maux de tête étaient le deuxième effet indésirable, au moins possiblement lié à Hizentra, le plus fréquemment observé. Dans l'ensemble, les effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée. L'étude de phase I a démontré un profil d'innocuité similaire.

### **Étude PATH**

L'innocuité de 2 doses de Hizentra (0,2 g/kg de poids corporel ou 0,4 g/kg de poids corporel) comparativement à un placebo a été évaluée pendant la période de traitement sous-cutané (SC) de 24 semaines chez des sujets atteints de PDIC précédemment traités par IgIV (voir la section ESSAIS CLINIQUES). La dose était administrée une fois par semaine en 2 séances de perfusion qui avaient lieu la même journée ou sur 2 jours consécutifs. La population d'évaluation de l'innocuité comprenait 172 sujets.

Le Tableau 5 résume les réactions indésirables qui sont survenues chez  $\geq 5$  % des sujets traités par Hizentra et à une fréquence plus élevée que chez les sujets traités par placebo. Le taux global de réactions indésirables a été similaire dans le groupe recevant une dose d'Hizentra de 0,2 g/kg de poids corporel et dans celui recevant une dose de 0,4 g/kg de poids corporel (50,9 % et 46,6 %, respectivement) et plus élevé que chez les patients recevant le placebo (33,3 %). Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient des réactions locales. Les réactions locales étaient plus fréquentes chez les sujets ayant reçu la dose de Hizentra de 0,4 g/kg de poids corporel que chez les sujets ayant reçu la dose de Hizentra de 0,2 g/kg de poids corporel (29,3% et 19,3%, respectivement). Toutes les réactions locales ont été d'intensité légère (94,5 %) ou modérée (5,5 %) et leur fréquence a eu tendance à diminuer au fil du temps. Aucun sujet n'a abandonné le traitement en raison d'une réaction locale.

Une réaction locale grave, un cas de dermatite allergique, a été signalée dans le groupe recevant une dose de Hizentra de 0,2 g/kg de poids corporel. La réaction a commencé à la semaine 9 de perfusion SC et a duré 15 jours. Un sujet a abandonné l'étude parce qu'il éprouvait de la fatigue, une réaction indésirable non grave.

**Tableau 5. Période de traitement de la PDIC par perfusion SC – Réactions indésirables survenant chez  $\geq 5\%$  des sujets traités par Hizentra et à une fréquence plus élevée que chez les sujets traités par placebo**

	Placebo		Hizentra à 0,2 g/kg		Hizentra à 0,4 g/kg	
	Nombre (%) de sujets n = 57	Nombre d'événements (fréquence/perfusion) n = 1 514*	Nombre (%) de sujets n = 57	Nombre d'événements (fréquence/perfusion) n = 2 007*	Nombre (%) de sujets n = 58	Nombre d'événements (fréquence/perfusion) n = 2 218*
Réactions locales <sup>†</sup>	4 (7.0)	7 (0.005)	11 (19.3)	54 (0.027)	17 (29.3)	49 (0.022)
Céphalées	2 (3.5)	2 (0.001)	4 (7.0)	5 (0.002)	4 (6.9)	4 (0.002)
Rhinopharyngite	1 (1.8)	1 (<0.001)	4 (7.0)	6 (0.003)	2 (3.4)	2 (<0.001)
Fatigue	1 (1.8)	1 (<0.001)	5 (8.8)	5 (0.002)	0	0
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (3.5)	2 (0.001)	3 (5.3)	3 (0.001)	2 (3.4)	2 (<0.001)
Chutes	0	0	3 (5.3)	8 (0.004)	1 (1.7)	1 (<0.001)
Douleur dorsale	1 (1.8)	1 (<0.001)	3 (5.3)	4 (0.002)	1 (1.7)	1 (<0.001)
Arthralgie	1 (1.8)	1 (<0.001)	3 (5.3)	4 (0.002)	1 (1.7)	1 (<0.001)
Douleur dans les extrémités	0	0	1 (1.8)	1 (<0.001)	3 (5.2)	3 (0.001)

SC = sous-cutanée.

\* Nombre de perfusions.

<sup>†</sup> Comprend les réactions suivantes au site de perfusion : érythème, enflure, douleur, induration, chaleur, hématome et prurit.

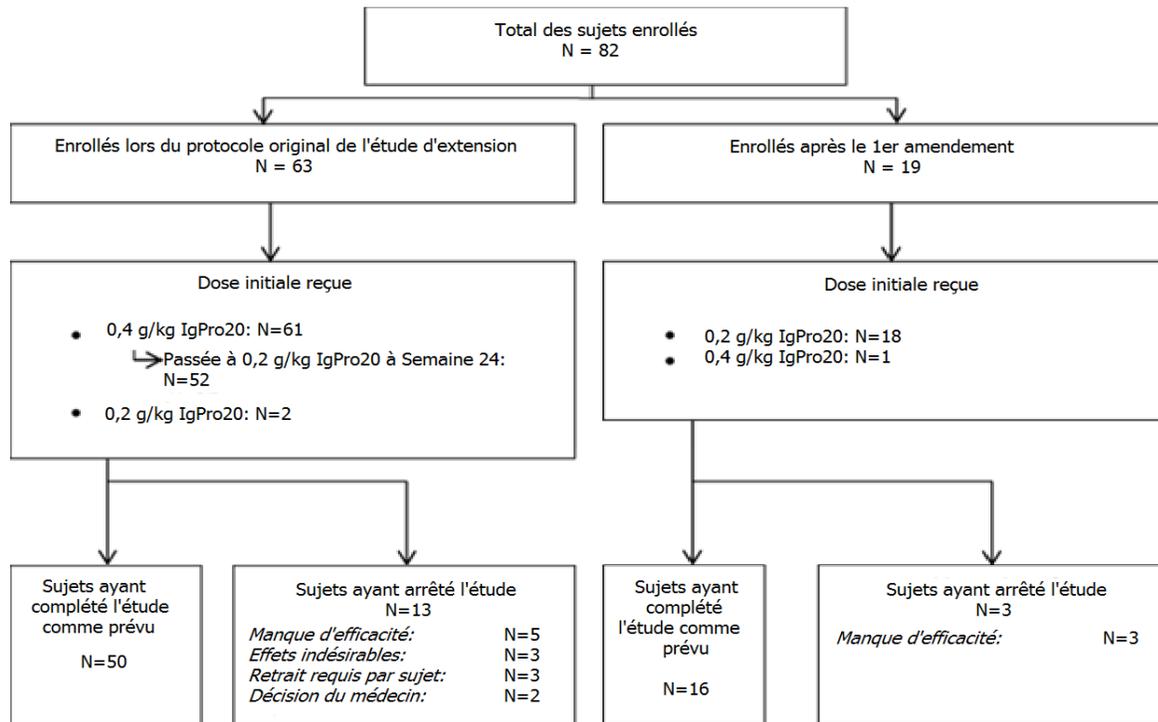
Des réactions indésirables systémiques pendant la période de restabilisation sous IgIV de l'étude pour des sujets également répartis aléatoirement et traités par Hizentra (n = 115) se sont produites à une fréquence de 0,098 (956 perfusions) par rapport à une fréquence de 0,027 (4 225 perfusions) pendant le traitement par Hizentra dans la période sous IgSC de l'étude. La fréquence des réactions systémiques avec Hizentra a été approximativement 4 fois moindre que la fréquence avec l'IgIV.

### Étude de prolongation de l'étude PATH

L'innocuité à long terme de Hizentra dans le traitement d'entretien du PDIC chez les sujets qui ont complété l'étude précédente PATH a été évaluée dans cette étude de prolongation multicentrique et ouverte.

Les 82 sujets de l'étude ont reçu des infusions sous-cutanées de 0,2 et/ou 0,4 g/L d'Hizentra pendant 48 semaines (figure 2).

**Figure 2 : Profil de l'étude**



Des événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 33 sujets (45,2%; 77 événements) dans le groupe de la dose 0,2 g/kg et 46 sujets (63,9%; 103 événements) dans le groupe de la dose 0,4 g/kg. La majorité des EI étaient légers (62,2%; 133 événements) ou modérés (29,3%; 35 événements) en intensité. Sept (7) sujets ont éprouvé 8 événements indésirables sérieux qui n'étaient pas causalement liés au traitement par Hizentra.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient des réactions locales associées à l'administration sous-cutanée (total : 18 sujets [22,0%]).

L'événement temporairement associé le plus fréquent est l'enflure au niveau du site de perfusion (9 sujets [11,0%] dans l'ensemble), la rhinopharyngite (8 sujets [9,8%] dans l'ensemble) et l'érythème au niveau du site de perfusion (7 sujets [8,5%] dans l'ensemble). Aucune nouvelle réaction indésirable n'a été observée au cours de l'étude de prolongation de l'étude PATH.

Trois sujets (3,7%) ont abandonné l'étude suite à 6 EI (enflure au site d'administration [2], érythème au site d'administration [2], pyrexie [1] et flutter auriculaire [1]).

### **8.3 Sans objet. Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques**

Sans objet.

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

#### **Conclusions de l'essai clinique**

En ce qui concerne les paramètres de laboratoire clinique, aucune inquiétude quant à l'innocuité n'a été relevée lors de ces études. Les cas de valeurs anormales observées ont été isolés et n'ont indiqué aucune tendance. De plus, aucune inquiétude n'a été relevée quant à la sécurité des patients.

Aucun changement cliniquement important des signes vitaux n'a été relevé, et la plupart des observations faisant suite aux examens physiques étaient normales au départ et à la dernière visite.

#### **Conclusions après la mise sur le marché**

Sans objet.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

*Parce que ces effets indésirables sont signalés après la commercialisation sur une base volontaire et qu'ils proviennent d'une population d'une taille inconnue, il n'est pas toujours possible de procéder à une estimation fiable de leur fréquence ou d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au produit.*

Les effets indésirables suivants ont été observés depuis la commercialisation de Hizentra. Cette liste n'inclut pas les réactions déjà rapportées dans les études cliniques de Hizentra :

- Troubles immunitaires : réactions anaphylactiques, comme une enflure du visage ou de la langue et un œdème pharyngé, une pyrexie, des frissons, des étourdissements, une hypertension/des variations de la pression artérielle, une sensation de malaise physique, une tachycardie et des bouffées congestives
- Troubles du système nerveux : syndrome de méningite aseptique (SMA), tremblements, sensation de brûlure
- Troubles généraux et affections au site d'administration : ulcère au site de perfusion, maladies de type grippal
- Troubles vasculaires : événements thromboemboliques, gêne thoracique (y compris une douleur thoracique)
- Troubles respiratoires : dyspnée
- Troubles hématologiques : hémolyse

### ***L'administration d'IgIV et les réactions indésirables reliées :***

Les effets indésirables suivants ont été identifiés et signalés lors de l'utilisation post-homologation d'immunoglobuline.

- Troubles respiratoires : Apnée, syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), Syndrome respiratoire aiguë post-transfusionnel (TRALI), cyanose, hypoxémie, œdème pulmonaire, bronchospasmes
- Cardiovasculaire : Arrêt cardiaque, collapsus vasculaire, hypotension
- Neurologique : Coma, évanouissement, convulsion
- Système tégumentaire : Syndrome de Stevens-Johnson, épidermolyse, érythème polymorphe, dermatose bulleuse, myalgie, respiration sifflante
- Hématologiques : Pancytopénie, leucopénie, test de Coombs direct
- Troubles généraux / Organisme entier : Frissons solennels
- Gastro-intestinaux : Dysfonction hépatique
- Insuffisance rénale : Dysfonction ou insuffisance rénale

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

#### **Vaccination**

Le transfert passif d'anticorps lors de l'administration d'immunoglobulines peut entraver, pendant une période pouvant aller d'au moins 6 semaines à tout au plus 3 mois, la réponse immunitaire aux vaccins à virus vivants tels que les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Après l'administration de ce produit, il faut attendre au moins 3 mois avant d'administrer un vaccin à virus vivant atténué. Dans le cas de la rougeole, la réponse peut être entravée jusqu'à 1 an. Il faut donc vérifier le statut d'anticorps chez les patients qui reçoivent le vaccin contre la rougeole. Le médecin responsable de l'immunisation doit être informé de tout traitement récent avec Hizentra afin de prendre les mesures nécessaires.

Comme la vaccination des patients atteints de déficit immunitaire primaire est un domaine en évolution, il est recommandé de consulter les lignes directrices appropriées concernant la vaccination

### **9.3 Interactions médicament-comportement**

Les interactions avec le comportement n'ont pas été établies.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Veuillez consulter la sous-rubrique Aperçu/Vaccination.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec des aliments.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

On n'a pas déterminé si le médicament avait des interactions avec les produits à base d'herbes médicinales.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Les divers anticorps transmis passivement par les préparations d'immunoglobulines peuvent entraîner une interprétation erronée des examens sérologiques.

La transmission passive d'anticorps aux antigènes érythrocytaires (A, B et D) peut interférer avec les résultats de certaines analyses sérologiques visant à déceler la présence d'isoanticorps anti-érythrocytaires (test de Coombs).

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

#### Traitement du déficit immunitaire primaire et secondaire

Les déficits immunitaires primaires (DIP) comprennent une variété de troubles qui se caractérisent par un défaut intrinsèque du système immunitaire qui rend le patient plus vulnérable aux infections. Ces infections peuvent être fatales si elles ne sont pas traitées. Les désordres associés à un DIP représentent un spectre de plus de 100 défauts du système immunitaire. Les DIP les plus communs comprennent des désordres de l'immunité humorale (ayant un effet sur la différenciation des cellules B ou sur la production d'anticorps), des défauts des cellules T ainsi que des défauts combinés des cellules B et T, des désordres des cellules phagocytaires et des déficits du complément. Les manifestations cliniques importantes de ces désordres comprennent des infections multiples malgré l'agressivité du traitement, des infections par des microorganismes inhabituels ou opportunistes et une faible croissance ou une incapacité à se développer.

Les déficits immunitaires secondaires (DIS) englobent un groupe d'affections qui sont engendrées par des facteurs autres que des causes primaires ou génétiques, tels que des séquelles à la suite de certaines maladies, de tumeurs malignes ou de traitements avec des médicaments. Il en résulte une hypogammaglobulinémie<sup>20</sup> qui rend le patient vulnérable aux infections et qui nécessite un traitement de substitution aux immunoglobulines tout comme dans les cas des DIP.

Le traitement de substitution aux immunoglobulines est le traitement standard d'usage pour les patients atteints d'un déficit immunitaire. L'administration d'IgG exogènes offre une immunité passive qui prévient les infections les plus récurrentes.

Hizentra, Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) (IgSC), contient un large spectre d'anticorps IgG opsonisants et neutralisants dirigés contre une grande variété d'agents bactériens et viraux. La répartition des sous-classes d'Ig est fortement proportionnelle à celui du plasma humain natif. Des doses appropriées de ce médicament sont susceptibles de ramener à une valeur normale des taux d'IgG anormalement bas et ainsi contribuer à la prévention des infections en cas d'immunodéficience.

#### Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

Le mode d'action dans la PDIC n'est pas complètement compris.

### 10.2 Pharmacodynamie

N'est pas applicable.

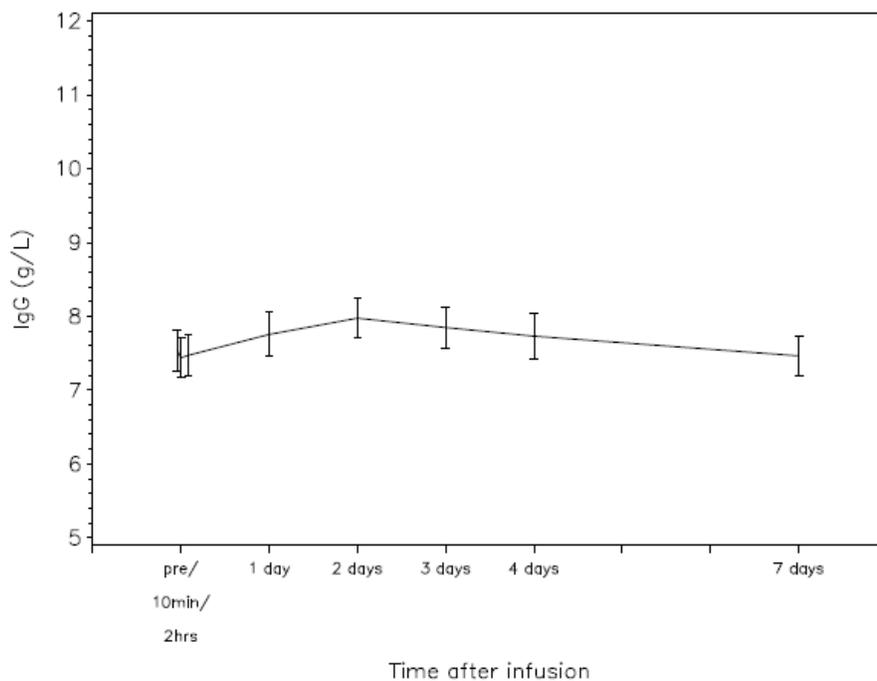
### 10.3 Pharmacocinétique

#### Traitement du déficit immunitaire primaire et secondaire

Une sous-étude de pharmacocinétique a été réalisée dans un sous-ensemble de patients ayant participé à l'étude pivot européenne de phase III, qui s'est déroulée à divers moments sur un seul intervalle de traitement lors de l'évaluation de l'efficacité. La sous-étude de pharmacocinétique avait pour objectif de déterminer l'aire sous la courbe (ASC) obtenue à l'aide de la méthode des trapèzes (analyse non compartimentale), la concentration maximale ( $C_{max}$ ) d'IgG totales et le temps de concentration maximale nécessaire pour l'atteindre ( $T_{max}$ ) ainsi que les concentrations sériques des sous-classes d'IgG. Les valeurs correspondant à la concentration sérique minimale ( $C_{min}$ ) d'IgG totales ont également été mesurées chez tous les patients (avant la perfusion 1, 4, 8, 12 à 17, 20 et, par la suite, après chaque quatrième perfusion) au cours de l'étude et ont été analysées en tant que critère d'évaluation primaire (veuillez consulter la rubrique ESSAIS CLINIQUES).

La concentration moyenne d'IgG a varié entre 7,44 et 7,98 g/L. La  $C_{max}$  moyenne a été de 8,26 g/l et a été atteinte après une période médiane de 2 jours (voir **Figure 3**). Aucun écart pertinent n'a été constaté en ce qui concerne la concentration moyenne sérique d'IgG totales lors de l'analyse par groupe d'âge.

**Figure 3 : Moyenne de la concentration sérique d'IgG totales au cours d'un intervalle de traitement à la semaine 28 ± 1, population pharmacocinétique (étude pivot européenne de phase III)**



IgG = Immunoglobulin G.

Mean and standard error data are shown (N=23).

Les valeurs de la  $C_{\min}$  d'IgG ont été analysées en tant que critère d'évaluation primaire. La moyenne des valeurs médianes des  $C_{\min}$  d'IgG à l'état d'équilibre a été de 8,10 g/L chez tous les patients traités pendant la période d'évaluation de l'efficacité, et ces valeurs ont été stables tout au long de la période de traitement avec Hizentra.

Des simulations fondées sur des modèles pharmacocinétiques de population empiriques suggèrent que des niveaux d'exposition aux IgGs comparables ( $ASC_{0-14 \text{ jours}}$ ,  $C_{\min 14 \text{ jours}}$ ) pourraient être obtenus si Hizentra est administré par voie sous-cutanée toutes les semaines ou toutes les 2 semaines en doublant la dose hebdomadaire.

De plus, des simulations fondées sur des modèles pharmacocinétiques de la population empiriques suggèrent que pour la même dose hebdomadaire totale, des perfusions de Hizentra administrées 2 à 7 fois par semaine (posologie fréquente) produisent des niveaux d'exposition aux IgGs comparables à une administration hebdomadaire (ASC équivalentes, avec un pic de concentration d'IgG un peu plus faible ( $C_{\max}$ ) et un minimum légèrement plus élevé ( $C_{\min}$ )). La posologie fréquente réduit la variation entre le pic et le minimum dans l'exposition à Hizentra, qui entraîne ainsi des expositions aux IgG plus soutenues.

Les ratios des sous-classes d'IgG individuelles contribuant aux IgG totales à l'état d'équilibre au cours de l'étude pivot européenne de phase III et de l'étude de soutien américaine de phase III se situaient généralement à l'intérieur des limites de l'intervalle des ratios physiologiques en ce qui concerne les sous-classes d'IgG rapportées dans la littérature scientifique<sup>21,22</sup> indiquant que le traitement avec Hizentra devrait fournir une protection contre une gamme de différents types d'infection qui est comparable à ce que l'on retrouve chez les personnes en bonne santé. Les concentrations des sous-classes d'IgG étaient semblables dans tous les groupes d'âge.

#### Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

Dans l'étude PATH, les sujets ( $n = 172$ ) ont atteint des concentrations minimales soutenues sur une période de 24 semaines lorsqu'ils ont reçu des doses hebdomadaires de 0,2 g/kg de poids corporel et de 0,4 g/kg de poids corporel, respectivement. La concentration minimale moyenne (ET) d'IgG après 24 semaines de traitement par Hizentra dans le groupe recevant la dose de 0,4 g/kg de poids corporel a été de 20,8 (3,23) g/L et elle a été de 15,3 (2,57) g/L dans le groupe recevant la dose de 0,2 g/kg de poids corporel.

Les caractéristiques pharmacocinétiques des IgG chez les sujets atteints de PDIC ont principalement été décrites à l'aide de méthodes de pharmacocinétique de population appliquées aux données regroupées de 2 essais cliniques (voir ESSAIS CLINIQUES). La clairance moyenne (IC à 95 %) a été estimée à 0,453 (0,431, 0,474) L/jour et le volume de distribution central a été estimé à 4,69 (4,38, 5,01) L. Le Tableau 6 résume les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre après l'administration de Hizentra.

**Tableau 6. Résumé des paramètres pharmacocinétiques des IgG sériques à l'état d'équilibre dans la population simulée des sujets atteints de PDIC**

Paramètre pharmacocinétique	Valeur médiane avec Hizentra à 0,2 g/kg (intervalle de prévision à 90 %)	Valeur médiane avec Hizentra à 0,4 g/kg (intervalle de prévision à 90 %)
$C_{max}$ (g/L)	17,4 (12,9, 25,1)	22,2 (16,6, 30,6)
$C_{min}$ (g/L)	16,5 (11,9, 24,3)	20,4 (14,9, 28,9)
$ASC_{0-7 \text{ jours}}$ (g·jours/L)	119 (87,4, 173)	150 (112, 209)

$C_{max}$  = concentration maximale;  $C_{min}$  = concentration minimale;  $ASC_{0-7 \text{ jours}}$  = aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps à 7 jours

La clairance et le volume de distribution central des IgG ont été positivement corrélés au poids corporel total.

### Modélisation et simulation pharmacocinétiques

#### Schéma posologique à administration bimensuelle (toutes les 2 semaines) ou à administration plus fréquente (2 fois par semaine ou quotidienne)

Le modèle final de pharmacocinétique de population a été utilisé pour simuler les profils et les paramètres pharmacocinétiques sériques des IgG après l'administration de Hizentra selon des schémas posologiques à administration bimensuelle ou plus fréquente à des sujets atteints de PDIC. Comparativement à l'administration hebdomadaire, selon les prévisions du modèle, l'administration de Hizentra sur une base bimensuelle (toutes les 2 semaines) au double de la dose hebdomadaire entraîne une exposition comparable aux IgG [ASC équivalentes, avec une concentration maximale des IgG ( $C_{max}$ ) légèrement plus élevée et une concentration minimale ( $C_{min}$ ) légèrement plus faible]. De plus, selon les prévisions de la modélisation et de la simulation pharmacocinétiques, pour la même dose hebdomadaire totale (0,2 g/kg ou 0,4 g/kg), les perfusions de Hizentra administrées deux fois par semaine ou quotidiennement (schéma posologique à administration fréquente) entraînent des expositions aux IgG comparables à celles obtenues avec une administration hebdomadaire [ASC équivalentes, avec une concentration maximale des IgG ( $C_{max}$ ) légèrement plus faible et une concentration minimale ( $C_{min}$ ) légèrement plus élevée]. Les schémas posologiques à administration fréquente réduisent l'écart entre la concentration maximale et la concentration minimale et sont donc associés à des expositions aux IgG plus constantes.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Hizentra, Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) (IgSC), peut être conservé, soit dans le réfrigérateur, soit à température ambiante (de +2°C à +25°C). Hizentra est stable jusqu'à la date de péremption qui est indiquée sur son emballage extérieur et sur l'étiquette du flacon/seringue pré-remplie.

NE PAS CONGELER. Ne pas utiliser le produit qui a été congelé. Ne pas agiter le flacon/seringue pré-remplie.

Conserver Hizentra dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière/

La solution de Hizentra ne contient aucun agent de conservation et doit être administrée dès que possible une fois que le flacon/la seringue pré-remplie est ouvert(e).

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Hizentra, Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) (IgSC), est une solution claire variant de jaune pâle à brun clair.

- Avant l'administration, il convient d'examiner à l'œil nu chaque flacon/seringue pré-remplie de Hizentra, et ce, chaque fois que la solution et le contenant le permettent afin d'y déceler toute particule. Ne pas utiliser si la solution est trouble ou si elle contient des particules.
- Il convient de vérifier la date de péremption du produit sur l'étiquette du flacon ou de la seringue pré-remplie. Il ne faut pas l'utiliser après la date de péremption.
- Il ne faut pas mélanger Hizentra avec tout autre produit.
- Ne pas agiter le flacon/la seringue pré-remplie de Hizentra.
- Utiliser une technique aseptique au moment de la préparation et de l'administration de Hizentra.
- Le flacon/la seringue pré-remplie de Hizentra est destiné(e) à un usage unique seulement. Jeter tout produit non utilisé après chaque perfusion conformément aux exigences locales.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Immunoglobuline sous-cutanée (humaine)

Nom chimique : Immunoglobuline sous-cutanée (humaine)

Formule moléculaire et masse moléculaire : Sans objet

Formule de structure : L'ingrédient actif de Hizentra est une composante du plasma humain, appelée immunoglobuline G (IgG). L'immunoglobuline G (IgG) polyvalente humaine est une molécule en Y qui est constituée de deux chaînes lourdes (chaînes H) identiques, qui comportent chacune une séquence d'environ 420 résidus d'acides aminés et de deux chaînes légères (chaînes L) identiques, qui comportent chacune une séquence d'environ 210 résidus d'acides aminés. La chaîne H est constituée de quatre zones ou domaines distincts ( $V_H$ ,  $C_{H1}$ – $C_{H3}$ ) et d'une région charnière, alors que la chaîne L est constituée de deux domaines ( $V_L$  et  $C_L$ ). Les domaines  $V_H$  et  $V_L$  ont des variations de séquence importantes, alors que les autres domaines de la chaîne H ( $C_{H1}$ – $C_{H3}$ ), et le domaine  $C_L$ , sont stables. Les chaînes H sont reliées entre elles et à la chaîne L par des ponts disulfures et des liaisons non covalentes. L'IgG est caractérisée par sa composition de chaînes H de type  $\gamma$ . Les chaînes L peuvent appartenir soit au type  $\kappa$  ou au type  $\lambda$ . Le poids moléculaire de la chaîne H est d'environ 50 kDa, celui de la chaîne L est d'environ 25 kDa et celui de la molécule entière d'IgG est d'environ 150 kDa. La combinaison structurelle des domaines  $V_H$  et  $V_L$  détermine la forme du site de liaison à l'antigène. Ainsi, l'IgG dispose de deux sites de liaison identiques, situés à l'extrémité N-terminale de la molécule, c'est-à-dire le fragment Fab. Ensemble, les deux domaines situés à l'extrémité C-terminale des deux chaînes H ( $C_{H2}$  et  $C_{H3}$ ), qui forment le fragment Fc de la molécule d'IgG, sont responsables de plusieurs activités effectrices de la molécule d'IgG (tel que : la liaison à des cellules immunitaires possédant des récepteurs Fc). Environ 3 % de la masse moléculaire est constituée de glucides liés au  $C_{H2}$  situés dans le fragment Fc de la molécule. Il existe quatre sous-classes d'IgG humaine : IgG1, IgG2, IgG3 et IgG4. La différence entre ces sous-classes se situe au chapitre de la composition en acides aminés des chaînes  $\gamma$ , de leur concentration relative, du nombre et de la position des ponts disulfures entre les chaînes et des activités biologiques.

Propriétés physicochimiques : Un mL de solution contient : 200 mg d'immunoglobuline humaine normale (pureté en IgG d'au moins 98 %).

#### Répartition des sous-classes d'IgG

IgG1.....69 %

IgG2.....26 %

IgG3.....3 %

IgG4.....2 %

Norme pharmaceutique : Pharmacopée

#### Caractéristiques du produit :

Hizentra, Immunoglobuline sous-cutanée (humaine) (IgSC), est une solution protéique à 20 % et prête à l'emploi, composée d'immunoglobulines G (IgG) humaines polyvalentes destinée à être administrée par voie sous-cutanée. Hizentra est fabriqué à partir d'importants pools de plasma humain à l'aide d'un procédé combinant le fractionnement à l'éthanol froid, le fractionnement à l'acide octanoïque et la chromatographie à échange d'anions. De plus, le processus de fabrication de Hizentra inclut une étape de chromatographie par immunoaffinité qui réduit spécifiquement les anticorps de groupes sanguins A et B (isoagglutinines A et B). Les protéines IgG ne sont pas soumises à la chaleur ni à une modification enzymatique ou chimique. Les fonctions des fragments Fc et Fab des molécules d'IgG sont préservées. Les analyses des fonctions du fragment Fab portaient sur sa capacité de liaison à des antigènes, alors que les analyses des fonctions du fragment Fc portaient sur l'activation du complément et l'activation des leucocytes par l'intermédiaire des récepteurs Fc (déterminé à l'aide d'IgG complexés).

En raison de sa concentration plus élevée en IgG, on peut s'attendre à ce que l'utilisation d'une préparation d'IgSC à 20 % réduise le volume et la durée de la perfusion comparativement aux préparations d'IgSC de concentration plus faible actuellement utilisées lors d'un traitement de substitution.

La teneur en IgA doit toujours être  $\leq$  à 50 mg/L. Hizentra a une pureté  $\geq$  à 98 % d'IgG et un pH de 4,8. Hizentra contient environ 250 mmol/L de L-proline (un acide aminé non essentiel) comme stabilisant, 0,02 g/L de polysorbate 80 ainsi que des traces de sodium. Hizentra ne contient aucun stabilisant de nature glucidique (p. ex. sucrose et maltose) ni agent de conservation.

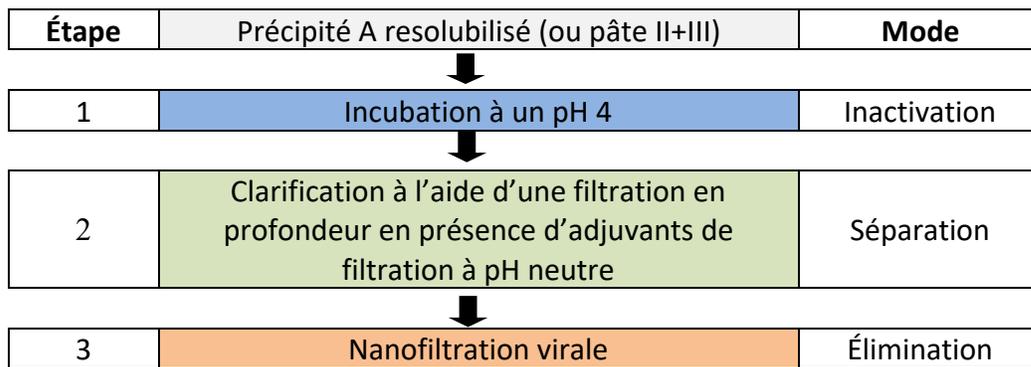
Tout le plasma utilisé dans la fabrication de Hizentra est testé en utilisant des analyses sérologiques approuvées par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour la détection de l'antigène de surface de l'hépatite B (AgsHB), des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC) et le virus de l'immunodéficience humaine de type 1 et de type 2 (VIH-1/2). Il est

également assujetti à un test des acides nucléiques (TAN) approuvé par la FDA pour la détection du VHC et du VIH-1. Ces tests ont été non réactifs (négatifs).

### Inactivation virale

Le procédé de fabrication de Hizentra comprend trois étapes (voir **Figure 4**) qui ont démontré une forme additive de réduire le risque de transmission des virus. Parmi les étapes spécifiques à la clairance virale, notons l'incubation à un pH de 4 pour inactiver les virus avec enveloppe et le VB19 et la filtration virale pour éliminer, par exclusion de taille, les virus avec et sans enveloppe de taille aussi infime qu'environ 20 nanomètres. Une étape de filtration en profondeur additionnelle permet d'éliminer les protéines résiduelles autres que les IgG et favorise la capacité de réduire la présence de virus.

**Figure 4** : Le procédé de réduction des pathogènes utilisé dans la fabrication de Hizentra



Ces étapes ont été validées de façon indépendante lors d'une série d'expériences *in vitro* portant sur leur capacité à inactiver ou à éliminer à la fois les virus avec et sans enveloppe. Le **tableau 7** fait état de la clairance virale lors du processus de fabrication de Hizentra et celle-ci est exprimée sous la forme du  $\log_{10}$  du facteur de réduction moyen (LFR).

**Tableau 7 : Inactivation et élimination des virus dans Hizentra**

	VIH-1	VPR	VDVB	VNO	VEMC	MVM
<b>Propriété du virus</b>						
Génome	ARN	ADN	ARN	ARN	ARN	ADN
Enveloppe	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Taille (nm)	80-100	120-200	50-70	50-70	25-30	18-24
<b>Étape liée au procédé de fabrication</b>	<b>Moyen de LFR</b>					
Incubation à un pH 4	≥5,6	≥6,1	4,6	≥7,8	nt	nt
Filtration en profondeur	≥6,7	≥5,7	3,5±0,2	3,0±0,4	5,7±0,2	3,7±0,3
Filtration virale	≥4,7	≥5,8	≥4,6*	≥6,8	≥6,3*	≥6,5*
<b>Réduction globale (unités log<sub>10</sub>)</b>	<b>≥17,0</b>	<b>≥17,6</b>	<b>≥12,7</b>	<b>≥17,6</b>	<b>≥12,0</b>	<b>≥10,2</b>

VIH-1, virus de l'immunodéficience humaine de type 1, un modèle pour le VIH-1 et le VIH-2; VPR, virus de la pseudorange, modèle non spécifique des virus à ADN avec enveloppe de grande taille (p. ex. virus de l'herpès); VDVB, virus de la diarrhée virale des bovins, modèle de virus de l'hépatite C; VNO, Virus du Nil occidental; VEMC, virus de l'encéphalomyocardite, un modèle de virus de l'hépatite A; MVM, virus minute de la souris, un modèle de petits virus à ADN sans enveloppe qui présentent une très grande résistance (p. ex. les parvovirus); VB19, parvovirus B19; LFR, log<sub>10</sub> du facteur de réduction; nt : non testée.

\*Les validations ont été effectuées utilisant deux filtres différents pour l'élimination de virus (Pall DV20 filtre d'élimination virale et Sartorius Virosart HC filtre d'élimination virale). Les valeurs représentent le résultat le plus défavorable.

†La clairance virale du parvovirus humain B19 a été étudiée expérimentalement à l'étape d'incubation au pH de 4. Le LFR estimé obtenu est de ≥5,65.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

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

#### Traitement du déficit immunitaire primaire et secondaire

Les données d'efficacité clinique sont résumées dans deux études :

- L'étude pivot européenne de phase III, une étude prospective, multicentrique, ouverte et comportant un bras unique qui évaluait un traitement par voie sous-cutanée avec Hizentra chez des patients atteints d'un déficit immunitaire primaire (DIP) ayant été traités initialement avec d'autres produits d'IgIV ou d'IgSC pendant au moins 6 mois.
- L'étude de soutien américaine de phase III, une étude prospective, multicentrique, ouverte et comportant un bras unique qui évaluait un traitement par voie sous-cutanée avec Hizentra chez des patients atteints d'un DIP ayant été traités initialement avec d'autres produits d'IgIV pendant au moins 3 mois.

#### **Étude pivot européenne de phase III**

##### *Aspect démographique de l'étude et organisation de l'essai :*

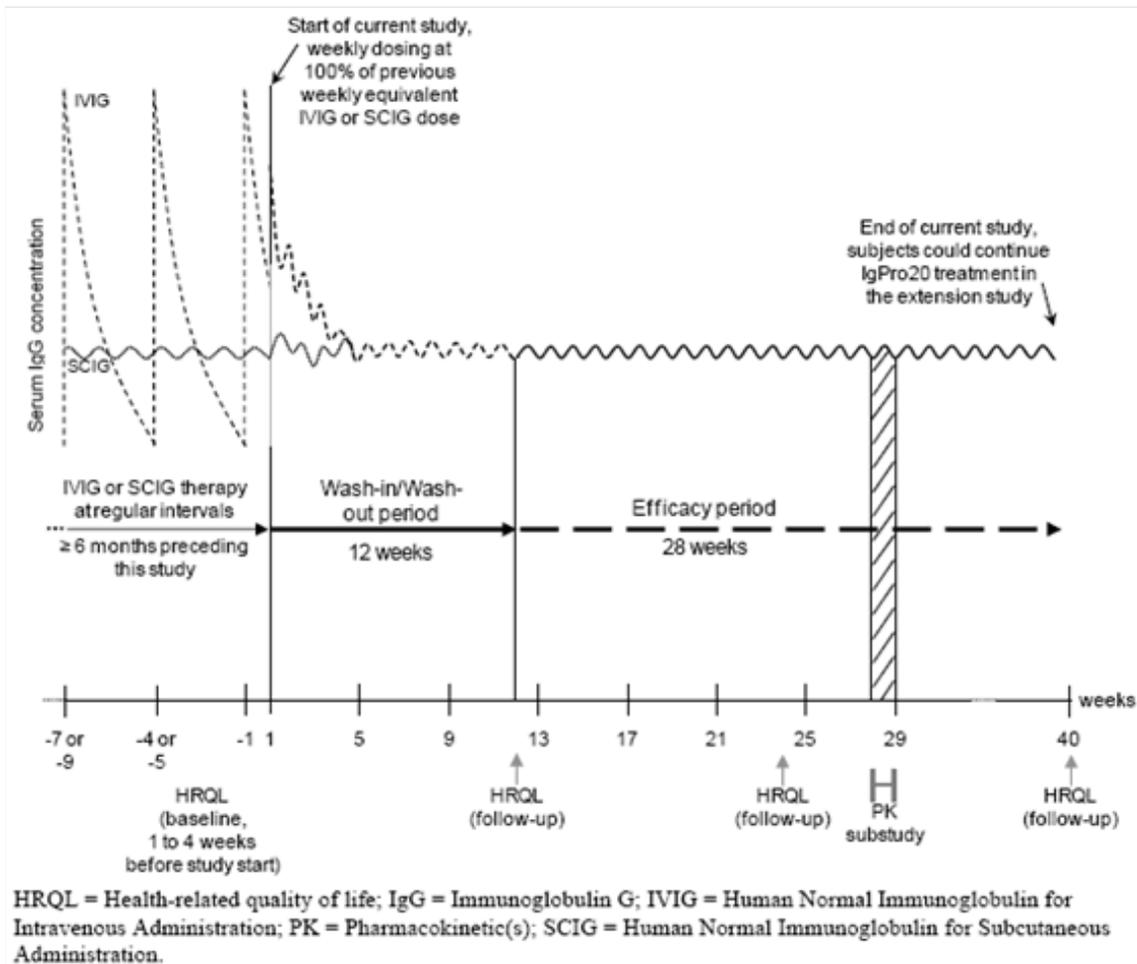
Cette étude prospective, multicentrique, ouverte et comportant un bras unique menée en Europe évaluait l'efficacité, l'innocuité, la tolérabilité et les paramètres pharmacocinétiques de Hizentra chez les patients atteints d'un DIP ayant été traités initialement avec d'autres produits d'IgIV ou d'IgSC pendant au moins 6 mois. L'étude a été réalisée chez 51 patients adultes et pédiatriques (dont 25 patients âgés de moins de 18 ans) qui ont été traités à l'aide de perfusions sous-cutanées hebdomadaires de Hizentra pendant une période de mise en route et d'élimination de 12 semaines, suivie d'une période d'efficacité de 28 semaines qui a permis d'évaluer l'efficacité, les paramètres pharmacocinétiques, l'innocuité et la tolérabilité de Hizentra, ainsi que la qualité de vie liée à la santé (voir **Figure 5**).

Les doses de Hizentra administrées au cours de l'étude étaient généralement égales à l'équivalent hebdomadaire des doses que le patient recevait lors de son traitement antérieur aux IgIV ou aux IgSC.

Durant la période d'efficacité, la dose moyenne hebdomadaire de Hizentra variait de 117,4 mg/kg à 120,7 mg/kg de poids corporel, avec des doses individuelles médianes variant de 59 mg/kg à 243 mg/kg de poids corporel (équivalant à des doses accumulées mensuelles de 236 mg/kg à 972 mg/kg de poids corporel).

La durée médiane de perfusion hebdomadaire était de 1,17 heure avec une utilisation de deux sites d'injection en moyenne.

Figure 5 – Schematic Overview of the overall Design of the Pivotal Phase III EU Study



Tous les 51 patients qui ont participé à l'étude ont été traités avec Hizentra et ont été affectés au groupe « population traitée ». Le groupe « population en intention de traiter » comprenait 46 patients traités au cours de la période d'efficacité, tandis que le groupe « population d'efficacité *per protocole* » était composé de 34 patients ayant complété l'étude *per protocole*. Dans la population en intention de traiter, 15 (32,6 %) patients étaient des femmes et 31 (67,4 %) étaient des hommes. Tous les patients étaient de race blanche. L'âge moyen était de 21,5 ans (17 patients étaient âgés de moins de 12 ans); le poids corporel moyen était de 52,1 kg. Vingt-huit patients (60,9 %) souffraient d'immunodéficience commune variable (IDCV), 17 patients (37,0 %) souffraient d'agammaglobulinémie liée au chromosome X et 1 patient souffrait d'agammaglobulinémie autosomique récessive (AGAR). Parmi la population en intention de traiter, 27 patients avaient initialement reçu un traitement aux IgIV et 19 avaient initialement reçu un traitement aux IgSC.

### Objectifs primaires

L'objectif primaire consistait à atteindre, tout au long du traitement avec Hizentra, des valeurs soutenues des concentrations sériques minimales (Cmin) d'IgG totales comparables à celles obtenues avec les traitements d'IgG antérieurs (IgIV ou IgSC). Cette évaluation a eu lieu dans la population en intention de traiter à partir d'une comparaison descriptive de 3 valeurs des Cmin obtenues au cours des 3 à 6 derniers mois du traitement antérieur du patient avant le début de l'étude (valeurs de base), par rapport à 6 valeurs consécutives des Cmin mesurées lorsque le traitement avec Hizentra a atteint l'état d'équilibre.

### Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires comprenaient des évaluations de l'efficacité pendant la période d'efficacité de 28 semaines (le nombre d'épisodes d'infection [y compris des infections bactériennes graves], les jours où un patient était absent du travail, de l'école, de la maternelle ou de la garderie ou incapable d'accomplir ses activités normales en raison d'une infection, les jours d'hospitalisation en raison d'une infection et l'utilisation d'antibiotiques pour la prophylaxie et le traitement d'infections), la qualité de vie liée à la santé (QVLS) et l'innocuité (IEs, tolérabilité locale, paramètres de laboratoire clinique, signes vitaux et examen physique).

L'efficacité de Hizentra, démontrée à l'aide de l'analyse primaire de l'efficacité, était appuyée de façon systématique par les résultats des analyses secondaires de l'efficacité lors de la période d'efficacité. Aucun patient n'a signalé une infection bactérienne grave pendant la période d'efficacité de cette étude (taux annuel de 0 infection bactérienne grave par patient par année; limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % : 0,192).

Les autres objectifs secondaires évalués au cours de la période d'efficacité étaient : le taux annuel des infections (5,18 infections par patient par année), le nombre annuel de jours où le patient était absent du travail, de l'école, de la maternelle ou de la garderie ou incapable d'accomplir ses activités normales (8,00 jours par patient par année), les jours d'hospitalisation (3,48 jours par patient par année) et l'utilisation d'antibiotiques (72,25 jours par patient par année).

### **Étude de soutien américaine de phase III**

Une étude prospective, multicentrique, ouverte et comportant un bras unique a été réalisée aux États-Unis en vue d'évaluer l'efficacité, la tolérabilité et l'innocuité de Hizentra chez des patients adultes et pédiatriques atteints de DIP. Les patients qui recevaient initialement un traitement mensuel aux IgIV ont été convertis à des administrations sous-cutanées hebdomadaires de Hizentra pour une période de 15 mois (période de mise en route et d'élimination de 3 mois, suivie d'une période d'évaluation de l'efficacité de 12 mois). L'analyse de l'efficacité portait sur 38 patients assignés au groupe dit «population en intention de traiter modifiée» (MITT). La population MITT comprenait des patients qui avaient effectué la période de mise en route et d'élimination et qui avaient reçu au moins une perfusion de Hizentra pendant la période d'évaluation de l'efficacité.

Les doses hebdomadaires de Hizentra au cours de la période d'évaluation de l'efficacité dans la population en intention de traiter (ITT) variaient de 72 à 379 mg/kg de poids corporel. Les patients ont reçu un total de 2 264 perfusions de Hizentra.

L'objectif primaire visait à évaluer si le taux annuel des infections bactériennes graves (IBG) par patient au cours de la période d'évaluation de l'efficacité était inférieur à 1. L'objectif primaire de l'étude de soutien américaine de phase III a clairement été atteint en ce qui a trait à la démonstration de l'efficacité de Hizentra dans le traitement des patients atteints de DIP, étant donné qu'aucun des patients n'a développé une infection bactérienne grave, ce qui correspond donc à un taux annuel de 0 IBG par patient par année (limite supérieure de l'intervalle de confiance à 99 % de 0,132).

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le taux annuel de toutes les infections (2,76 infections par patient par année), l'utilisation d'antibiotiques pour le traitement d'infections (48,5 jours par patient par année : prophylaxie ou traitement), le nombre de jours où le patient est absent du travail, de l'école, de la maternelle ou de la garderie ou incapable d'accomplir des activités normales en raison d'une infection (2,06 jours par patient par année) et les jours d'hospitalisation en raison d'une infection (0,2 jour par patient par année). Toutes ces données ont permis de démontrer que le traitement aux IgSC avec Hizentra est hautement efficace chez les patients atteints de DIP lorsqu'il est administré en doses hebdomadaires et que celles-ci permettent d'obtenir des taux sériques en IgG comparables aux taux sériques en IgG moyens obtenus avec les traitements d'IgIV que les patients recevaient antérieurement.

## Traitement de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique

### **Étude PATH**

L'innocuité, l'efficacité et la tolérabilité de Hizentra chez les patients atteints de PDIC ont été évaluées dans l'étude de phase 3 PATH [Polyneuropathy and Treatment with Hizentra], une étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire, contrôlée par placebo, en groupes parallèles. 172 sujets précédemment traités par IgIV ont été répartis aléatoirement pour recevoir une dose hebdomadaire de Hizentra de 0,2 g/kg de poids corporel, une dose hebdomadaire de Hizentra de 0,4 g/kg de poids corporel ou un placebo, et ils ont été suivis pendant les 24 semaines suivantes. La durée médiane (plage) de l'exposition a été de 162,0 (2, 167) jours dans le groupe recevant la dose de Hizentra de 0,2 g/kg de poids corporel et de 162,5 (1, 166) jours dans le groupe recevant la dose de Hizentra de 0,4 g/kg de poids corporel. Le nombre médian (plage) de sites de perfusion utilisés en parallèle par les sujets a été de 4 (1, 8). Au total, 57 sujets ont reçu 1 514 perfusions dans le groupe recevant le placebo, 57 sujets ont reçu 2 007 perfusions dans le groupe recevant la dose de Hizentra de 0,2 g/kg de poids corporel, et 58 sujets ont reçu 2 218 perfusions dans le groupe recevant la dose de Hizentra de 0,4 g/kg de poids corporel. 110 des 172 sujets (64%) étaient des hommes, leur âge variant de 24,7 à 82,7 ans (médiane : 57,8).

Le critère d'évaluation primaire était le pourcentage de sujets qui présentaient une rechute de PDIC (définie comme une augmentation de  $\geq 1$  point du score INCAT [*Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment*] comparativement à la valeur de départ) ou étaient retirés de l'étude pendant la période de traitement par IgSC pour une raison quelconque.

### Étude de prolongation de l'étude PATH

Une étude de prolongation de 48 semaines, ouverte, multicentrique et de phase 3 a été réalisée chez 82 patients atteints de PIDC qui avaient participé à l'étude PATH. L'étude de prolongation a évalué l'innocuité et l'efficacité à long terme de la thérapie d'entretien Hizentra dans les deux doses hebdomadaires suivantes : 0,2 g/kg et 0,4 g/kg de poids corporel. En raison de la conception de l'étude, le même sujet pouvait recevoir les deux doses pendant l'étude; 72 sujets ont reçu des doses de 0,4 g/kg et 73 sujets ont reçu des doses de 0,2 g/kg pendant la période d'évaluation de l'efficacité. La période moyenne d'évaluation de l'efficacité était de 125,8 jours (fourchette: 1-330) dans le groupe de la dose de 0,2 g/kg de poids corporel et de 196,1 jours (fourchette: 1-330) dans le groupe de la dose de 0,4 g/kg de poids corporel. Les patients qui ont complété l'étude pivot PATH sans rechute avec la dose de 0,4 g/kg de poids corporel et ont initialement reçu cette dose dans l'étude de prolongation ont eu un taux de rechute de 5,6% (1/18 patients). Pour les patients ayant reçu une dose de 0,4 g/kg de poids corporel dans l'étude de prolongation de l'étude PATH, 9,7% (7/72 patients) ont subi une rechute.

## 14.2 Résultats de l'étude

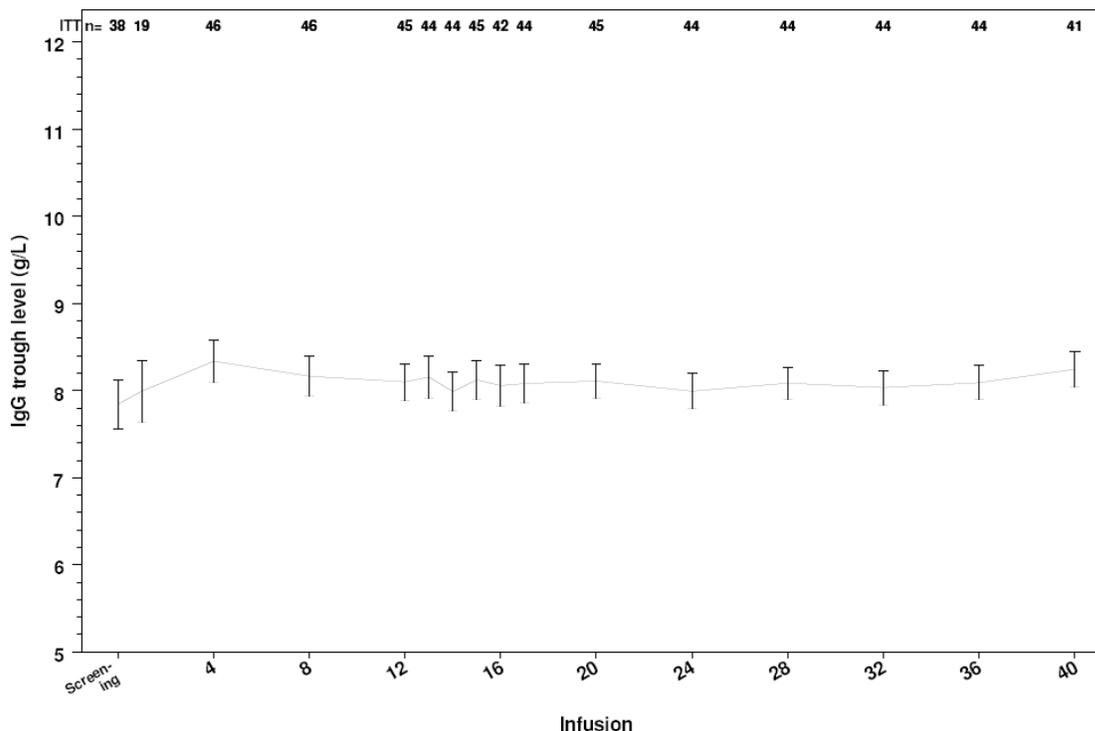
### Étude pivot européenne de phase III

#### Objectif primaire

L'objectif primaire de l'étude pivot européenne de phase III visant à démontrer l'efficacité de Hizentra dans le traitement des patients souffrant d'un DIP a clairement été atteint, étant donné que des valeurs soutenues des  $C_{\min}$  d'IgG ont été obtenues. La moyenne des valeurs médianes individuelles des  $C_{\min}$  d'IgG a augmenté de 8,1 % lors du traitement avec Hizentra (intervalle de 7,99 à 8,25 g/L) (voir **Figure 6**). Les taux constants d'Ig à l'état d'équilibre sont globalement semblables à ceux trouvés dans la population générale.<sup>26</sup>

De plus, les valeurs moyennes des  $C_{\min}$  d'IgG étaient généralement stables au cours de la période d'efficacité, démontrant la persistance de l'efficacité.

**Figure 6 : Moyenne des concentrations sériques minimales d'IgG en fonction du temps (population en intention de traiter)**



### Objectifs secondaires

Bien que dans ce groupe la valeur des jours de travail manqués par année soit comparable à celle d'un travailleur allemand typique qui n'est pas immunovulnérable (7,3 jours)<sup>27</sup>, les données ont été biaisées par un des patients qui s'est absenté 71 jours en raison d'une infection pendant la période d'efficacité (travail/école/maternelle/garderie ou incapable d'accomplir des activités normales).

On n'a observé aucune tendance constante ou cliniquement importante qui suggère que le groupe d'âge, le type de maladie ou le traitement de substitution antérieur auraient eu un effet sur l'efficacité de Hizentra. Dans l'ensemble, l'étude a démontré que le traitement aux IgSC avec Hizentra est hautement efficace pour soigner les patients adultes et pédiatriques atteints d'un DIP lorsqu'il est administré à environ 100 % de l'équivalent hebdomadaire de la dose qu'un patient recevait lors d'un traitement antérieur aux IgIV ou IgSC.

Comparativement aux traitements antérieurs aux IgIV, certains aspects de la QVLS et de la satisfaction vis-à-vis du traitement étaient améliorés par le traitement sous-cutané avec Hizentra. Une amélioration statistiquement significative a été constatée au chapitre de la commodité du traitement en comparant les questionnaires sur la satisfaction vis-à-vis du traitement avec le médicament (QSTM) obtenus au début et à la fin de l'étude.

On a observé dès le début, chez des patients qui initialement recevaient un traitement aux IgIV (changement médian : +17,2; IC à 95 % : 8,5; 26,0), une amélioration significative du score total de l'index de la qualité de vie (IQV) par rapport à la fin de l'étude. Les scores médians se sont améliorés dans tous les domaines évalués comparativement aux résultats obtenus avant l'étude. Les domaines de l'IQV «interférence du traitement» (de 58,3 à 91,7 :  $p < 0,0001$ ), «problèmes reliés au traitement» (de 62,5 à 83,3 :  $p < 0,0332$ ) et «contexte du traitement» (de 55,6 à 94,4 :  $p < 0,0001$ ) présentaient tous une amélioration statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) lorsque les patients passaient d'un traitement aux IgIV à un traitement aux IgSC. Chez les patients déjà traités avec des préparations d'IgSC, aucun changement pertinent n'a été observé dans l'un ou l'autre des domaines étudiés ainsi qu'au chapitre du score total de l'IQV, et aucun inconvénient n'a été relevé.

### **Étude de soutien américaine de phase III**

#### Conclusions

L'étude pivot européenne et l'étude de soutien américaine ont démontré que le traitement aux IgSC avec Hizentra est un traitement hautement efficace chez les patients atteints d'un déficit immunitaire. Les objectifs primaires visant à démontrer l'efficacité de Hizentra dans le traitement des patients atteints d'un DIP ont été clairement atteints. Des valeurs soutenues des  $C_{\min}$  d'IgG, comparativement aux traitements aux IgG antérieurs (c.-à-d. une augmentation de 8,1 %), ont été obtenues dans l'étude européenne, et le taux annuel des infections bactériennes graves était de 0 pendant la période d'évaluation de l'efficacité dans le cas de ces deux études. Le profil d'efficacité positif de Hizentra était appuyé de façon systématique par les résultats des analyses secondaires de l'efficacité lors des études européenne et américaine. De plus, aucun écart d'importance clinique en ce qui concerne l'efficacité de Hizentra n'a été constaté chez les patients pédiatriques et il n'a pas été nécessaire d'appliquer des exigences posologiques particulières aux patients pédiatriques pour obtenir les taux sériques d'IgG désirés.

Le traitement avec Hizentra, à une dose équivalente au traitement antérieur avec des IgIV, a amélioré la qualité de vie des patients et leur satisfaction vis-à-vis du traitement. Les résultats concordent avec ceux d'études passées démontrant que le traitement avec des IgSC a considérablement amélioré le niveau de qualité de vie liée à la santé habituellement faible chez les patients atteints de DIP. Les patients qui sont passés d'un traitement aux IgIV à Hizentra ont présenté une amélioration plus importante du niveau de qualité de vie liée à la santé que les patients qui sont passés d'un autre traitement aux IgSC à Hizentra. Les aspects les plus importants qui ont contribué à l'amélioration générale de la qualité de vie des patients ont été : « interférence du traitement », « problèmes reliés au traitement » et « contexte du traitement ». De plus, les patients ont signalé l'aspect « commodité du traitement » comme étant le principal facteur ayant contribué à l'amélioration générale de la satisfaction vis-à-vis du traitement lorsqu'ils sont passés au traitement avec Hizentra. Ces résultats sont en accord avec les résultats d'études antérieures démontrant une amélioration de la qualité de vie lorsque les patients passent d'un traitement aux IgIV à un traitement aux IgSC.

## Étude PATH

La supériorité des doses de Hizentra par rapport au placebo a été démontrée pour le critère d'évaluation primaire. Le **Tableau 8** présente les résultats.

**Tableau 8: Période de traitement SC: Analyse du critère d'évaluation primaire et de la rechute de PDIC**

Analyse	Rechute de PDIC (ou retrait pour autre raison), n (%) (IC 95% <sup>a</sup> )		Différence en % (IC 95% <sup>b</sup> ) valeur p <sup>c</sup>	Rechute de PDIC (ou retrait pour autre raison), n (%) (IC 95% <sup>a</sup> )	Différence en % (IC 95% <sup>b</sup> ) valeur p <sup>c</sup>
	Placebo	0.2 g/kg Hizentra	0.2 g/kg Hizentra Versus Placebo	0.4 g/kg Hizentra	0.4 g/kg Hizentra Versus Placebo
Analyse du critère d'évaluation primaire	<b>N = 57</b> 36 (63.2) (50.2, 74.5)	<b>N = 57</b> 22 (38.6) (27.1, 51.6)	-24.6 (-40.7, -6.21) 0.007 <sup>d</sup>	<b>N = 58</b> 19 (32.8) (22.1, 45.6)	-30.4 (-46.0, -12.2) < 0.001 <sup>d</sup>
Analyse de la rechute de PDIC <sup>e</sup>	<b>N = 57</b> 32 (56.1) (43.3, 68.2)	<b>N = 57</b> 19 (33.3) (22.5, 46.3)	-22.8 (-39.0, -4.6)	<b>N = 58</b> 11 (19.0) (10.9, 30.9)	-37.2 (-51.7, -19.7)

IC = intervalle de confiance; PDIC = polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique; SC = sous-cutanée.

a intervalle de confiance de score de Wilson pour la proportion de sujets avec rechute de PDIC (%).

b intervalle de confiance de score de Wilson pour la différence de proportion de sujets ayant une rechute de PDIC (%).

c Test exact unilatéral de Fisher.

d Multiplicité adressée par une procédure de comparaison multiple basée sur des tests hiérarchiques.

e Analyse des rechutes: seules les rechutes de PDIC ont été comptabilisées en tant qu'événements.

On a évalué le temps écoulé avant la rechute de PDIC, et les probabilités correspondantes de rechute de PDIC estimées selon la méthode de Kaplan-Meier ont été les suivantes : placebo, 58,8 %; Hizentra à 0,2 /kg de poids corporel, 35,0 %; et Hizentra à 0,4 /kg de poids corporel, 22,4 %.

Dans l'ensemble, sur le plan du score INCAT moyen, de la force de préhension moyenne, du score moyen du *Medical Research Council* (MRC) et du score centile moyen sur l'échelle d'incapacité globale selon le modèle de Rasch (R-ODS pour *Rasch-built Overall Disability Scale*), l'état des sujets des deux groupes recevant une dose d'Hizentra est resté relativement stable, tandis que l'état des sujets du groupe recevant le placebo s'est détérioré.

Selon les résultats au questionnaire européen sur la qualité de vie en 5 dimensions EuroQoL, comparativement au placebo, l'état de santé s'est maintenu ou s'est amélioré chez plus de sujets traités par Hizentra dans chacune des dimensions de la santé.

## Étude de prolongation de l'étude PATH

Les patients qui ont complété l'étude PATH sans rechute avec une dose de 0,2 g/kg de poids corporel et ont initialement reçu cette dose dans l'étude de prolongation ont eu un taux de rechute de 50% (3/6 patients). Pour tous les patients ayant reçu la dose de 0,2 g/kg de poids corporel dans l'étude de prolongation, 47,9% (35/73 patients) ont subi une rechute. Dans l'étude de prolongation, on a pu réduire la dose de 0,4 g/kg à 0,2 g/kg de poids corporel sans récurrence chez 67,9% des sujets (19/28 patients). Tous les patients qui ont rechuté (rechute est définie comme une détérioration par > 1 point du score total du INCAT) ont récupéré dans les 4 semaines suivant l'initiation de 0,4 g/kg de dose de poids corporel. La force de préhension, le score de somme du MRC et le score de centile du R-ODS sont restés stables par rapport au niveau de référence pour les patients qui n'ont jamais eu de rechute dans l'étude de prolongation.

## 15 MICROBIOLOGIE

Sans objet.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### *Toxicité par administration unique et répétée*

Aucune étude de toxicité à dose unique n'a été menée avec Hizentra. En général, au début du développement d'un médicament, les études sur la toxicité par administration unique peuvent fournir des renseignements utiles concernant la relation dose-réponse. Cependant, en ce qui concerne les préparations d'immunoglobulines sous-cutanées (IgSC) ainsi que la L-proline, ce type de renseignement était considéré comme étant déjà largement disponible.

Les étapes de fabrication novatrices utilisées dans la production de Hizentra, introduites dans la fabrication du produit thérapeutique parent Privigen (IgPro10), misent sur l'obtention d'un procédé de purification amélioré qui maintient l'ingrédient actif, à savoir l'IgG, dans son état natif, comme il a été démontré par bon nombre d'essais *in vitro*. Les excipients L-proline et polysorbate 80 sont bien connus et couramment utilisés dans les produits dérivés du plasma présentement sur le marché, et leurs quantités sont contrôlées dans la fabrication de Hizentra. Par conséquent, aucune étude sur la toxicité par administration unique n'a été effectuée.

Aucune étude sur la toxicité par administration répétée n'a été effectuée avec Hizentra en raison de la xénoréactivité et de l'immunogénicité du produit. L'antigénicité des IgG humaines chez le rat a été confirmée à l'aide d'une étude de 28 jours en administrant des doses répétées de 200 et 800 mg d'IgG/kg de poids corporel par jour. Dans cette étude, tous les animaux ont développé des anticorps dirigés contre les IgG humaines et ont toléré, sans aucun signe clinique apparent ni aucun signe d'effet indésirable, des administrations sous-cutanées de Hizentra plusieurs fois supérieures à la dose thérapeutique.

Des études sur la toxicité par administration répétée de L-proline ont été menées chez deux modèles animaux, c.-à-d. le rat et le chien :

Dans une étude par administration répétée d'une durée de 5 jours visant à établir la posologie intraveineuse, des groupes de rats mâles ont reçu pendant 7 heures une dose faible et élevée (579 et 1 449 mg/kg de poids corporel) de L-proline. D'autres groupes de rats ont reçu une dose faible et élevée (378 et 945 mg/kg de poids corporel par jour) de glycine, ou de saline physiologique. La dose élevée représente la dose quotidienne maximale pouvant être perfusée chez les animaux. On n'a relevé aucune indication de toxicité. Il a été possible d'établir un « niveau sans effet indésirable observé » pour la dose élevée de 1 449 mg de L-proline par kg de poids corporel par jour ainsi que pour la dose élevée de 945 mg de glycine par kg de poids corporel par jour, respectivement. La dose élevée a donc été considérée appropriée en tant que dose maximale pour l'étude finale de toxicité d'une durée de 28 jours.

Dans une étude sur l'administration répétée par voie intraveineuse de 28 jours, qui comprend une période d'observation de 2 semaines sans traitement, des groupes de rats mâles et femelles ont reçu quotidiennement une dose faible et élevée (579 et 1 449 mg/kg de poids corporel par jour) de L-proline administrée sur une période de 7 heures. D'autres groupes de rats ont reçu une dose faible et élevée (378 et 945 mg/kg de poids corporel par jour) de glycine, ou de saline physiologique. Le groupe de la dose élevée représente la dose quotidienne maximale pouvant être perfusée chez les animaux. On n'a constaté aucune mort non planifiée au cours de l'étude. On n'a constaté aucun signe clinique lié au traitement dans aucun des groupes ni lésion oculaire associée au traitement. On n'a remarqué aucune influence apparente du traitement sur les paramètres hématologiques ni sur ceux de la chimie clinique. On n'a signalé aucun effet en rapport avec le traitement quant aux paramètres urinaires. On n'a remarqué aucune influence apparente du traitement avec la L-proline et la glycine quant au poids des organes, ni à la suite d'examens macroscopiques et microscopiques des tissus. Les seuls changements liés au traitement étaient de légères (statistiquement non significatives) réductions du gain en masse corporelle et une réduction de la consommation d'aliments pendant les 2 premières semaines du traitement, surtout chez les mâles. Ces changements touchaient principalement les animaux traités avec les deux doses de L-proline et la dose de glycine de 945 mg/kg de poids corporel par jour, alors que les animaux recevant une dose de glycine de 378 mg/kg de poids corporel par jour n'étaient pas touchés. En vertu des conditions expérimentales définies, il a été possible d'établir un « niveau sans effet indésirable observé » pour la dose de L-proline de 1 449 mg/kg de poids corporel par jour ainsi que pour la dose de glycine de 945 mg/kg de poids corporel par jour.

Dans le cadre des études réalisées chez le chien, des doses de L-proline allant jusqu'à 4 350 mg/kg de poids corporel ont été administrées à des chiens mâles ou femelles de race Beagle par le biais de perfusions intraveineuses d'une durée de 7 heures, sur une période de 7 ou 28 jours consécutifs. Aucun résultat d'ophtalmoscopie, d'électrocardiographie, d'hématologie ou de chimie clinique n'était considéré comme relié au traitement et aucun résultat d'histologie ou de nécropsie ne pouvait être attribué à la L-proline. On n'a remarqué aucun changement quant aux paramètres urinaires qui était considéré comme étant

directement lié au traitement à la L-proline et la majorité des changements observés étaient liés à un déséquilibre des électrolytes physiologiques causé par les quantités élevées administrées.

Dans l'étude de 4 semaines, des signes cliniques, dont des vomissements, ont été observés chez plusieurs animaux appartenant au groupe recevant la dose la plus élevée. Les profils du poids corporel étaient considérés satisfaisants pendant l'étude. Une réduction de la consommation d'aliments a généralement été observée chez les animaux assujettis à la dose la plus élevée (4 350 mg/kg) pendant le traitement.

En conclusion, la perfusion intraveineuse (d'une durée de 7 heures) de L-proline à des doses de 2 170 et 4 350 mg/kg et à des débits de perfusion de 9 et 18 mL/kg/h pendant 28 jours consécutifs était considérée comme étant bien tolérée par les chiens de race Beagle. La dose de L-proline de 4 350 mg/kg a reçu la mention «niveau sans effet indésirable observé». Or, il a été possible de déterminer une marge de sécurité correspondant à plus de 75 fois la dose humaine maximale de L-proline utilisée dans les études cliniques avec Hizentra.

#### **Cancérogénicité :**

Les études sur la cancérogénicité sont inappropriées pour les molécules d'IgG trouvées dans Hizentra ni pour l'excipient L-proline parce qu'ils sont tous deux disponibles de façon endogène et un dosage répété d'IgG humaines causerait des réactions immunologiques chez les espèces hétérologues. Peu de données sur la L-proline sont disponibles dans la littérature. Il a été démontré que la L-proline n'a aucune incidence sur la progression du carcinome du canal cholédoque chez le hamster.

#### **Génotoxicité :**

Les IgG humaines ne peuvent interagir directement avec l'ADN ou les chromosomes dans les cellules humaines intactes. Par conséquent, il n'est pas approprié de procéder à l'évaluation de la génotoxicité de Hizentra.

L'absence de génotoxicité directe a été démontrée dans le cas de la L-proline en combinaison avec le nicotinamide et la L-isoleucine par le biais de divers tests comme le test d'Ames, le test *in vitro* de cytogénicité, le test sur les gènes de stress chez les bactéries (Pro-Tox) et le test sur les micronucleus de la moelle osseuse chez la souris. Les résultats publiés dans la littérature scientifique soutiennent que la L-proline n'est pas mutagène dans le test d'Ames, les essais de mutagénèse microsomale ou l'essai pratiqué par l'intermédiaire d'animaux hôtes.

### **Tolérabilité locale :**

En vue d'évaluer si les propriétés de Hizentra (IgPro20; concentration protéique à 20 %, pH 4,8) avaient un effet sur la tolérabilité lors de la perfusion sous-cutanée, une étude sur la tolérabilité locale a été menée chez le lapin à l'aide du produit commercialisé de comparaison Beriglobin P. La concentration en protéines de Beriglobin P est de 16 % et son pH est de 6,8. D'autres produits d'IgG en cours de développement chez CSL Behring à cette époque ont été évalués (IgPro10, IgPro16, IgPro18). Une deuxième étude sur la tolérabilité locale chez le lapin a été menée en vue d'évaluer les réactions locales putatives aux sites d'administration après injection de Hizentra par voie intraveineuse, intra-artérielle et paraveineuse. Dans cette dernière étude, on a utilisé un lot de Hizentra qui avait également été étudié lors d'un essai clinique.

Tous les produits IgPro testés, lorsqu'ils sont administrés à des volumes égaux, ont démontré une tolérabilité locale semblable ou meilleure par rapport à celle du produit commercialisé de comparaison Beriglobin P. De légères différences observées entre les produits testés pouvaient principalement être attribuées aux différentes doses de protéines administrées qui découlaient de l'utilisation de volumes égaux de chaque produit. Néanmoins, même Hizentra qui contenait la plus forte concentration en protéines (20%) présentait une tolérabilité locale semblable au produit commercialisé de comparaison Beriglobin P. L'administration de Hizentra à des doses uniques par voie intraveineuse et intra-artérielle est bien tolérée localement; les résultats obtenus à la suite d'administration par voie paraveineuse du produit sont acceptables considérant la voie d'administration normale de Hizentra.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

En raison de la xénoréactivité des IgG humaines chez les espèces animales, aucune étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement n'a été menée avec Hizentra.

Aucune étude de segment I (fertilité et premiers stades du développement embryonnaire) et III (développement périnatal et postnatal, y compris la fonction maternelle) portant sur la toxicité reproductive n'a été menée avec la L-proline, qui est biodisponible de façon endogène chez l'humain et utilisée à grande échelle dans les produits destinés aux humains. De plus, au cours des études sur la toxicité d'une durée de quatre semaines, on n'a découvert aucun signe histopathologique sur les organes reproducteurs des rats et des chiens traités jusqu'à la dose maximale, et ce, jusqu'au jour 28, jour de leur euthanasie.

Une étude de segment II (tératogénicité et embryotoxicité) portant sur la toxicité reproductive chez le rat a été menée avec la L-proline à raison d'une dose de 1 449 mg/kg/jour administrée par voie intraveineuse pendant 7 heures par jour du jour 6 au jour 17 de gestation. Cette dose correspond à une solution de 42 mL de L-proline/kg de poids corporel et représente la dose quotidienne maximale pouvant être perfusée chez les animaux. On n'a relevé aucune indication de toxicité maternelle ou d'embryotoxicité et la dose utilisée avait reçu la mention « niveau sans effet indésirable observé ».

**Toxicologie particulière :**

Aucune étude de toxicité à dose unique n'est disponible pour Hizentra ou son excipient L-proline.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Hizentra®

#### Immunoglobuline sous-cutanée (humaine)

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **Hizentra®** 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 **Hizentra®**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- En de rares occasions, les immunoglobulines humaines normales peuvent entraîner une chute de la pression artérielle associée à une réaction anaphylactique, même chez des patients qui ont présenté une bonne tolérance à une administration précédente d'immunoglobulines humaines normales. Tout soupçon de réaction allergique ou de type anaphylactique exige l'interruption immédiate de l'injection. En cas de choc, les traitements médicaux standards adéquats sont de rigueur.
- Il existe des données cliniques d'une association entre l'administration d'immunoglobulines et les événements thromboemboliques comme les infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébraux (AVC), les embolies pulmonaires et les thromboses veineuses profondes. Par conséquent, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit et administre des immunoglobulines.
- Voici des facteurs de risque pour les événements thromboemboliques : âge avancé, utilisation d'œstrogènes, cathéters vasculaires centraux à demeure, antécédents de maladies vasculaires ou épisodes thrombotiques, conditions hyper coagulines acquises ou héréditaires, périodes d'immobilisation prolongées, hypovolémie sévère, maladies qui augmentent la viscosité du sang et facteurs de risques cardiovasculaires (incluant obésité, hypertension, diabète de type II, antécédents d'athérosclérose et/ou un débit cardiaque faible).
- Les thromboses peuvent survenir même en l'absence de facteurs de risque connus.

#### Pour quoi Hizentra® est-il utilisé?

Hizentra (Hi – zen – tra) est un médicament utilisé pour traiter les conditions dans lesquelles le système immunitaire) d'une personne ne fonctionne pas correctement :

Déficit immunitaire primaire (DIP), le déficit immunitaire secondaire (DIS) et la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique (PDIC). L

## **Comment Hizentra® agit-il?**

Hizentra est un produit hautement purifié, appelé une immunoglobuline, fabriqué à partir de plasma humain. Hizentra contient des anticorps de type immunoglobuline G (IgG), lesquels se trouvent dans le sang des individus en santé et aident à combattre les germes tels les bactéries et les virus. Les anticorps sont des composants majeurs de l'immunité et l'IgG est le principal type d'anticorps présent dans le sang, ce qui lui permet de contrôler l'infection des tissus de l'organisme.

Hizentra est offert sous forme de solution stérile dans des flacons ou des seringues pré-remplies à usage unique et est administré par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hizentra est un médicament pour le traitement du déficit immunitaire primaire, du déficit immunitaire secondaire et de la polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique, des conditions dans lesquelles un système de défense naturelle de la personne (ou le système immunitaire), ne fonctionne pas correctement.

En temps normal, notre système immunitaire nous aide à nous défendre contre les infections en reconnaissant les bactéries potentiellement nocives et les virus qui pénètrent notre organisme tous les jours. Le système immunitaire produit alors des protéines spéciales appelées anticorps (ou immunoglobulines) qui combattent les envahisseurs (germes). Toutefois, lorsque le système immunitaire ne fonctionne pas correctement, il est incapable de produire ces précieux anticorps, ce qui nous rend vulnérables.

Hizentra est défini comme un traitement de substitution des anticorps parce qu'il remplace les anticorps IgG indispensables qui manquent aux personnes dont les taux de ces protéines anti-infections sont faibles. En remplaçant ces anticorps importants, Hizentra permet aux personnes atteintes d'un déficit immunitaire primaire ou secondaire de mieux combattre les infections et même de les éviter.

Chez les personnes atteintes de PDIC, on pense qu'Hizentra contribue à protéger les nerfs contre les attaques.

## **Quels sont les ingrédients dans Hizentra®?**

Ingrédients médicinaux : Immunoglobulines humaines (IgG)

Ingrédients non médicinaux : L-proline.

*Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicinaux, consultez la partie I de la Monographie de produit*

## **Hizentra® est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Hizentra est une solution destinée à la perfusion par voie sous-cutanée.

Hizentra est offert dans un flacon ou dans une seringue pré-remplie inviolable à usage unique contenant 0,2 gramme de protéines par mL d'une solution dépourvue d'agent de conservation.

**Ne prenez pas Hizentra® si :**

- Vous avez déjà fait une réaction anaphylactique ou une réaction systémique grave associée à l'administration de l'immunoglobuline humaine normale ou aux composants de Hizentra.
- Hizentra est contre-indiqué chez les patients atteints d'hyperprolinémie de type I et II (taux élevés de proline dans le sang), étant donné qu'il contient de la L-proline, qui est utilisée comme stabilisant.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Hizentra®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous êtes enceinte ou vous pensez l'être;
- vous allaitez;
- vous avez des antécédents de réaction allergique ou d'autres réactions indésirables aux immunoglobulines;
- vous avez tout récemment été vacciné;
- vous souffrez d'un déficit en IgA;
- vous souffrez d'une maladie du rein;
- vous souffrez d'hyperprolinémie (hauts niveaux de proline dans le sang);
- vous avez des antécédents d'événements thromboemboliques (p. ex., thrombose veineuse profonde, obstruction d'un vaisseau sanguin, caillot sanguin, accident vasculaire cérébral (AVC)).

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

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Hizentra® :**

- Hizentra® peut entraver l'efficacité de certains vaccins tels que les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle. Le médecin responsable de l'immunisation doit être informé de tout traitement récent avec Hizentra afin de prendre les mesures nécessaires.
- Hizentra® ne doit pas être mélangé à tout autre produit.

## Comment prendre Hizentra®:

- Votre médecin ou un professionnel de la santé vous enseignera les techniques appropriées pour administrer Hizentra. **Vous ne devez suivre les directives qui suivent qu'après avoir appris ces techniques.**
- Hizentra doit être administré par voie sous-cutanée (sous votre peau) seulement. Il NE FAUT PAS administrer Hizentra dans un vaisseau sanguin (veine ou artère). Vous devez utiliser des aiguilles et une tubulure pour administrer Hizentra. Au cours d'une même séance, il est possible d'insérer plus d'une aiguille de façon sous-cutanée à différents endroits de votre corps. Le temps de perfusion dépend de la dose qu'on vous administre et de la vitesse à laquelle votre médecin a choisi de vous l'administrer. Vous pouvez opter pour une administration quotidienne ou jusqu'à toutes les deux semaines. Dans le cas d'une administration hebdomadaire, il faut compter environ 1 à 2 heures pour compléter la perfusion; cela dit, le temps de perfusion peut être plus long ou plus court en fonction de la dose et de la fréquence prescrites par votre médecin.
- Votre professionnel de la santé vous fournira les consignes quant à la façon d'éliminer tout produit non utilisé et le matériel jetable.
- Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce produit, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

## Instructions pour l'administration

Les instructions suivantes ne sont fournies qu'à titre indicatif. Avant d'administrer Hizentra, veuillez à être conseillé par un médecin et avoir reçu d'un professionnel de la santé une formation adéquate sur la préparation et l'utilisation du produit.

Veillez-vous assurer que vous avez reçu la marche à suivre appropriée de votre médecin ou professionnel de la santé au cas où vous manifesteriez une réaction indésirable grave.

Suivez les étapes ci-dessous et utilisez une technique aseptique lors de l'administration de Hizentra.	
<b>1</b>	<b>Nettoyer la surface</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Nettoyez une table ou autre surface plane.</li></ul>
<b>2</b>	<b>Rassembler les articles</b> <p>Rassemblez la ou les seringue(s) pré-remplie(s) et/ou le(s) flacon(s) de Hizentra. Les flacons / seringues pré-remplies doivent être à température ambiante avant l'administration.</p> <p>Rassemblez le matériel suivant (non fourni avec Hizentra) :</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• la trousse d'administration (tubulure et aiguille de type « papillon » ou trousse « multi-aiguilles »).</li> <li>• les tampons d'alcool et les écouvillons antiseptiques.</li> <li>• la ou les seringues.</li> <li>• le dispositif de transfert (flacon à seringue), le dispositif de transfert de seringue à seringue et/ou l'aiguille de transfert (si requis).</li> <li>• les gazes stériles et le ruban adhésif ou les pansements chirurgicaux transparents.</li> <li>• un contenant pour disposer des objets pointus.</li> <li>• le registre ou le calendrier des traitements.</li> <li>• la pompe à perfusion (si requise, assurez-vous qu'elle est prête à l'emploi conformément aux directives du fabricant). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ régulateur de débit pour perfusion (si requis)</li> </ul> </li> <li>• des gants (si le port des gants est recommandé par votre professionnel de la santé).</li> </ul>
<p><b>3</b></p>	<p><b>Se laver les mains</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lavez et séchez convenablement vos mains (Figure 1).</li> </ul>  <p style="text-align: center;">Figure 1</p>
<p><b>4</b></p>	<p><b>Inspecter les flacons ou les seringues pré-remplies</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Si vous utilisez des seringues pré-remplies</u>, retirez soigneusement la pellicule transparente recouvrant le plateau et inspectez le capuchon protecteur. Retirez la couche externe de l'étiquette enveloppante afin de pouvoir voir Hizentra à travers la couche interne complètement transparente, mais ne retirez pas l'étiquette complètement (Figure 2).</li> <li>• <u>Si vous utilisez des flacons</u>, inspectez la capsule inviolable de ceux-ci (Figure 3)</li> </ul>  <p style="text-align: center;">Figure 2</p>  <p style="text-align: center;">Figure 3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hizentra est une solution claire variant de jaune pâle à brun clair. Examinez la solution afin d'y déceler toute particule ou tout changement de couleur.</li> </ul>

**Ne pas utiliser la seringue pré-remplie ou le flacon si :**

- La solution est trouble ou contient des particules ou si elle a changé de couleur.
- Il/elle est endommagé(e), la capsule inviolable du flacon ou le capuchon protecteur de la seringue pré-remplie est manquant ou défectueux.
- La date de péremption inscrite sur l'étiquette est passée.

**5 Préparer Hizentra en vue de l'administration**

- Si vous utilisez des seringues pré-remplies de Hizentra, passez à [l'étape 5.1](#)
- Si vous utilisez des flacons de Hizentra, passez à [l'étape 5.2](#)

**5.1 Seringue(s) pré-remplie(s) de Hizentra**

Les seringues pré-remplies de 5 mL, 10 mL, 20 mL et de 50 mL sont fournies prêtes à l'emploi. Les seringues pré-remplies de 5 mL et de 10 mL sont déjà assemblées (Figure 4). Pour les seringues pré-remplies de 20 mL et de 50 mL (Figure 5), vissez la tige du piston sur le bouchon de la seringue pré-remplie avant l'utilisation (Figure 6).



Figure 4



Figure 5

Si vous utilisez une pompe, les seringues pré-remplies de Hizentra peuvent être placées directement dans la pompe à perfusion si leur taille est conforme aux exigences d'emploi de la pompe à perfusion. Veuillez suivre les instructions du fabricant, puis passez à l'étape 6.



Figure 6

**REMARQUE :**

Un adaptateur supplémentaire pourrait être nécessaire pour insérer correctement les seringues pré-remplies de Hizentra dans la pompe à perfusion. Demandez à votre fournisseur de matériel quel est l'adaptateur approprié et comment l'installer.

Si la taille des seringues pré-remplies de Hizentra ne convient pas à votre pompe à perfusion, transférez le contenu de la seringue pré-remplie dans une seringue stérile vide de la bonne taille en suivant les étapes ci-dessous :

- Utilisez un dispositif de transfert seringue à seringue (Figure 7) pour transférer le contenu de la

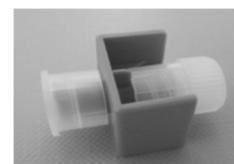


Figure 7

seringue pré-remplie dans la seringue stérile vide spécifique pour la pompe à perfusion.

- Retirez le capuchon protecteur de la seringue pré-remplie. Fixez le dispositif de transfert en effectuant une torsion de sa tubulure dans la seringue pré-remplie. Fixez la seringue vide en la vissant de l'autre côté du dispositif de transfert (Figure 8).
- Veuillez transférer la quantité nécessaire pour atteindre la dose prescrite.
- Poussez sur le piston de la seringue pré-remplie afin de transférer la solution de Hizentra de la seringue pré-remplie à la seringue vide (par exemple, en utilisant vos doigts, votre pouce ou la paume de votre main).
  - Si plusieurs seringues pré-remplies sont nécessaires à l'obtention de la dose prescrite, répétez cette étape. Retirez la seringue pré-remplie vidée et attachez une autre seringue pré-remplie au dispositif de transfert.
- Après avoir effectué le transfert, retirez la seringue pré-remplie vide et le dispositif de transfert en les dévissant de la seringue compatible avec votre pompe. Raccordez la seringue remplie à la tubulure de perfusion.



Figure 8

Passez à l'étape 6.

## 5.2 Transférer Hizentra du ou des flacon(s) à la seringue

- Retirez la capsule inviolable du flacon (Figure 9).
- Désinfectez le bouchon du flacon avec un tampon d'alcool (Figure 10). Laissez le bouchon sécher.
- Fixez une aiguille ou un dispositif de transfert à l'extrémité d'une seringue en utilisant une technique aseptique. Si un dispositif de transfert est utilisé, suivre les directives fournies par le fabricant. Si vous utilisez une aiguille et une seringue pour transférer Hizentra, suivre les directives ci-dessous :



Figure 9



Figure 10

- Fixez une aiguille de transfert stérile à une seringue stérile (Figure 11).
- Tirez le piston de la seringue pour remplir la seringue d'air. Il faut introduire un volume d'air équivalant au volume de Hizentra que vous retirerez du flacon.
- Déposez le flacon de Hizentra sur une surface plane. En maintenant le flacon en position verticale, insérez l'aiguille au centre du bouchon de caoutchouc du flacon.
- Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille ne touche pas à la solution. Poussez ensuite le piston de la seringue. Cette opération injectera de l'air à partir de la seringue dans l'espace vide du flacon.
- En laissant l'aiguille dans le bouchon de caoutchouc, renversez délicatement le flacon (Figure 12).
- Tirez doucement sur le piston de la seringue pour la remplir avec la solution de Hizentra.
  
- Retirez la seringue remplie ainsi que l'aiguille du bouchon de caoutchouc. Retirez l'aiguille, puis la jeter dans le contenant pour objets pointus.
- Répétez au besoin étape 5.2 avec d'autres flacons selon la dose de Hizentra prescrite.



Figure 11



Figure 12

Passez à l'étape 6.

## 6 Préparer la tubulure de perfusion

- Avant de remplir la tubulure de perfusion, assurez-vous que vous avez la dose prescrite dans la ou les seringues et que la tubulure d'administration est fixée. Si un régulateur de débit est nécessaire, remplissez le avec la tubulure.
- Préparez et remplissez la tubulure d'administration. Pour préparer la tubulure, fixez la seringue remplie de Hizentra à la tubulure d'administration et poussez délicatement le piston de la seringue afin de remplir la tubulure de Hizentra (Figure 13).
- **Arrêtez** de remplir la tubulure avant que la solution de Hizentra atteigne l'aiguille.



Figure 13

7	<p><b>Préparer la pompe à perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Avant de préparer la ou les pompe(s), assurez-vous que vous avez la dose prescrite dans la ou les seringue(s) et que la tubulure de perfusion est fixée.</li> <li>• Préparez la pompe à perfusion (en suivant les directives du fabricant, notamment concernant la fixation des adaptateurs requis).</li> <li>• Ne retirez pas les capuchons des aiguilles avant d'être prêt à perfuser.</li> <li>• Insérez la seringue remplie de Hizentra dans la pompe à perfusion.</li> </ul>
8	<p><b>Préparer le ou les sites d'injection</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sélectionnez une zone sur votre abdomen, votre cuisse, vos bras ou votre hanche latérale ou même une partie supérieure de vos jambes pour procéder à l'administration (Figure 14).</li> <li>• Ne jamais administrer Hizentra dans les régions où la peau est douloureuse, couverte d'une ecchymose (un bleu), rouge ou dure. Évitez d'administrer Hizentra dans des cicatrices ou des vergetures.</li> <li>• Utilisez un site différent pour chaque injection de Hizentra. Les nouveaux sites d'injection devraient être situés à au moins 1 pouce (2,5 cm) de distance du site d'injection précédent.</li> <li>• Si vous utilisez plus d'un site d'injection à la fois, laissez une distance d'au moins 2 pouces (5 cm) entre chaque site.</li> <li>• Désinfectez la peau à chaque site d'injection avec un tampon antiseptique pour la peau (Figure 15). Laissez la peau sécher.</li> </ul>

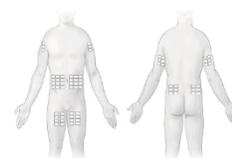


Figure 14



Figure 15

<p><b>9</b></p>	<p><b>Insérer l'aiguille</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilisez une aiguille par site. En cas d'injection dans plus d'un site, les étapes suivantes doivent être effectuées pour chaque aiguille, une à la fois : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Retirez le capuchon de l'aiguille.</li> <li>○ Avec deux doigts, pincez la peau autour du site d'injection. Insérez l'aiguille sous la peau d'un mouvement rapide, comme si c'était une fléchette (Figure 16).</li> <li>○ Recouvrez le site d'injection d'un pansement chirurgical transparent ou d'une gaze stérile fixée au moyen de ruban adhésif (Figure 17). L'aiguille ainsi fixée ne pourra pas se dégager.</li> </ul> </li> </ul>	 <p>Figure 16</p>  <p>Figure 17</p>
<p><b>10</b></p>	<p><b>Administrer Hizentra</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Commencez l'administration.</li> <li>• Si l'administration se fait à l'aide d'une pompe à perfusion, suivre les directives du fabricant pour la mettre en marche et commencer la perfusion. Une fois la perfusion terminée, retirez tout le dispositif ainsi que l'aiguille du site d'injection.</li> </ul>	
<p><b>11</b></p>	<p><b>Inscrire la perfusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirez la partie détachable de l'étiquette du flacon ou de la seringue pré-remplie de Hizentra et apposez cette dernière dans votre journal ou registre de traitement en indiquant la date et l'heure de la perfusion ainsi que la quantité exacte de Hizentra qui a été administrée. Scannez le flacon ou la seringue pré-remplie si l'enregistrement de la perfusion se fait électroniquement.</li> </ul>	
<p><b>12</b></p>	<p><b>Nettoyer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retirez le matériel d'administration comprenant l'aiguille de la peau et couvrez le(s) site(s) d'injection au moyen d'un pansement chirurgical.</li> <li>• Retirez la seringue de la pompe à perfusion.</li> <li>• Jetez les articles usagés (par exemple : aiguille, tubulure d'administration, dispositif de transfert...) dans le contenant d'élimination pour objets pointus conformément à la réglementation locale.</li> <li>• Nettoyez et rangez la pompe à perfusion selon les directives du fabricant.</li> </ul>	

**Dose habituelle :**

Le professionnel de la santé devrait personnaliser votre dose en fonction de votre réponse clinique au traitement avec Hizentra ainsi que de la valeur de vos concentrations sériques minimales d'IgG.

Les doses peuvent être modifiées avec le temps en vue d'obtenir l'effet et les taux sériques d'IgG désirés.

Votre professionnel de la santé discutera avec vous la transition d'IgIV à IgSC.

En générale, pour une posologie hebdomadaire ou fréquente, commencez le traitement avec Hizentra une semaine après la dernière infusion d'IgIV ou de Hizentra/IgSC. Pour une posologie toutes les deux semaines, commencez le traitement une ou deux semaines après la dernière infusion d'IgIV ou 1 semaine après la dernière infusion hebdomadaire de Hizentra/IgSC.

### **Surdosage :**

Les conséquences d'un surdosage sont inconnues avec Hizentra.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de [Marque nominative], 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 :**

Veillez aviser votre professionnel de la santé si vous oubliez une dose. Il convient d'administrer toute dose oubliée le plus tôt possible pour s'assurer d'atteindre un taux sérique d'IgG convenable.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Hizentra®?**

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

Aucun effet secondaire grave lié au médicament n'a été observé chez les patients traités avec Hizentra au cours des études cliniques qui visaient à évaluer son innocuité. Cependant, il y a eu des rapports d'événements thrombotiques graves (caillots sanguins) suivant l'utilisation d'autres immunoglobulines sous-cutanées (humaines).

Des réactions au site d'injection sont fréquentes avec les perfusions d'IgSC et ce genre d'effet indésirable est attendu. Dans l'ensemble, les effets indésirables étaient d'une intensité légère à modérée.

Les symptômes suivants sont fréquents : réactions locales aux sites d'injection (p. ex., enflure, rougeur, chaleur, douleur et démangeaisons), maux de tête, diarrhée, maux de dos, nausée, douleur dans les extrémités, toux, éruption cutanée (« rash »), vomissements, douleur abdominale (dans le haut du ventre), migraine, douleur, démangeaisons, urticaire, fatigue et rhinopharyngite.

Des cas isolés de: réaction d'hypersensibilité grave (réaction anaphylactique) du système immunitaire, syndrome de méningite aseptique (méningite non infectieuse passagère et réversible se traduisant par l'inflammation des membranes qui protègent le cerveau et la moelle épinière) et thromboembolies (formation d'un caillot qui peut passer dans la circulation sanguine et obstruer un vaisseau sanguin) se sont manifestés suivants le traitement par Hizentra.

Si l'un ou l'autre des symptômes ci-dessus apparaît, vous semble grave ou vous inquiète, consultez votre professionnel de la santé.

Avertissez votre professionnel de la santé immédiatement, ou présentez-vous à l'urgence si vous avez de l'urticaire, de la difficulté à respirer, une respiration sifflante, des étourdissements ou une perte de connaissance. Il pourrait s'agir de signes de réaction allergique grave.

Avertissez votre professionnel de la santé immédiatement si vous présentez l'un ou l'autre des symptômes suivants. ***Il pourrait s'agir de signes d'un problème sérieux.***

- Maux de tête sévères accompagnés de nausées, des vomissements, une raideur au niveau du cou, de la fièvre et une sensibilité à la lumière. Ces signes pourraient indiquer une enflure du cerveau appelée méningite.
- Douleur, enflure, chaleur, rougeur ou une bosse au niveau de vos jambes ou de vos bras, essoufflement inexplicé, douleur ou inconfort à la poitrine qui s'aggrave lors de respiration profonde, accélération inexplicée du pouls, engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps, confusion soudaine ou difficulté à parler. Il pourrait s'agir de signes indiquant la présence d'un caillot sanguin.
- Fièvre supérieure à (37,8°C)(100°F) .Il pourrait s'agir d'un signe d'infection.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Parlez à votre professionnel de la santé de tout effet indésirable qui vous inquiète. Vous pouvez demander à votre médecin de vous fournir plus d'information qui est disponible au professionnel de la santé.

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.

## Effets secondaires graves et mesure à prendre

Symptôme ou effet	Contactez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiate
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<p><b>RARE<sup>1</sup></b></p> <p>Réactions d'hypersensibilité et anaphylactiques sévères : chute de la tension artérielle, gonflement du visage ou de la langue, gonflement de la gorge, essoufflement, fièvre, frissons, vertiges, accélération du rythme cardiaque, rougeurs.</p>		X	X
<p>Signes d'un caillot sanguin : douleur, gonflement, chaleur, rougeur ou grosseur dans les jambes ou les bras, essoufflement inexplicable, douleur ou gêne dans la poitrine qui s'aggrave en cas de respiration profonde, pouls rapide inexplicable, engourdissement ou faiblesse d'un côté du corps, confusion soudaine ou difficulté à parler.</p>		X	X
<p><b>TRÈS RARE<sup>2</sup></b></p> <p>Méningite non infectieuse : maux de tête sévères avec nausées, vomissements, raideur de la nuque, fièvre et sensibilité à la lumière.</p>		X	X

1 RARE : peut affecter les patients dans moins de 10 cas sur 10 000 perfusions.

2 TRÈS RARE : peut affecter les patients dans moins de 10 cas sur 100 000 perfusions.

### **Déclaration des effets secondaires**

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

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

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

***\*Nous vous recommandons de faire parvenir en copie conforme à CSL Behring Canada, Inc. tout courriel portant sur des effets secondaires soupçonnés à l'adresse électronique suivante :***

**[AdverseReporting@CSLBehring.com](mailto:AdverseReporting@CSLBehring.com)**

### **Entreposage :**

Hizentra peut être conservé soit dans le réfrigérateur, soit à température ambiante (de +2°C à +25°C). Hizentra est stable jusqu'à la date de péremption qui est imprimée sur son emballage et sur l'étiquette du flacon ou de la seringue pré-remplie. Il ne faut pas l'utiliser après la date de péremption. La solution de Hizentra ne contient aucun agent de conservation et doit être administrée dès que possible une fois que le flacon ou la seringue pré-remplie est ouvert(e). Il ne faut pas congeler Hizentra. Il ne faut pas utiliser le produit s'il a été congelé. Il ne faut pas agiter le flacon. Lors de l'entreposage, il convient de conserver Hizentra dans son emballage d'origine pour le protéger de la lumière.

Il faut tenir Hizentra et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de Hizentra®:**

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

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

Dernière révision: 2023, FR, 14